



**З.С. Шпрах**

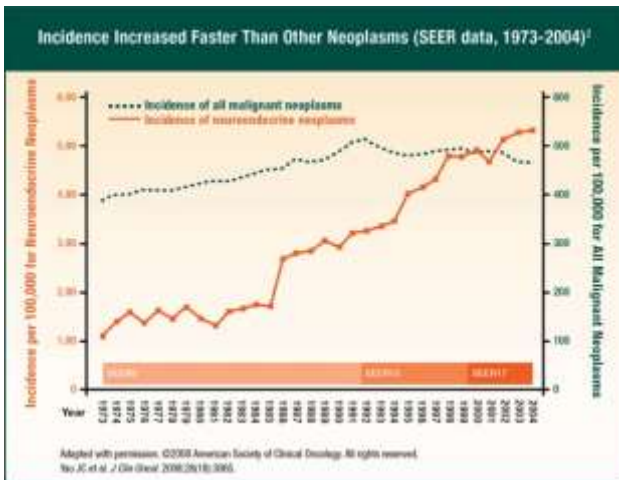
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России

**Лекарственное средство для лечения  
нейроэндокринных опухолей:  
от научной идеи до клинических исследований**

Международная конференция «Реальный путь от научных разработок до лекарственных средств»  
2 ноября 2018 года

# Нейроэндокринные опухоли (НЭО)

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – разнородная группа новообразований, возникающих из клеток диффузной нейроэндокринной системы, расположенных практически во всех органах и тканях, способных продуцировать гормоны и другие биологически активные амины

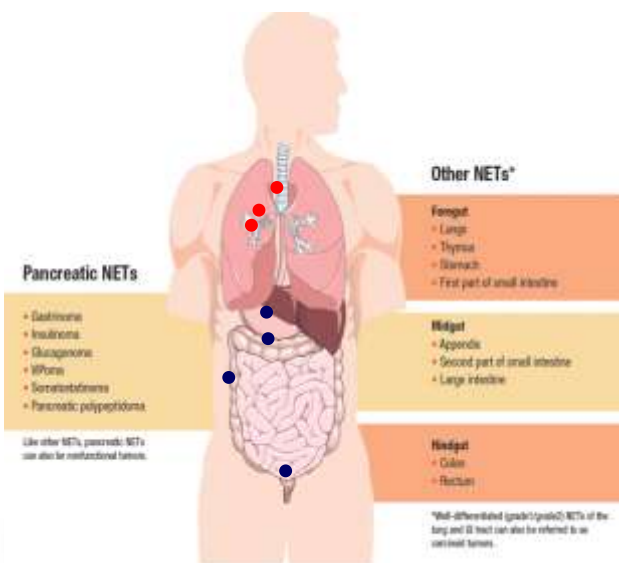


## Заболеваемость НЭО

- 6,98 случаев НЭО на 100 000 населения в год,
- прогноз увеличения до 8 случаев на 100 000 млн населения в ближайшие 2-3 года

[Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data]

“These are unique tumors, quite different from prostate or breast cancer, because these tumors may also secrete hormones that cause patients to feel ill. And that’s unusual for most common cancers.” – Dr. Larry Kvoles



## Анатомическая локализация первичной опухоли

- ✓ желудочно-кишечный тракт (67,5 %)
  - тонкий кишечник (41,8 %)
  - прямая кишка (27,4 %)
  - желудок (8,7 %)
- ✓ бронхолегочная система (25,3 %)

References: 1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine Tumors, V1.2011. N. Naudin, M. Kim, L. Loh, et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. Gastroenterology 2005; 128(5):1717-1731.

# Алгоритм лечения нейроэндокринных опухолей

## Цели:

- непосредственное цитотоксическое и цитостатическое воздействие на опухолевый процесс
- купирование симптомов, обусловленных гиперпродукцией соответствующих гормонов и пептидов

Хирургическое лечение  
(резекция, циторедуктивная операция, радиочастотная абляция, эмболизация/ химиоэмболизация, трансплантация печени)

Ki-67 < 2 %

Ki-67 < 3 - 20 %

Ki-67 > 20 %

Биотерапия

аналоги соматостатина (АС)

α-интерфероны

Комбинации:

АС + α-ИФН

АС + эверолимус

АС + бевацизумаб

Химиотерапия

стрептозотоцин (STZ) + 5-фторурацил/доксорубин

стрептозотоцин (STZ) + RAD001

темозоламид + капецитабин

аналоги соматостатина для контроля симптомов

Химиотерапия

цисплатин + этопозид

темозоламид + капецитабин + бевацизумаб

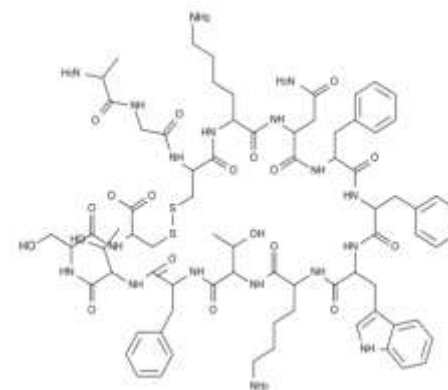
аналоги соматостатина для контроля симптомов

[K. Öberg et al, 2012]

# Аналоги соматостатина и рецепторы к соматостатину

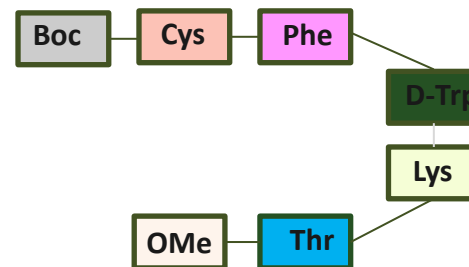
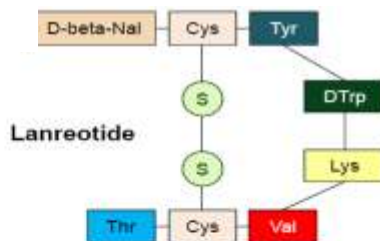
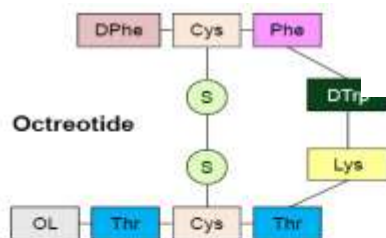
Рецепторы к соматостатину экспрессируются большинством НЭО

Встречаемость в НЭО	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Эндокринные опухоли поджелудочной железы	68	95	46	93	57
Нейроэндокринные опухоли из средней кишки	80	95	65	35	75
Ингибирующее действие:					
Секреция гормонов	+	+			+
Пролиферация	+	+	+		+
Индукция апоптоза		+	+		

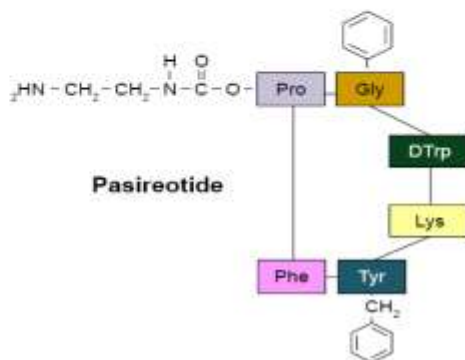
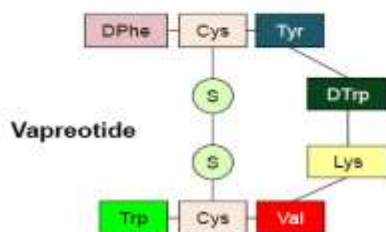


Соматостатин

Basu B., 2010, Modlin I.M., 2010, Hofland L.J., 2003, Ferrante E., 2006



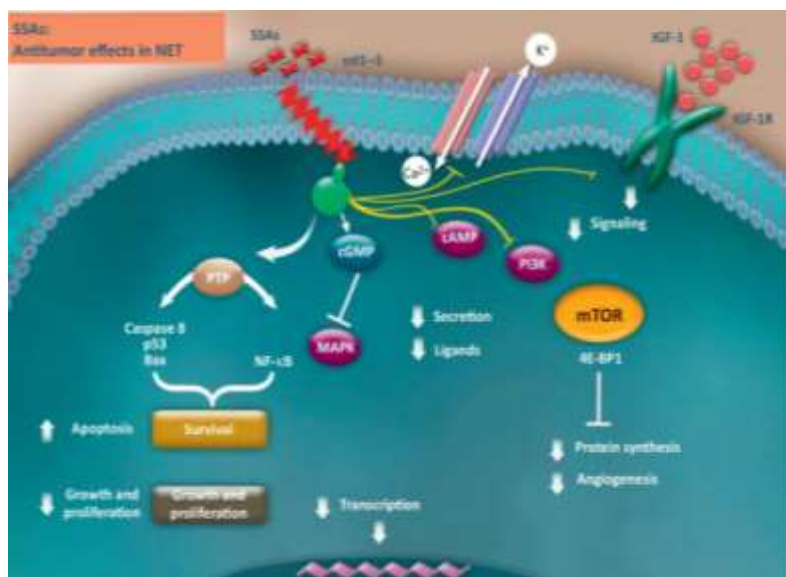
Цифетрилин



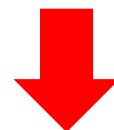
# Механизм противоопухолевого действия Цифетрилина

## Прямое антипролиферативное действие

Связывание с рецепторами на поверхности клеток



*M. Chalabi, C. Duluc, Ph. Caron, 2013*



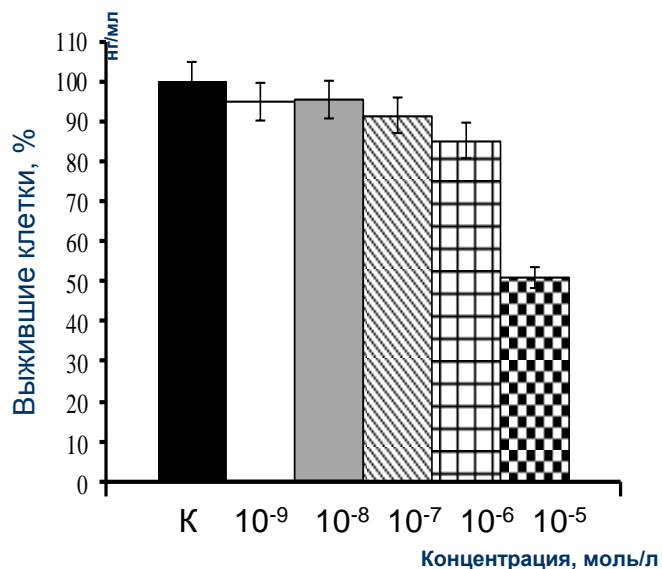
- ❖ уменьшение гормональной секреции (sst1–sst5)
- ❖ усиление апоптоза (sst2–sst3)
- ❖ и/или уменьшение пролиферации клеток (sst1–sst5)
- ❖ последующая регуляция различных внутриклеточных вторичных мессенджеров и сигнальных путей



уменьшение транскрипции и/или трансляции, клеточной пролиферации

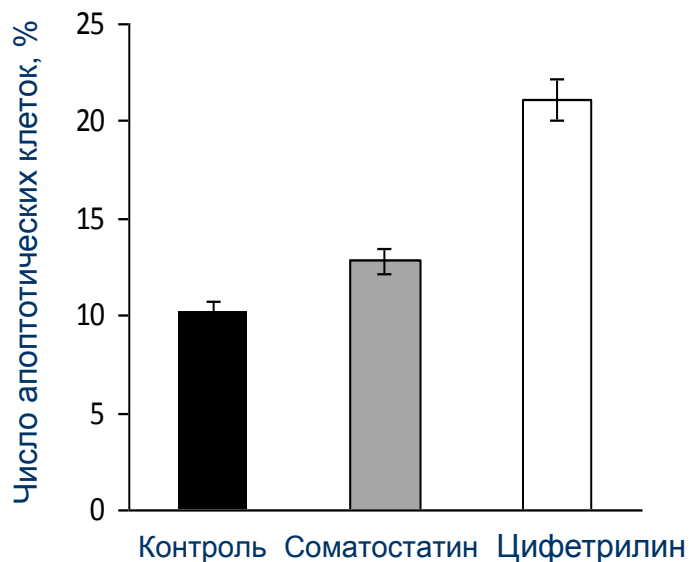
# Механизм противоопухолевого действия Цифетрилина

- влияние на рост и выживаемость клеток MCF-7 (MTT-тест)



клеточные линии, экспрессирующие рецепторы к соматостатину	ИК <sub>50</sub>
карцинома простаты человека LNCap-LN3	7×10 <sup>-6</sup>
карцинома простаты человека LNCap	7,5×10 <sup>-5</sup>
карцинома простаты человека LNCap-clon FGC	5×10 <sup>-5</sup>
нейробластома человека SH-SY5	Не установлена

- индукция апоптоза в культуре клеток MCF-7

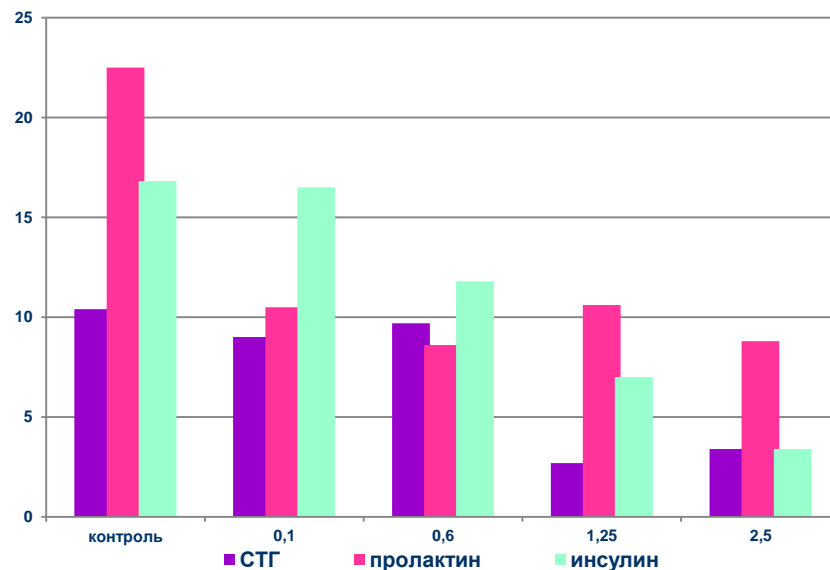


# Механизм противоопухолевого действия Цифетрилина

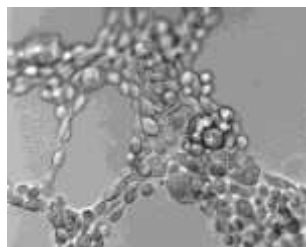
## Опосредованное антипролиферативное действие

- ❖ подавление циркулирующих факторов роста:  
фактор роста эндотелия сосудов (VEGF),  
инсулиноподобный фактор роста (IGF) и  
гормон роста
- ❖ ингибирование ангиогенеза

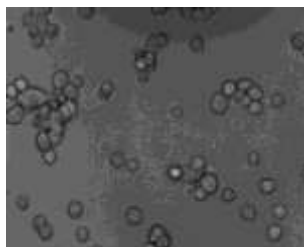
• *гормональная активность*



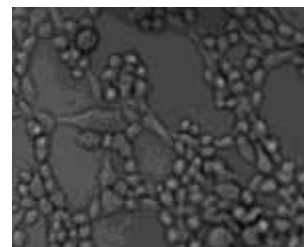
• *блокирование васкулогенной мимикрии*



контроль



Цифетрилин  $10^{-7}$  M



Соматостатин  $10^{-7}$  M

карцинома простаты человека LNCap

# Фармацевтическая разработка

определение возможных лекарственных форм

определение

- физико-химических характеристик ФС
- стабильности ФС
- совместимости ФС с вспомогательными веществами

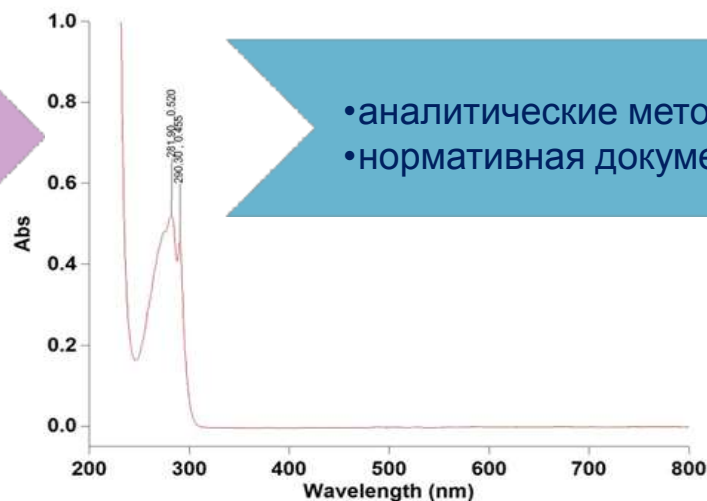


выбор соответствующей рецептуры и технологического процесса

выбор лекарственной формы/дозы

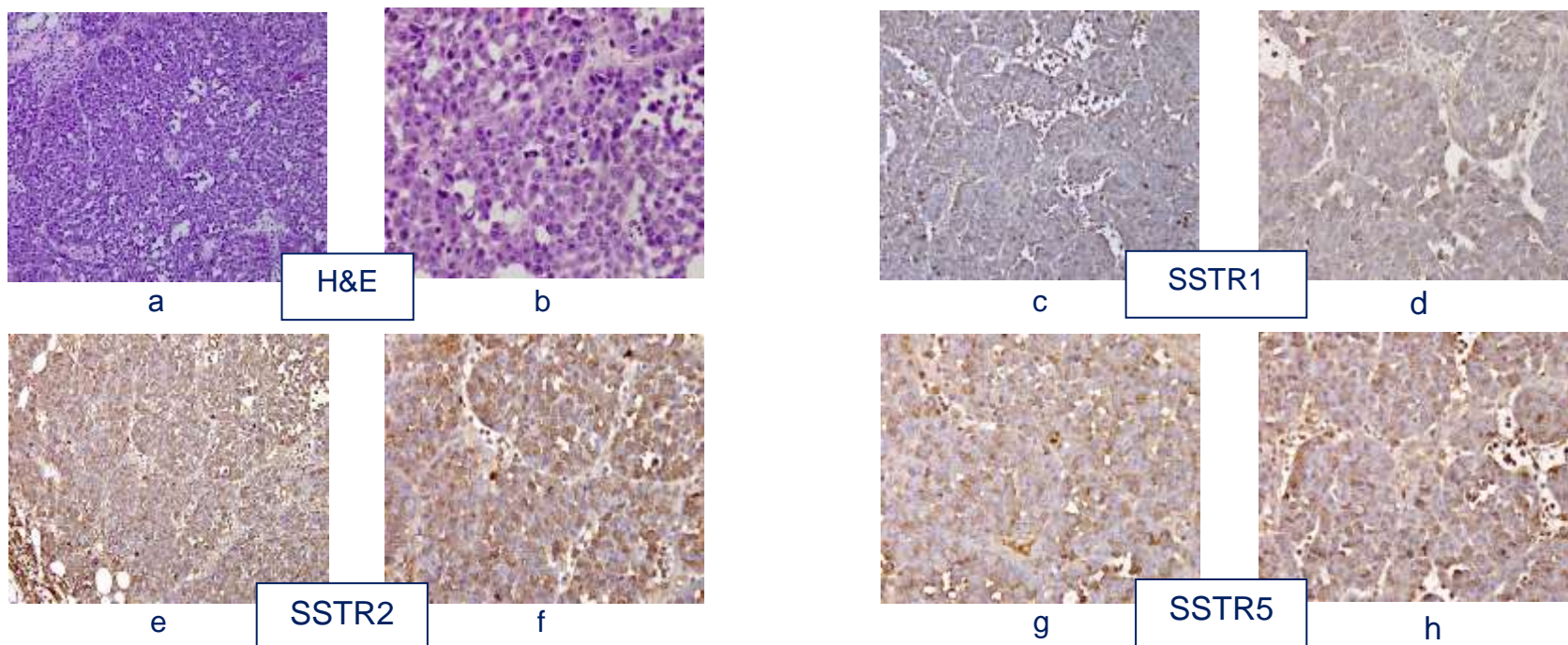
изучение характеристик лекарственной формы, в том числе стабильности

- аналитические методики
- нормативная документация





# Иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов соматостатина в клетках экспериментальных опухолей



Аденокарцинома молочной железы Ca 755

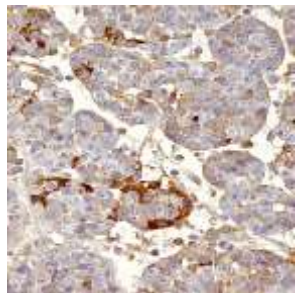
а. Образец 1. Гематоксилин-эозин (x200). б. Образец 2. Клетки округлой формы с эозинофильной цитоплазмой. Фигуры митозы. (x400).

с, d. Иммуногистохимическая экспрессия рецепторов к соматостатину 1 типа (SSTR1). Неполное окрашивание мембраны клеток опухоли (35%), оценка 4+

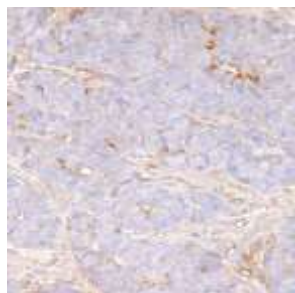
е, f. Иммуногистохимическая экспрессия рецепторов к соматостатину 2 типа (SSTR2). Интенсивная мембранная модель окрашивания клеток опухоли с помощью антител к рецепторам соматостатина 2 типа (Epitomics, monoclonal Rb, clone UMB1). Почти все клетки (более 80%) имеют выраженную иммунореактивность на клеточной мембране (полное мембранное окрашивание), оценка 12+.

g, h. Иммуногистохимическая экспрессия рецепторов к соматостатину 5 типа (SSTR5). Мембранное окрашивание (частичное+полное) большинства опухолевых клеток, умеренная интенсивность, оценка 9+ (x400; x600). Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера.

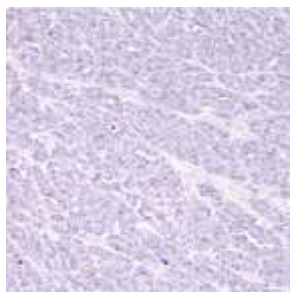
# Иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов соматостатина в клетках экспериментальных опухолей в процессе лечения Цифетрилином



a



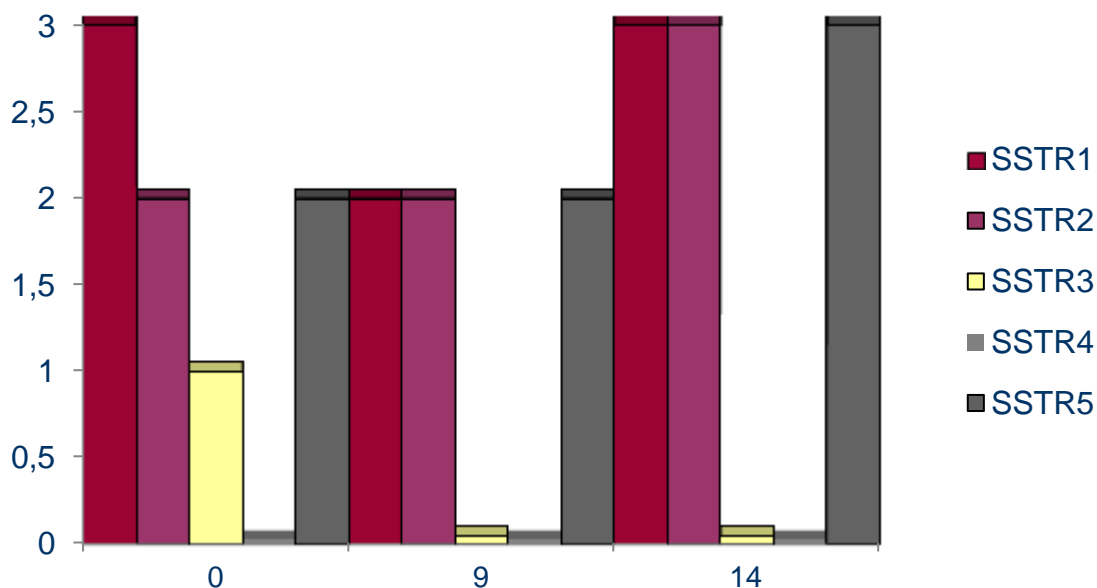
b



c

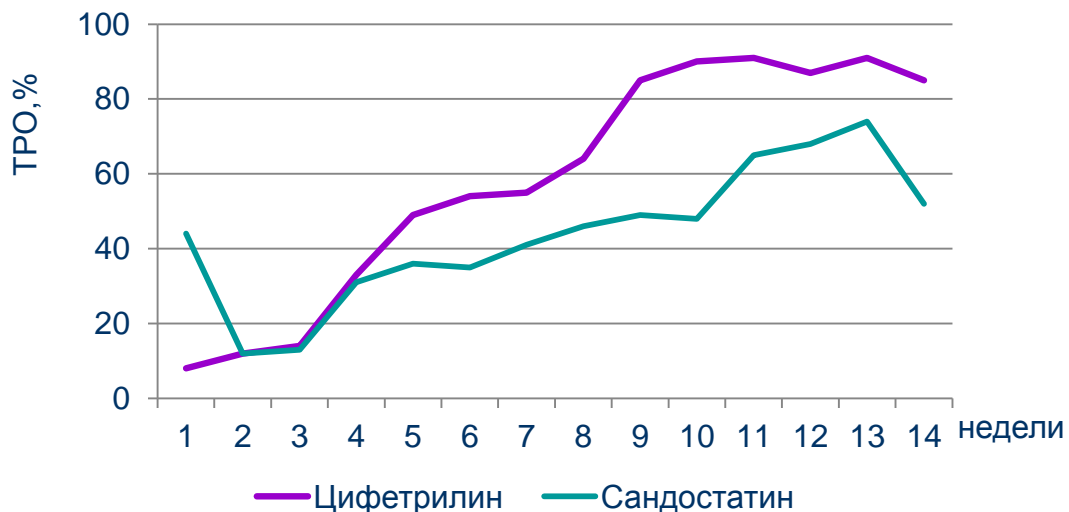
- a. Контрольная группа без лечения (9 день перевивки). Полное и частичное окрашивание мембраны 40% клеток опухоли, высокой и умеренной интенсивности. Уровень экспрессии 3 балла
- b. Опытная группа после лечения Цифетрилином (9 день перевивки). Неполное слабое окрашивание мембран 10% клеток опухоли. Уровень экспрессии 1балл
- c. Опытная группа после лечения Цифетрилином (14 день перевивки). Негативная иммунореактивность клеток опухоли уровень экспрессии 0 баллов (x200). Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера.

Иммуногистохимическая экспрессия рецепторов соматостатина 2 типа (SSTR2) в клетках аденокарциномы молочной железы Ca755 до и после лечения Цифетрилином



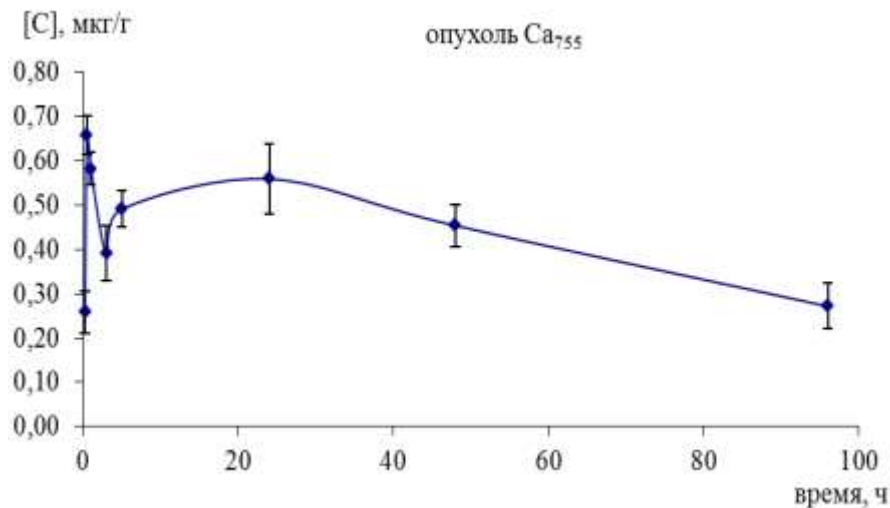
## Специфическая активность Цифетрилина на экспериментальных опухолевых моделях

Перевиваемая опухоль	Максимальный эффект (ТРО, %)
аденокарцинома простаты крыс Dunning R 3327 H	46-65
ДМБА-индуцированная опухоль молочной железы крыс	79-90
рак молочной железы человека РМ1 иммунодефицитных мышей	47-63
рак шейки матки РШМ-5	72-86
аденокарцинома молочной железы Ca 755	76-85
аденокарцинома толстой кишки АКАТОЛ	63-79

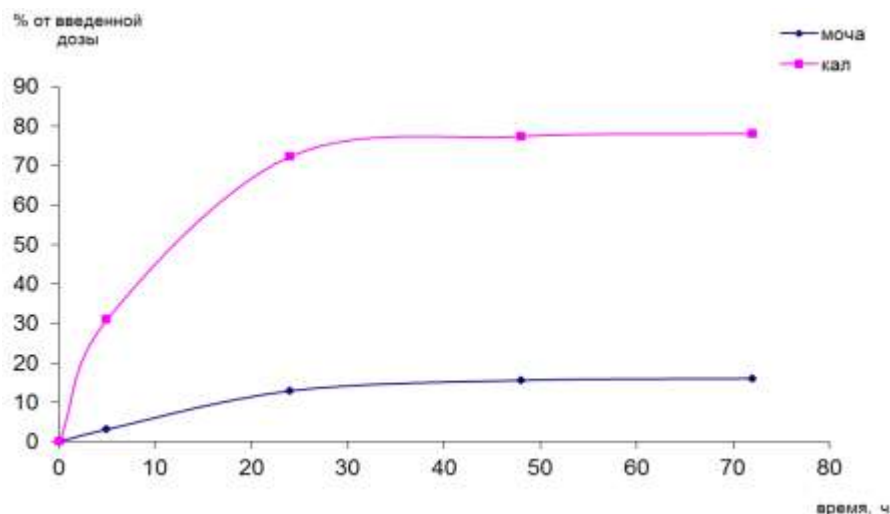


ДМБА-индуцированные опухоли молочной железы крыс  
(в сравнении с Сандостатином)

# Исследования фармакокинетики и биораспределения



Фармакокинетическая кривая 3Н-Цифетрилина для опухоли Ca755 мышей при однократном пероральном введении (10 мг (0,762 мКи)/кг)



Кумулятивные кривые экскреции 3Н-АГГ после однократного перорального введения препарата в дозе 10 мг (0,762 мКи)/кг

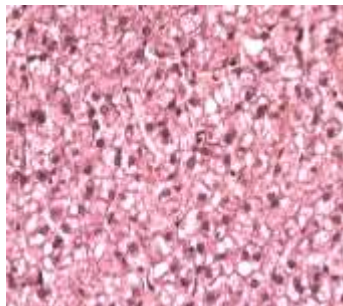
# Доклиническое исследование безопасности

## Острая и хроническая токсичность

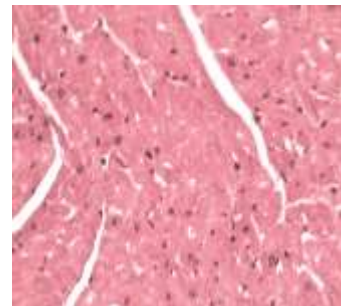
- препарат не вызывает гибели животных, не оказывает влияния на общее состояние животных, не вызывает внешних проявлений токсичности, не изменяет поведенческие реакции животных
- отмечены небольшие половые различия в физиологическом изменении массы тела животных

## Патоморфологические исследования

- очаговые дистрофические и деструктивные изменения в сердце у крыс и собак
- несильно выраженные очаговые дистрофические изменения в печени крыс и собак
- несильно выраженные очаговые дистрофические, деструктивные и воспалительные изменения в почках собак
- деструктивно-дегенеративные изменения в яичниках собак-самок, а также торможение сперматогенеза в семенниках собак-самцов
- морфологические изменения и морфологические особенности в ряде эндокринных органов собак (надпочечники, гипофиз, щитовидная железа)
- морфологически обратимое увеличение коры надпочечников и вакуольная дистрофия секреторных (ацинарных) клеток концевых отделов поджелудочной железы



Печень. Вакуольная (жировая) дистрофия гепатоцитов во многих печеночных дольках. Х400



Сердце. Миокард. Набухание и зернистая дистрофия кардиомиоцитов. Х400

## Преимущества разработанного препарата

- простая технология синтеза
- ферментативная устойчивость пептида
- высокая избирательность действия
- отсутствие токсичности, позволяющее применять препарат в амбулаторных условиях



Определена начальная (стартовая) безопасная доза для человека на I фазу клинических испытаний

*0,5 мг/кг*

# Программа клинической разработки препарата Цифетрилин



## Протокол клинического исследования

Моноцентровое открытое нерандомизированное клиническое исследование по изучению безопасности и переносимости препарата Цифетрилин у пациентов с диссеминированными нейроэндокринными опухолями

Спонсор исследования (производитель): филиал «Наукопрофи» ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Исследовательский центр: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Клиническая фаза  
Фаза I

### Основная задача

оценить безопасность и переносимость препарата Цифетрилин у пациентов с диссеминированными нейроэндокринными опухолями

### Дополнительная (вторичная) задача

оценить биохимический и симптоматический ответы на лечение Цифетрилином

# Дизайн исследования

## Эскалация доз Цифетрилина

периоды	I	II	III	IV	Количество циклов лечения	Интервал между циклами	Регистрация НЯ/СНЯ
когорта 1	0,5 мг/кг				2	2 недели	30 суток
когорта 2		1 мг/кг					
когорта 3			2 мг/кг				
когорта 4				4 мг/кг			

## Демографические и клинические характеристики пациентов

Пол	n
Мужчины	2
Женщины	10
Средний возраст (лет)	60 (30 - 75)
Индекс пролиферации Ki-67	
G1 менее 3 %	3
G2 3 – 20 %	7
G3 более 20 %	2
Клинический карциноидный синдром	5
Повышение биохимических маркеров	10

## Локализация первичного очага





## Результаты исследования

Нежелательные явления	когорта			
	I	II	III	IV
Диарея	1	1		
Запор			1	
Гипергликемия	1	1		
Гипертензия	1			
Повышение proBNP	1	2		1
Сонливость	2			
Отек лица	1			
Обострение хронического колита	-	1		1

Оценка по шкале RECIST 1.0.	n
Стабилизация заболевания	6
Улучшение в рамках стабилизации	1
Биохимический ответ	
Стабилизация	4
Частичный ответ	4 (3 – кратковременных, ограничивались 1 курсом лечения)

Доклинические и клинические исследования  
выполнены при финансовой поддержке  
Министерства промышленности и торговли Российской Федерации

**Спасибо за внимание !**

