

РОЛЬ МУЛЬТИКИНАЗНЫХ ИНГИБИТОРОВ В ТЕРАПИИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

THE ROLE OF MULTIKINASE INHIBITORS IN THYROID CANCER THERAPY

Yu. Trusov
K. Berezovskaya
A. Dautov
R. Khismatullin
A. Sufiyanova
Ya. Salatov
A. Kahramanov
D. Muminov

Summary. BRAFV600E is the most common molecular change in prostate cancer, which is associated with tumor aggressiveness and an unfavorable prognosis due to the constant activation of the MAPK pathway leading to proliferation and survival of tumor cells. Therapy targeting key MAPK pathway proteins, such as RAF and MEK, has shown encouraging results in prostate cancer, but less impressive than in melanoma, where the MAPK pathway also underlies oncogenesis. Therefore, it is necessary to understand the differences in efficacy observed between thyroid cancer and other cancers with activation of the MAPK pathway, as well as the mechanisms of resistance to MAPKi. Drug resistance may arise due to genomic instability with the proliferation of previously existing resistant clones carrying internal mutations, or due to the emergence of new genetic and epigenetic changes that often activate the molecules of the MARK pathway. Several other resistance mechanisms have also been identified that induce paradoxical activation of the MARK pathway or recruitment of another proliferation signaling pathway. Therefore, there is a growing need for the development and research of new molecules targeting the MAPK pathway, such as pan-inhibitors of RAF, RAS or ERK inhibitors.

Keywords: thyroid gland; thyroid cancer; MAPK inhibitors; targeted therapy; molecular biology; diagnostics.

Трусов Юрий Александрович

Врач-кардиолог, ассистент, Самарский
государственный медицинский университет
vkomissiya@inbox.ru

Березовская Кристина Игоревна

Приволжский исследовательский медицинский
университет, Нижний Новгород
Kristinkagim@gmail.com

Даутов Ахад Салмаханович

Башкирский государственный
медицинский университет, Уфа
dautov.ahad@gmail.com

Хисматуллин Радмил Ринатович

Башкирский государственный
медицинский университет, Уфа
R79033557007@yandex.ru

Суфиянова Алия Филюсовна

Башкирский государственный
медицинский университет, Уфа
sufiyanova8@mail.ru

Салатов Ярослав Сергеевич

Дальневосточный Федеральный Университет,
Владивосток
y.mudryy@inbox.ru

Кахрамонов Алишер Бахтиёр Угли

Башкирский государственный
медицинский университет, Уфа
alisher.kakhramonov@mail.ru

Муминов Диор Дильшатович

Башкирский государственный
медицинский университет, Уфа
0102M.dior@gmail.com

Аннотация. BRAF V600E является наиболее распространенным молекулярным изменением при РЩЖ, которое ассоциировано с агрессивностью опухоли и неблагоприятным прогнозом из-за постоянной активации пути MAPK, ведущей к пролиферации и выживанию опухолевых клеток. Терапия, нацеленная на ключевые белки пути MAPK, такие как RAF и MEK, показала обнадеживающие результаты при РЩЖ, но менее впечатляющие, чем при меланоме, где путь MAPK также лежит в основе онкогенеза. Поэтому необходимо понимать различия в эффективности, наблюдаемые между раком щитовидной железы и другими видами рака с активацией пути MAPK, а также механизмы устойчивости к MAPKi. Лекарственная устойчивость может возникать из-за геномной нестабильности с пролиферацией ранее существовавших устойчивых клонов, несущих внутренние мутации, или из-за возникновения новых генетических и эпигенетических изменений, которые часто активируют молекулы пути MAPK. Также было идентифицировано несколько других механизмов устойчивости, которые индуцируют парадоксальную активацию пути MAPK или рекрутирование другого сигнального пути пролиферации. Поэтому существует растущая потребность в разработке и исследовании новых молекул, нацеленных на путь MAPK, таких как пан-ингибиторы RAF, RAS или ингибиторы ERK.

Ключевые слова: щитовидная железа, рак щитовидной железы, ингибиторы MAPK, таргетная терапия, молекулярная биология, диагностика.

Введение

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее часто встречающимся видом рака эндокринной системы: в 2020 году во всем мире было зарегистрировано 586 202 новых случая заболевания [1], при этом показатели заболеваемости за последние десятилетия росли [2]. От 90 до 95 % случаев РЩЖ формируются из фолликулярных эпителиальных клеток, тогда как остальные развиваются из С-клеток, что приводит к формированию медуллярного рака щитовидной железы. РЩЖ фолликулярного происхождения можно гистологически разделить на четыре основные группы в соответствии с недавней классификацией новообразований щитовидной железы ВОЗ (2022 год) [5]: дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ), включающий преимущественно папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) и фолликулярный рак щитовидной железы (ФРЩЖ); онкоцитарная карцинома; карциномы высокой степени злокачественности, включая низкодифференцированный рак щитовидной железы (НРЩЖ); и анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ). ПРЩЖ является наиболее распространенным типом, на который приходится 65–93% случаев, а на ФРЩЖ — 6–10 % [6].

Активация сигнального пути митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK — mitogen-activated protein kinase) часто наблюдается при различных гистологических подтипах РЩЖ. Недавние геномные исследования опухолей щитовидной железы выявили взаимоисключающие активирующие мутации в белках MAPK. Основными генетическими изменениями являются активирующие мутации BRAF, из которых наиболее часто встречающейся является BRAF V600E, которая присутствует в 60 % ПРЩЖ [7] и 45 % АРЩЖ [8].

В настоящем обзоре рассмотрены клинические исследования по использованию ингибиторов MAPK (MAPKi) при ДРЩЖ и АРЩЖ. Мы сосредоточились на исследованиях, включающих мутации BRAF и RAS в качестве онкогенных факторов, поскольку они наиболее часто встречающиеся. Слияния генов *NTRC* и *RET/PTC* не будут рассматриваться в обзоре.

Физиология пути MAPK

Путь MAPK является наиболее важным в онкогенезе и обеспечивает такие процессы как дифференцировка, пролиферация, аутофагия и апоптоз [9].

Путь MAPK состоит из серина/треонина и тирозинкиназ, среди которых наиболее заметными являются RAS, RAF, MEK и ERK, и активируется стимуляцией мембранных тирозинкиназных рецепторов. Специфические рецепторы реагируют на лиганды, такие как факторы роста, например фактор роста фибробластов (FGF) или

эпидермальный фактор роста (EGF). После связывания лиганда с рецептором последний димеризуется и аутофосфорилируется, что приводит к передаче сигнала в клетку. Внутриклеточная передача сигналов может быть резюмирована следующим образом [10]:

1. Рекрутинг рецептора ростового фактора, связанный с протеином 2 (growth factor receptor-bound protein 2 — GRB2) к фосфорилированному участку рецептора, а затем присоединение гуанин-нуклеотидного обменного фактора Son Of Sevenless (SOS) к GRB2.
2. SOS, который является фактором обмена ГТФ, позволяет активировать Ras-ГДФ в Ras-ГТФ.
3. Ras это ГТФаза, включающая три изоформы, кодируемые тремя генами (*HRAS*, *NRAS* или *KRA*). Он закреплен на мембране и в активированной форме (Ras-ГТФ) приводит к фиксации, димеризации и фосфорилированию RAF. Фосфорилирование RAF осуществляется не RAS напрямую, а SRC—семейством киназ (SKF— Src family kinases) и кэзеинкиназой 2 (CK2 — Casein Kinase 2) на плазматической мембране. RAS обеспечивает, с одной стороны, закрепление RAF на плазматической мембране, делая его доступным для фосфорилирования, а с другой стороны, позволяет активировать CK2.
4. RAF представляет собой протеинкиназу, три изоформы которой также кодируются тремя генами (*ARAF*, *BRAF* и *CRAF*). Он активирует MEK путем фосфорилирования серинов 218 и 222.
5. Наконец, MEK активируется путем фосфорилирования ERK1 и ERK2. ERK1 фосфорилирован по треонину 202 и тирозину 204, тогда как ERK2 фосфорилирован по треонину 185 и тирозину 187.

Активирующие мутации в *BRAF*, наиболее частой из которых является *BRAF V600E*, делают киназу конститутивно активной и позволяют ей передавать сигналы без димеризации и без активации RAS. Данная мутация связана с трансверсией тимина (Т) на аденин (А) в положении 1799 в экзоне 15, что приводит к замене валина на глутаминовую кислоту, делая киназный домен белка функциональным, путем модификации его трехмерной структуры [11].

Ингибиторы BRAF первого поколения были разработаны для целенаправленного подавления мутировавших белков BRAF. Другой возможностью ингибирования MAPK является нацеливание на белки MEK или ERK, что обусловило появление ингибиторов MEK.

Ингибиторы RAF и MEK при РЩЖ

Ряд препаратов, разработанных фармацевтическими компаниями, широко применяются по разным показаниям, в основном в онкологии. Мы не будем подробно

описывать доклинические исследования ингибиторов первого поколения. Три ингибитора MEK (MEKi), биниметиниб, кобиметиниб и траметиниб, а также три ингибитора RAF первого поколения (RAF_i), дабрафениб, вемурафениб и энкорафениб, были одобрены FDA для терапии метастатической меланомы с мутацией в гене *BRAF*. MEKi селуметиниб не одобрен для лечения рака, но показан при нейрофиброматозе 1 типа с симптоматическими неоперабельными плексиформными нейрофибромами. Что касается РЩЖ, только дабрафениб и траметиниб были одобрены FDA и показаны при местно-распространенном или метастатическом АРЩЖ с мутацией *BRAF* V600E и без удовлетворительных местно-регионарных вариантов лечения. Это одобрение последовало за исследованием II фазы V. Subbiah и соавт. [12], в котором 36 пациентов с местно-распространенным или метастатическим АРЩЖ *BRAF* V600E получали лечение дабрафенибом и траметинибом. Частота объективных ответов (ЧОО) составила 56 %; полные ответы (ПО) наблюдались у троих пациентов. ВБП и общая выживаемость (ОВ) составляли, соответственно, 6,7 и 14,5 месяцев, улучшая прогноз без терапевтической альтернативы традиционной химиолучевой терапии. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с терапией этими двумя препаратами, были лихорадка (47 %), анемия (36%), снижение аппетита (33 %), утомляемость (33 %) и тошнота (33 %), в то время как любые нежелательные явления 3/4 степени тяжести произошли у 58 % пациентов. Эта двойная терапия в настоящее время рекомендована Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO — European Society for Medical Oncology) [13] и Американской ассоциацией по щитовидной железе (ATA — American Thyroid Association) [14] в качестве терапии первой линии для этих пациентов. рассматривается для операции по удалению первичной опухоли и/или местно-регионарного заболевания.

Напротив, MAPKi для терапии ДРЩЖ еще не были одобрены ни в РФ, ни в западных странах. Их противоопухолевую активность изучали в пяти клинических иссле- I-II фазы.

Четыре исследования были посвящены оценке ингибиторов *BRAF* в качестве монотерапии. Вемурафениб оценивался в двух исследованиях, I и II фазы, при метастатическом и рецидивирующем ПРЩЖ с мутацией *BRAF*, результаты показали ЧОО в диапазоне от 27,3 до 38,5 % [15, 16]. В исследовании II фазы принимало участие большее количество пациентов ($n = 51$), авторами были сформированы две когорты, в одной из которых пациенты ранее не принимали терапию МКИ, а в другой уже использовали МКИ, нацеленные на VEGFR. ВБП и ОВ в когорте, ранее получавшей лечение, составляли 8,9 и 14,4 месяца соответственно, тогда как в когорте, не получавшей лечения, ВБП составляла 18,2 месяца. О серьезных нежелательных явлениях сообщалось у 62 % пациентов

в группе, ранее не получавшей лечение, и у 68 % пациентов в группе, получавшей предварительное лечение. Более частыми серьезными нежелательными явлениями были плоскоклеточный рак кожи (27 % в группе, не получавшей лечения, 20 % в группе, получавшей предварительное лечение), кератоакантома (8 % в группе, не получавшей лечение, 12 % в группе, получавшей предварительное лечение), за которыми следовали одышка, пневмония, гипотензия и нарушение мозгового кровообращения [16]. Дабрафениб оценивался в клиническом исследовании I фазы при метастатическом ПРЩЖ с мутацией *BRAF* и показал ЧОО 29 % и только 1 случай частичного ответа (ЧО) [17]. Его также изучали в комбинации с траметинибом в рандомизированном исследовании II фазы, проведенном N. Busaidy и соавт., включавшем пациентов с РЙР ПРЩЖ и мутацией *BRAF*. В общей сложности 26 пациентов были включены в группу только дабрафениба с ЧОО 35 %, и 27 пациентов были включены в группу дабрафениба и траметиниба с ЧОО 30 %. В группе монотерапии ВБП составила 10,7 мес, а ОВ — 37,9 мес, тогда как в группе битерапии ВБП составила 15,1 мес, а ОВ — 47,5 мес [18]. Нежелательные явления любой степени тяжести, связанные с терапией, были отмечены у 100 % пациентов в каждой группе и относились преимущественно к 1 или 2 степени. Нежелательные явления 3-й степени тяжести были отмечены у 15 пациентов (58 %), принимавших дабрафениб, по сравнению с 13 пациентами (48 %), принимавшими дабрафениб и траметиниб. Нежелательных явлений 4-й и 5-й степени тяжести не было, но количество серьезных побочных явлений, связанных с лечением, было выше при применении дабрафениба и траметиниба, чем при монотерапии дабрафенибом (78 % против 35 %). Наконец, только в одном исследовании рассматривали ингибитор MEK в качестве монотерапии, а именно селуметиниб, однако не все 32 пациента с РЙР ПРЩЖ имели мутацию *BRAF* (20 пациентов с *BRAF* дикого типа). ЧОО составила 3 %, а ВБП составила 8 месяцев [19].

Несмотря на то, что меланома и РЩЖ в своем патогенезе имеют гиперактивацию пути MAPK, они остаются двумя разными заболеваниями, и сравнивать эффективность MAPKi между ними непросто. Однако некоторые моменты заслуживают особого внимания. BRAFi, используемый в качестве монотерапии, по-видимому, имеет более высокую ЧОО, варьирующуюся в пяти исследованиях III фазы от 40 до 51 % [20–24], в отличие от ДРЩЖ, где ЧОО находилась в диапазоне 27,3–38,5 %. Кроме того, четыре исследования III фазы, в которых сравнивалась эффективность комбинации BRAFi и MEKi и монотерапии BRAFi при меланоме, показали значительно лучшую эффективность двойной терапии, по крайней мере, по одной из трех конечных точек, а именно ЧОО, ВБП и ОВ [20, 21, 23, 24]. Напротив, исследование N. Busaidy и соавт., в котором стояли аналогичные цели в отношении РЙР-ПРЩЖ, показало тенденцию к большей эффективности

двойной терапии, однако она не была значимой. Необходимо учитывать, что это было исследование II фазы и включало небольшое количество пациентов (n=53).

Такие результаты при РЦЖ заставили исследователей задуматься о существовании первичной резистентности или механизмов уклонения от MAPKi.

Механизмы резистентности к MAPKi

Механизмы резистентности можно разделить на две широкие категории, первичные и вторичные, в зависимости от того, имелись ли они ранее или были приобретены после лечения МКИ. Первичная или внутренняя резистентность определяется отсутствием клинической эффективности в начале лечения, тогда как вторичная или приобретенная резистентность определяется прогрессированием заболевания после начального периода клинического ответа.

Частым механизмом резистентности является нестабильность генома. Постоянная модификация генома под действием МКИ допускает появление точечных мутаций или изменение вариаций числа копий в генах, регулирующих выживание и пролиферацию опухолевых клеток. В.Р. Danysh и соавт. показали на клеточной линии *BRAF V600E* ПРЦЖ, что приобретенная мутация *KRAS G12D* формирует резистентность к вемурафенибу посредством активации путей MAPK и PI3K/AKT [25]. Активирующие мутации в различных изоформах RAS также были подтверждены у двух пациентов с ПРЦЖ и двух пациентов с АРЦЖ, которые прогрессировали после терапии BRAFi [26]. В работе I. Landa и соавт., описывающей молекулярные аномалии АРЦЖ у людей, было показано, что *PIK3CA* является онкогенным фактором, поскольку 15 % проанализированных опухолей имели мутации как *PIK3CA*, так и *BRAF* [8]. Трансгенные мыши с двойной мутацией *PIK3CA H1047R* и *BRAF V600E* показали первичную резистентность к PLX-4720 (BRAFi) по сравнению с мутантными мышами *BRAF V600E*, которые были чувствительными к терапии [27]. Также были обнаружены генетические изменения в генах, регулирующих апоптоз и клеточный цикл. М. Duquette и соавт. [28] и Z.A. Antonello и соавт. [29], на резистентных к вемурафенибу клетках описали, снижение числа копий ингибитора циклин-зависимой киназы 2A (*CDKN2A*) и мутации *de novo* в семействе генов РНК-связывающих мотивов (RBM — RNA-binding motifs). Известно, что эти два семейства генов играют важную роль в регуляции клеточного цикла в ответ на повреждение ДНК. Кроме того, Z.A. Antonello и соавт. обнаружили, что двойная терапия BRAFi и палбоциклибом, который является ингибитором CDK4/6 и обычно используется при раке молочной железы, преодолевает механизм резистентности и более эффективна, чем вемурафениб в качестве монотерапии. М. Duquette и соавт. также предположи-

ли, что увеличение числа копий *MCL1* может привести к нарушению апоптоза, регулируемого BCL2, что обеспечивает выживание опухолевых клеток. Наконец, R. Bagheri и соавт. продемонстрировали, что мутация Ras Family Small GTPase 1 (*RAC1*) и увеличение числа копий приводят к приобретенной резистентности посредством изменений в свойствах клеточной адгезии и клеточной пролиферации [30]. Действительно, путь *RAC1/PAK1* вовлечен во многие клеточные процессы, включая клеточный цикл, межклеточную адгезию, подвижность посредством реорганизации цитоскелета и рост клеток посредством активации сигнального пути.

Предполагается, что аутокринная секреция опухолевых клеток ответственна за приобретенную резистентность к BRAFi. Аутокринные петли могут реактивировать путь MAPK или задействовать другой путь, участвующий в пролиферации клеток. Исследование на мышинной модели с ксенотрансплантатом, а также с трансгенной делецией *p53* и на *BRAF V600E* мышинных моделях показали, что начальное ингибирование пути MAPK приводит к секреции фактора роста гепатоцитов (HGF — Hepatocyte Growth Factor), который впоследствии стимулирует сверхэкспрессированный рецептор с-Met [31,32]. Результатом была реактивация путей MAPK и PI3K/AKT. Эти же пути были реактивированы в исследовании С. Montero-Conde и соавт., вторично по отношению к секреции нейрорегулина-1 (NRG1) и стимуляции сверхэкспрессированного мембранного рецептора HER3 [33]. Этот механизм резистентности был преодолен за счет комбинированного применения вемурафениба и лапатиниба, который является ингибитором HER2 и используется при метастатическом раке молочной железы со сверхэкспрессией HER2. Последние два исследования аутокринных петель наблюдали активацию пути STAT3/JAK после ингибирования клеточных линий *BRAF V600E* ПРЦЖ и АРЦЖ вемурафенибом. Этот путь также играет важную роль в регуляции различных клеточных функций, способствующих онкогенезу, и взаимосвязан с путями MAPK и PI3K/AKT. М.Л. Sos и соавт. [34] и Т. Notarangelo и соавт. [35] продемонстрировали, что аутокринная секреция IL-6, который является лигандом тирозинкиназы рецептора JAK, приводит к активации этого пути и, наконец, к формированию резистентности. Тофацитиниб и тоцилизумаб, которые, соответственно, являются ингибиторами JAK и IL6-R, могут противодействовать феномену ускользания при двойной терапии с BRAFi.

Другие авторы показали, что сверхэкспрессия и/или сверхактивация белков, которые не являются основными, а скорее являются модуляторами путей MAPK или PI3K/AKT, может снижать эффективность ингибиторов MAPK. Рекомбинантный белок TRIB2 (Tribbles homolog 2) [36], рецептор эпидермального фактора роста (EGFR — epidermal growth factor receptor) [37] и SHP2 (Src homology 2 containing protein tyrosine phosphatase 2) [38], являются

некоторыми из подобных белков. TRIB 2, член семейства tribbles, является каркасным белком, который может взаимодействовать с E3-убиквитинлигазами и контролировать стабильность белков нижестоящих эффекторов. SHP2 представляет собой протеинфосфатазу, которая облегчает передачу сигнала от мембранных рецепторов к ранним эффекторам клеточных сигнальных путей.

Также были предложены менее типичные механизмы резистентности в онкологии. Первый связан с раковыми стволовыми клетками (PCK). Это относительно небольшая клеточная субпопуляция в опухолевой массе со свойствами, подобными стволовым клеткам, и способностью расти в виде неприлипающих сфероидов и поддерживать самообновление. Ранее уже сообщалось о резистентности к химиотерапии из-за PCK [39]. В своем исследовании F. Giani и соавт. обнаружили, что резистентность этой клеточной субпопуляции к вемурафенибу может быть связана с активацией белка TPL2 (tumor-progression-locus-2) [40]. Этот белок также известен как MAP3K8, который представляет собой митоген-активируемую протеинкиназу, активируемую после TNF α R, ILR, TLR и GPCR, и которая регулирует пути MEK1/2 и ERK1/2. Второй механизм резистентности, описанный L. Hu и соавт. был опосредован окислительным стрессом и белком Ref-1 (Redox factor-1) [41]. Он также известен как апуриновая/апириимидиновая эндонуклеаза 1 (APE1) и представляет собой высококонсервативный функциональный фермент с окислительно-восстановительной функцией, которая регулирует активность множества важных факторов транскрипции. Он также обладает активностью эндонуклеазы нуклеиновой кислоты, что позволяет Ref-1 функционировать как фермент репарации ДНК, что способствует выживанию клетки. L. Run и соавт. описали механизм, включающий увеличение аутофагии, опосредованной HMGB1 (High Mobility Group Box 1) [42]. Это высококонсервативный и вездесущий негистоновый хромосомный белок, который участвует в компактизации ДНК и регулирует транскрипцию.

Последний механизм резистентности, который был в основном доказан в моделях меланомы, рака легких и рака толстой кишки с мутациями BRAF, заслуживает особого внимания. Он проходит через передачу сигналов изоформ RAF и обеспечивает парадоксальную реактивацию пути MAPK. Действительно, было доказано, что большинство клинически доступных RAFi, включая дабрафениб и вемурафениб, ингибируют путь MAPK, связывая его каталитический сайт конкурентным образом с АТФ и блокируя мономер BRAF V600E в определенной аллостерической конформации. Несмотря на первоначальную ингибирующую способность, эти RAFi индуцируют димеризацию BRAF V600E, связанного с лекарственным средством, с CRAF или ARAF, что приводит к последующей передаче сигналов через первичные мономеры CRAF или ARAF, которые не могут связывать

RAFi по аллостерическим причинам [43, 44]. Эта передача сигналов через димерную форму RAF, вероятно, не является самостоятельным механизмом резистентности, а скорее соответствует механизму, с помощью которого этот путь может активироваться в ответ на несколько упомянутых выше стимулов несмотря на ингибирование BRAFi. Это называется парадоксальной активацией пути MAPK. На основании полученных результатов были разработаны новые RAFi, и в настоящее время они подразделяются на две группы: RAFi первого поколения, также называемые RAFi типа 1, которые могут ингибировать только мутантный мономер BRAF, и второго поколения или Pan-RAF, которые ингибируют передачу сигналов мутантного мономера BRAF, а также передачу сигналов димеров. Ингибиторы Pan-RAF все еще находятся на стадии доклинических исследований.

Заключение

BRAF V600E является наиболее распространенным молекулярным изменением при РЩЖ, которое ассоциировано с агрессивностью опухоли и неблагоприятным прогнозом из-за постоянной активации пути MAPK, ведущей к пролиферации и выживанию опухолевых клеток.

Терапия, нацеленная на ключевые белки пути MAPK, такие как RAF и MEK, показала обнадеживающие результаты при РЩЖ, но менее впечатляющие, чем при меланоме, где путь MAPK также лежит в основе онкогенеза. Поэтому необходимо понимать различия в эффективности, наблюдаемые между раком щитовидной железы и другими видами рака с активацией пути MAPK, а также механизмы устойчивости к MAPKi.

Лекарственная устойчивость может возникать из-за геномной нестабильности с пролиферацией ранее существовавших устойчивых клонов, несущих внутренние мутации, или из-за возникновения новых генетических и эпигенетических изменений, которые часто активируют молекулы пути MAPK. Также было идентифицировано несколько других механизмов устойчивости, которые индуцируют парадоксальную активацию пути MAPK или рекрутирование другого сигнального пути пролиферации. Поэтому существует растущая потребность в разработке и исследовании новых молекул, нацеленных на путь MAPK, таких как пан-ингибиторы RAF, RAS или ингибиторы ERK. Существует также необходимость изучения комбинаций лекарственных средств в качестве новых стратегий преодоления резистентности, вызванной одним терапевтическим агентом. Эти комбинации могут включать несколько MAPKi или один MAPKi с другим лекарственным средством, нацеленным на иной путь пролиферации или противодействующим специфическому механизму вторичной резистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization 2020 Global Cancer Observatory. [(accessed on 20 February 2023)]. Available online: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1
2. Иванов В.К., Горский А.И., Польшкин В.В., Андреев В.Г., Кащеев В.В., и др. Динамика заболеваемости раком щитовидной железы населения России: основные факторы риска // Радиация и риск. 2022. Т. 31, № 4. С. 6–20.
3. Гуманова Н.Г. Валидные онкомаркеры: скрининг, диагностика, прогноз онкозаболеваний // Профилактическая медицина. 2022. Т. 25, № 6. С. 108–116. <https://doi.org/10.17116/profmed202225061108>
4. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974–2013 // JAMA. 2017. Vol. 317, N 13. P. 1338–1348. doi:10.1001/jama.2017.2719
5. Baloch, Z.W., Asa, S.L., Barletta, J.A., Ghossein, R.A., Juhlin, C. C., Jung, C. K., et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms // Endocr Pathol. 2022. Vol. 33, N 1. P. 27–63. doi:10.1007/s12022-022-09707-3
6. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Klöppel G., Rosai J. WHO Classification of Tumours. 2017. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs.
7. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma // Cell. 2014. Vol. 159, N 3. P. 676–690. doi:10.1016/j.cell.2014.09.050
8. Landa, I., Ibrahimasic, T., Boucai, L., Sinha, R., Knauf, J. A., Shah, R. H., et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers // J Clin Invest. 2016. Vol. 126, N 3. P. 1052–1066. doi:10.1172/JCI85271
9. Lavoie H, Gagnon J, Therrien M. ERK signalling: a master regulator of cell behaviour, life and fate // Nat Rev Mol Cell Biol. 2020. Vol. 21, N 10. P. 607–632. doi:10.1038/s41580-020-0255-7
10. Cook FA, Cook SJ. Inhibition of RAF dimers: it takes two to tango // Biochem Soc Trans. 2021. Vol. 49, N 1. P. 237–251. doi:10.1042/BST20200485
11. Lavoie H, Therrien M. Regulation of RAF protein kinases in ERK signalling // Nat Rev Mol Cell Biol. 2015. Vol. 16, N 5. P. 281–298. doi:10.1038/nrm3979
12. Subbiah, V., Kreitman, R.J., Wainberg, Z.A., Cho, J.Y., Schellens, J.H.M., Soria, J.C., et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study // Ann Oncol. 2022. Vol. 33, N 4. P. 406–415. doi:10.1016/j.annonc.2021.12.014
13. Filetti, S., Durante, C., Hartl, D., Leboulleux, S., Locati, L.D., Newbold, K., et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. 2019. Vol. 30, N 12. P. 1856–1883. doi:10.1093/annonc/mdz400
14. Bible, K.C., Kebebew, E., Brierley, J., Brito, J.P., Cabanillas, M.E., Clark, T.J., Jr, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer // Thyroid. 2021. Vol. 31, N 3. P. 337–386. doi:10.1089/thy.2020.0944
15. Kim, K.B., Cabanillas, M.E., Lazar, A.J., Williams, M.D., Sanders, D.L., Ilagan, J.L., et al. Clinical responses to vemurafenib in patients with metastatic papillary thyroid cancer harboring BRAF(V600E) mutation // Thyroid. 2013. Vol. 23, N 10. P. 1277–1283. doi:10.1089/thy.2013.0057
16. Brose, M.S., Cabanillas, M.E., Cohen, E.E., Wirth, L.J., Riehl, T., Yue, H., et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17, N 9. P. 1272–1282. doi:10.1016/S1470-2045(16)30166-8
17. Falchook, G.S., Millward, M., Hong, D., Naing, A., Piha-Paul, S., Waguespack, S.G., et al. BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer // Thyroid. 2015. Vol. 25, N 1. P. 71–77. doi:10.1089/thy.2014.0123
18. Busaidy, N.L., Konda, B., Wei, L., Wirth, L.J., Devine, C., Daniels, G.A., et al. Dabrafenib Versus Dabrafenib + Trametinib in BRAF-Mutated Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Randomized, Phase 2, Open-Label Multicenter Trial // Thyroid. 2022. Vol. 32, N 10. P. 1184–1192. doi:10.1089/thy.2022.0115
19. Hayes, D.N., Lucas, A.S., Tanvetyanon, T., Krzyzanowska, M.K., Chung, C.H., Murphy, B.A., et al. Phase II efficacy and pharmacogenomic study of Selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) in iodine-131 refractory papillary thyroid carcinoma with or without follicular elements // Clin Cancer Res. 2012. Vol. 18, N 7. P. 2056–2065. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0563
20. Long, G.V., Stroyakovskiy, D., Gogas, H., Levchenko, E., de Braud, F., Larkin, J., et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma // N Engl J Med. 2014. Vol. 371, N 20. P. 1877–1888. doi:10.1056/NEJMoa1406037
21. Dummer, R., Ascierto, P.A., Gogas, H.J., Arance, A., Mandalá, M., Liszkay, G., et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2018. Vol. 19, N 5. P. 603–615. doi:10.1016/S1470-2045(18)30142-6
22. Chapman, P.B., Hauschild, A., Robert, C., Haanen, J.B., Ascierto, P., Larkin, J., et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation // N Engl J Med. 2011. Vol. 364, N 26. P. 2507–2516. doi:10.1056/NEJMoa1103782
23. Robert, C., Karaszewska, B., Schachter, J., Rutkowski, P., Mackiewicz, A., Stroiakovski, D., et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib // N Engl J Med. 2015. Vol. 372, N 1. P. 30–39. doi:10.1056/NEJMoa1412690
24. Larkin, J., Ascierto, P.A., Dréno, B., Atkinson, V., Liszkay, G., Maio, M., et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma // N Engl J Med. 2014. Vol. 371, N 20. P. 1867–1876. doi:10.1056/NEJMoa1408868
25. Danysh, B.P., Rieger, E.Y., Sinha, D.K., Evers, C.V., Cote, G.J., Cabanillas, M.E., et al. Long-term vemurafenib treatment drives inhibitor resistance through a spontaneous KRAS G12D mutation in a BRAF V600E papillary thyroid carcinoma model // Oncotarget. 2016. Vol. 7, N 21. P. 30907–30923. doi:10.18632/oncotarget.9023
26. Cabanillas, M.E., Dadu, R., Iyer, P., Wanland, K.B., Busaidy, N.L., Ying, A., et al. Acquired Secondary RAS Mutation in BRAFV600E-Mutated Thyroid Cancer Patients Treated with BRAF Inhibitors. Thyroid. 2020. Vol. 30, N 9. P. 1288–1296. doi:10.1089/thy.2019.0514

27. Bagheri-Yarmand, R., Busaidy, N.L., McBeath, E., Danysh, B.P., Evans, K.W., Moss, T.J., et al. RAC1 Alterations Induce Acquired Dabrafenib Resistance in Association with Anaplastic Transformation in a Papillary Thyroid Cancer Patient // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, N 19. P. 4950. doi:10.3390/cancers13194950
28. Roelli, M.A., Ruffieux-Daidié, D., Stooss, A., Elmokh, O., Phillips, W.A., Dettmer, M.S., et al. PIK3CAH1047R-induced paradoxical ERK activation results in resistance to BRAFV600E specific inhibitors in BRAFV600E PIK3CAH1047R double mutant thyroid tumors // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, N 61. P.103207–103222. doi:10.18632/oncotarget.21732
29. Duquette, M., Sadow, P.M., Husain, A., Sims, J.N., Antonello, Z.A., Fischer, A.H., et al. Metastasis-associated MCL1 and P16 copy number alterations dictate resistance to vemurafenib in a BRAFV600E patient-derived papillary thyroid carcinoma preclinical model // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6, N 40. P. 42445–42467. doi:10.18632/oncotarget.6442
30. Antonello, Z.A., Hsu, N., Bhasin, M., Roti, G., Joshi, M., Van Hummelen, P., et al. Vemurafenib-resistance via de novo RBM genes mutations and chromosome 5 aberrations is overcome by combined therapy with palbociclib in thyroid carcinoma with BRAFV600E // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, N 49. P. 84743–84760. doi:10.18632/oncotarget.21262
31. Knauf, J.A., Lockett, K.A., Chen, K.Y., Voza, F., Socci, N.D., Ghossein, R., et al. Hgf/Met activation mediates resistance to BRAF inhibition in murine anaplastic thyroid cancers // *J Clin Invest*. 2018. Vol. 128, N 9. P. 4086–4097. doi:10.1172/JCI120966
32. Byeon, H.K., Na, H.J., Yang, Y.J., Kwon, H.J., Chang, J.W., Ban, M.J., et al. Met-mediated reactivation of PI3K/AKT signaling contributes to insensitivity of BRAF(V600E) mutant thyroid cancer to BRAF inhibition // *Mol Carcinog*. 2016, Vol. 55, N 11. P. 1678–1687. doi:10.1002/mc.22418
33. Montero-Conde, C., Ruiz-Llorente, S., Dominguez, J.M., Knauf, J.A., Viale, A., Sherman, E.J., et al. Relief of feedback inhibition of HER3 transcription by RAF and MEK inhibitors attenuates their antitumor effects in BRAF-mutant thyroid carcinomas // *Cancer Discov*. 2013. Vol. 3, N 5. P. 520–533. doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0531
34. Sos, M.L., Levin, R.S., Gordan, J.D., Oses-Prieto, J.A., Webber, J.T., Salt, M., et al. Oncogene mimicry as a mechanism of primary resistance to BRAF inhibitors // *Cell Rep*. 2014. Vol. 8, N 4. P. 1037–1048. doi:10.1016/j.celrep.2014.07.010
35. Notarangelo T, Sisinni L, Trino S, Calice G, Simeon V, Landriscina M. IL6/STAT3 axis mediates resistance to BRAF inhibitors in thyroid carcinoma cells // *Cancer Lett*. 2018. Vol. 433. P. 147–155. doi:10.1016/j.canlet.2018.06.038
36. Wang N, Wen J, Ren W, Wu Y, Deng C. Upregulation of TRIB2 by Wnt/ β -catenin activation in BRAFV600E papillary thyroid carcinoma cells confers resistance to BRAF inhibitor vemurafenib // *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021. Vol. 88, N 1. P. 155–164. doi:10.1007/s00280-021-04270-w
37. Notarangelo T, Sisinni L, Condelli V, Landriscina M. Dual EGFR and BRAF blockade overcomes resistance to vemurafenib in BRAF mutated thyroid carcinoma cells // *Cancer Cell Int*. 2017. Vol. 17. P. 86. doi:10.1186/s12935-017-0457-z
38. Zhi, J., Yi, J., Hou, X., Wang, W., Yang, W., Hu, L., et al. Targeting SHP2 sensitizes differentiated thyroid carcinoma to the MEK inhibitor // *Am J Cancer Res*. 2022. Vol. 12, N 1. P. 247–264.
39. Giuffrida, R., Adamo, L., Iannolo, G., Vicari, L., Giuffrida, D., Eramo, A., et al. Resistance of papillary thyroid cancer stem cells to chemotherapy // *Oncol Lett*. 2016. Vol. 12, N 1. P. 687–691. doi:10.3892/ol.2016.4666
40. Gianì F, Russo G, Pennisi M, Sciacca L, Frasca F, Pappalardo F. Computational modeling reveals MAP3K8 as mediator of resistance to vemurafenib in thyroid cancer stem cells // *Bioinformatics*. 2019. Vol. 35, N 13. P. 2267–2275. doi:10.1093/bioinformatics/bty969
41. Hu, L., Zhang, J., Tian, M., Kang, N., Xu, G., Zhi, J., et al. Pharmacological inhibition of Ref-1 enhances the therapeutic sensitivity of papillary thyroid carcinoma to vemurafenib // *Cell Death Dis*. 2022. Vol. 13, N 2. P. 124. doi:10.1038/s41419-022-04550-0
42. Run L, Wang L, Nong X, Li N, Huang X, Xiao Y. Involvement of HMGB1 in vemurafenib resistance in thyroid cancer cells harboring BRAF (V600E) mutation by regulating excessive autophagy // *Endocrine*. 2021. Vol. 71, N 2. P. 418–426. doi:10.1007/s12020-020-02417-y
43. Holderfield, M., Merritt, H., Chan, J., Wallroth, M., Tandeske, L., Zhai, H., et al. RAF inhibitors activate the MAPK pathway by relieving inhibitory autophosphorylation // *Cancer Cell*. 2013. Vol. 23, N 5. P. 594–602. doi:10.1016/j.ccr.2013.03.033
44. Poulidakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF // *Nature*. 2010. Vol. 464, N 7287. P. 427–430. doi:10.1038/nature08902

© Трусов Юрий Александрович (vkomissiya@inbox.ru); Березовская Кристина Игоревна (Kristinkagim@gmail.com);
 Даутов Ахад Салмаханович (dautov.ahad@gmail.com); Хисматуллин Радмил Ринатович (R79033557007@yandex.ru);
 Суфиянова Алия Филюсовна (sufyanova8@mail.ru); Салатов Ярослав Сергеевич (y.mudryy@inbox.ru);
 Кахрамонов Алишер Бахтиёр Угли (alisher.kakhramonov@mail.ru); Муминов Диор Дильшатович (0102M.dior@gmail.com)
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»