

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-127-132>

Муцины как фактор канцерогенеза и потенциальная мишень терапии муцинозных опухолей яичников

А.Г. Кедрова, Т.А. Греян*ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28***Контакты:** Татевик Ахуриковна Греян tatev111@gmail.com

Муцинозная карцинома яичников – редкая гистологическая форма эпителиального рака яичников. Данные опухоли демонстрируют плохой объективный ответ на стандартные схемы химиотерапии для эпителиального рака яичников и поддерживающую терапию ингибиторами PARP, что приводит к короткому периоду общей и безрецидивной выживаемости, а также неблагоприятному прогнозу у пациенток с поздними стадиями заболевания. Макроскопически муцинозная карцинома яичников характеризуется наличием в кистозной полости слизи, состоящей в основном из муцина. В настоящем обзоре подробно рассмотрена роль муцинов в патогенезе и терапии муцинозной карциномы яичников в контексте формирования химиорезистентности и возможной точки приложения для таргетной терапии.

Ключевые слова: муцин, канцерогенез, муцинозная карцинома яичников, рак яичников**Для цитирования:** Кедрова А.Г., Греян Т.А. Муцины как фактор канцерогенеза и потенциальная мишень терапии муцинозных опухолей яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):127–32.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-127-132>

Mucins as a factor of carcinogenesis and a potential target for therapy of mucinous ovarian tumors

A.G. Kedrova, T.A. Greyan*Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia***Contacts:** Tatevik Akhurikovna Greyan tatev111@gmail.com

Mucinous ovarian carcinoma is a rare histological form of epithelial ovarian cancer. These tumors demonstrate poor objective response to standard chemotherapy regimens for epithelial ovarian cancer and PARP inhibitors maintenance therapy, resulting in short overall and disease-free survival, as well as a poor prognosis in patients with advanced disease. Macroscopically, mucinous ovarian carcinoma is characterized by the presence of mucus in the cystic cavity, consisting mainly of mucin. This review examines in detail the role of mucins in the pathogenesis and therapy of mucinous ovarian carcinoma in the context of the formation of chemoresistance and a possible point for targeted therapy.

Keywords: mucin, carcinogenesis, mucinous ovarian carcinoma, ovarian cancer**For citation:** Kedrova A.G., Greyan T.A. Mucins as a factor of carcinogenesis and a potential target for therapy of mucinous ovarian tumors. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(4):127–32. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-127-132>

Введение

Муцинозные опухоли яичников развиваются из эпителиальных клеток со специфическими биологическими характеристиками, включая наличие большого количества слизи во внутри- и/или внеклеточном

микросреде. Такая слизь представляет собой гликопротеин, состоящий в основном из муцинов, причем в муцинозной карциноме яичников (МКЯ) преобладают кислые муцины (сульфат муцина). Муцины представляют собой класс гликопротеинов с большой

молекулярной массой, характеризующихся высоким О-гликозилированием и непрерывными повторяющимися пептидными последовательностями. Они широко распространены в организме человека и выполняют разнообразные функции. Муцины подразделяются на 2 типа в зависимости от их формы и функций: секретируемые и мембраносвязанные. Секретируемые муцины представляют собой гелеобразующие муцины, обнаруживаемые на слизистой оболочке или поверхности клеток и состоящие из MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6 и MUC19, тогда как мембраносвязанные муцины находятся на поверхностном слое эпителиальных клеток. В настоящее время MUC1, MUC3, MUC4, MUC12, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17, MUC20, MUC21 и MUC22 описаны в трансмембранной форме.

Роль муцинов в онкогенезе муцинозных опухолей яичников

Во время онкогенеза муцины тесно связаны с биологическим поведением опухолевых клеток и передачей сигналов [1]. MUC1, первый идентифицированный муцин, был обнаружен в опухолевых клетках и демонстрирует повышенную экспрессию, аномальное гликозилирование и неполярное распределение. MUC1 регулирует пролиферацию опухолевых клеток, эпителиально-мезенхимальный переход и эпигенетику, являясь жизненно важным регулятором опухоли. Был продемонстрирован терапевтический и диагностический потенциал MUC1 в опухолях яичников [2]. Уровень MUC1 повышен в тканях эпителиальных карцином яичников по сравнению с соседними тканями и положительно коррелирует со стадией опухоли. Его идентификация помогает выявить прогрессирование заболевания у пациенток с раком яичников (РЯ) [3]. Положительная экспрессия MUC1, установленная с помощью иммуногистохимического исследования, обнаруживается и в тканях МКЯ [4].

MUC16 также хорошо известен как биомаркер РЯ. Сверхэкспрессия MUC16 связана с прогрессированием опухоли, метастазированием и неблагоприятным прогнозом, хотя точный механизм его участия в патогенезе заболевания неизвестен. MUC16 регулирует пролиферацию опухолевых клеток, опосредуя транспортер глюкозы 1 (GLUT1). MUC16 способствует поглощению глюкозы в клетках эпителиального РЯ, контролируя GLUT1 и увеличивая выработку гликогена и энергии, используемой опухолью для роста [5]. Кроме того, мезотелин, который является важнейшим регулятором в многоэтапном процессе диссеминации РЯ по брюшине [6], стимулируется MUC16 посредством связывания с мезотелиальными клетками, позволяя опухолевым клеткам прикрепляться к мезотелию [7].

Муцинозные карциномы яичников, в отличие от серозных, трансформируются от доброкачественных

до пограничных, а затем в злокачественные. Интенсивность и типы экспрессии муцина сильно различаются в зависимости от степени дифференцировки опухоли и могут использоваться для прогнозирования малигнизации заболевания. Большинство исследований показали, что экспрессия MUC2 увеличивается по мере трансформации доброкачественной опухоли в пограничную, а затем в злокачественную МКЯ. Считается, что MUC2 способствует развитию первичных МКЯ. Этот маркер может стать полезным индикатором клинических исходов муцинозных опухолей яичника [8–10].

В то же время высокая экспрессия MUC5AC характерна как для доброкачественных, так и для злокачественных муцинозных опухолей яичников вне зависимости от степени их дифференцировки и уровня малигнизации [11].

Еще один муцин, которому уделяется повышенное внимание при муцинозных опухолях яичников, — MUC6. Уровень экспрессии MUC6 парадоксально снижается с увеличением степени злокачественности опухоли [10]. Слабая экспрессия MUC6 тесно связана с развитием муцинозных опухолей [5]. Также была доказана связь положительной экспрессии MUC13 с развитием МКЯ [12].

Таким образом, муцины играют важную роль в возникновении и прогрессировании опухолей. Их экспрессия в МКЯ может быть связана со степенью злокачественности, стадией опухоли и, в конечном итоге, с ее прогнозом. Однако во всех статьях, включенных в настоящий обзор, описаны ретроспективные исследования, в которых в основном использовалось иммуногистохимическое окрашивание для сравнения уровней экспрессии муцина. За исключением MUC16, другие муцины редко используются для диагностики муцинозных опухолей яичников в клинической практике. Очевидно, что для изучения связи между муцинами и прогнозом МКЯ необходимы дальнейшие фундаментальные и проспективные исследования. В настоящее время интересной представляется гипотеза, что MUC2, MUC5AC, MUC6 и MUC13, по-видимому, более тесно связаны с заболеваемостью и развитием МКЯ, чем остальные муцины. На ранних стадиях МКЯ MUC2 и MUC13 могут служить перспективными биомаркерами для оценки риска прогрессирования муцинозной карциномы.

Муцины как фактор рефрактерности к химиотерапии муцинозных карцином яичников

Химиорезистентность является общей чертой МКЯ, в развитии которой большой вклад принадлежит муцинам. Так, например, сверхэкспрессированные муциновые гликопротеины, такие как MUC1, MUC4 и MUC16, связаны с устойчивостью к апоптозу,

химиотерапии и лучевой терапии при многих злокачественных новообразованиях эпителиального происхождения [9]. Также известно, что карбокси-концевой MUC16 ингибирует TRAIL-индуцированный апоптоз и снижает чувствительность злокачественных клеток к цисплатину [13, 14].

Вероятно, следующие механизмы объясняют роль муцинов в формировании резистентности к химиотерапии:

- 1) муцины представляют собой гликопротеины с большим количеством кластеризованных О-гликанов. MUC2, MUC5AC, MUC5B и MUC6 имеют схожую организацию доменов и структурные особенности. Свернутые N- и C-концевые домены облегчают образование дисульфид-опосредованных полимеров. Каркасами для добавления О-связанных гликанов являются центральные повторяющиеся области, богатые пролином, треонином и серином (PTS). Основные слизеобразующие муцины содержат множество копий свернутого кальций-связывающего домена, известного как CysD, встроенного в PTS-области. Разнообразные структурные элементы слизеобразующих муцинов способствуют формированию защитных слизистых барьеров, блокирующих доступ терапевтических агентов к клеткам [15];
- 2) цитотоксическая терапия индуцирует апоптоз, а устойчивость к запрограммированной гибели клеток вносит значительный вклад в устойчивость к химиотерапии. Экспрессия муцина может снизить чувствительность раковых клеток к генотоксичным препаратам путем ингибирования апоптотического эффекта в ответ на повреждение ДНК или физиологический стресс [16];
- 3) муцины влияют на лекарственный метаболизм. Регуляторы метаболизма опухолевых клеток способствуют повышению их чувствительности к химиотерапевтическим препаратам из группы аналогов и переносчиков нуклеозидов (например, к гемцитабину и 5-фторурацилу). MUC4 и hCNT1 потенциально могут стать новыми терапевтическими мишенями для улучшения объективного ответа опухоли на терапию гемцитабином. Изменения в метаболизме нуклеотидов ответственны за роль MUC4 в индукции устойчивости к гемцитабину, а MUC4, в свою очередь, отрицательно регулирует hCNT1 через сигнальный путь NF-κB [17];
- 4) муцины связаны с раковыми стволовыми клетками. Рецидив обычно вызван их способностью к самообновлению внутри опухоли. Сверхэкспрессия MUC4 значительно увеличивает долю CD133–370-положительных раковых стволовых клеток при РЯ [18];
- 5) эпителиально-мезенхимальный переход, характеризующийся потерей клеточной полярности, по-

давлением эпителиальных маркеров, таких как E-кадгерин и цитокератин 18, и активацией мезенхимальных маркеров, таких как виментин, N-кадгерин и матриксная металлопротеиназа 9 (ММР-9), связан с ростом опухоли, метастазированием и рецидивами. Описано, что муцины MUC1, MUC4 и MUC16 инициируют молекулярный процесс эпителиально-мезенхимального перехода [2].

MUC1 и MUC2 изучались как возможные терапевтические мишени для устойчивых к химиотерапии МКЯ [19, 20]. Данные муцины можно использовать в специализированных векторах для повышения чувствительности опухоли к химиотерапии. Химера MUC1/let-7i объединяет аптамер MUC1 с миРНК let-7i в линии клеток РЯ OVCAR-3, обращая вспять устойчивость к паклитакселу [21]. Аналогично устойчивость к паклитакселу преодолевается химерой MUC1/miR-29b [22]. Изучено расщепление поверхностной слизи при МКЯ и его влияние на эффективность химиотерапии. Жизнеспособность клеточной линии МКЯ OMC685 значительно ингибируется при обработке эндо-N-ацетилгалактозаминидазой резольвазой и паклитакселом по сравнению с теми образцами, которые обрабатывались только паклитакселом. Влияние паклитаксела на ингибирование пролиферации клеток значительно потенцировалось за счет разрушения физического защитного барьера на поверхности раковых клеток и разложения муцинов.

Таким образом, муцины играют важную роль в недостаточной эффективности химиотерапии при МКЯ и являются перспективными мишенями для преодоления резистентности МКЯ к лекарственному лечению [23].

Муцины и таргетная терапия муцинозных карцином яичников

Муцины являются многообещающими терапевтическими мишенями для таргетной терапии муцинозного РЯ. К сожалению, из-за редкости МКЯ проведение проспективных клинических исследований затруднено. В данном разделе мы суммировали результаты недавних клинических исследований, в которых мукопротеины использовались в качестве мишеней для лечения нескольких видов РЯ, включая распространенный и/или рецидивирующий муцинозный РЯ.

Гатипотузумаб, гуманизированное моноклональное антитело, распознает эпитоп, индуцированный углеводами опухолеассоциированного муцина 1 (ТА-MUC1), и высокоселективно связывает ТА-MUC1. В клинических исследованиях было обнаружено, что гатипотузумаб эффективен для лечения распространенного РЯ, но не для поддерживающего лечения РЯ [24–26].

CVac — дендритно-клеточная вакцина, нацеленная на гликопротеин MUC1. CVac продемонстрировала

некоторую эффективность при лечении распространенного РЯ в 2 клинических исследованиях II фазы [27, 28].

Ореговомаб, мышинное моноклональное антитело с высоким сродством к MUC16, стимулирует цитотоксический иммунный ответ хозяина против опухолевых клеток, экспрессирующих CA-125. Ореговомаб в сочетании с химиотерапией первой линии значительно повышает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у пациенток с распространенным РЯ [29–31]. Эти результаты легли в основу продолжающегося исследования III фазы FLORA-5 (NCT04498117), в котором оценивалось применение ореговомаба в сочетании с химиотерапией в неоадьювантном лечении и у пациенток с впервые диагностированным распространенным РЯ после оптимальной циторедуктивной операции [32].

В доклинических исследованиях и исследованиях фазы I/II было продемонстрировано, что абагомаб, моноклональное антитело, имитирующее MUC16, стимулирует опухолеспецифические иммунные реакции. Девять пациенток с МКЯ были включены в исследование III фазы, сравнивающее абаговомаб с плацебо в качестве поддерживающей терапии. Ни у одной пациентки не было отмечено повышения безрецидивной или общей выживаемости [33].

Открытие конъюгатов антитело — лекарственное средство дало надежду на многообещающие результаты для будущих клинических разработок при рецидивирующем РЯ, устойчивом к платине. Основываясь на идее иммунной биоконъюгации, конъюгаты антитело — лекарственное средство характеризуются избирательной доставкой цитотоксических препаратов к раковым клеткам, которые положительно экспрессируют различные антигены [34]. DMUC5754A и DMUC4064A содержат гуманизированные моноклональные антитела против MUC16, конъюгированные с монометилауристатином E — соединением, разрушающим микротрубочки. Оба препарата показали приемлемый профиль безопасности и признаки противоопухолевого эффекта при лечении платинорезистентного рецидивирующего РЯ [35, 36].

REGN 4018 — биспецифическое антитело, связывающее T-клетки, которое индуцирует активацию T-клеток и уничтожает опухолевые клетки, экспрессирующие MUC16 *in vitro*. Было показано, что он эффективен в ингибировании роста опухолей яичников. Также REGN 4018 в сочетании с антителом PD-1 (анти-запрограммированной гибели клеток 1) и анти-VEGF может быть более эффективным, чем в монорежиме [37, 38]. Исследование II фазы ViTEs-REGN-5668 (MUC16/CD28) по изучению эффективности и безопасности комбинированного лечения рецидивирующего РЯ моноклональными антителами REGN4018 и PD-1 в настоящее время продолжается (NCT04590326).

Технология клеток химерного антигенного рецептора T (CAR-T) показала преимущества при некоторых солидных опухолях в качестве нового вида иммунотерапии. В одном из исследований применялась терапия CAR-T, нацеленная на антиген MUC16, для успешного ингибирования на мышинной модели РЯ [39]. Было продемонстрировано, что CAR-T-клетки эффективно продлевают выживаемость мышей с опухолями OVCAR-3, что свидетельствует о потенциальной терапевтической эффективности. Обнаружено, что CAR-T-клетки с двойной мишенью в 2–4 раза более эффективны на животных моделях, чем одиночные CAR-T-клетки [40].

Несмотря на представленные выше данные, использование муцинов в качестве мишени для таргетной терапии у пациенток с РЯ в рутинной практике ограничено. Однако анализ результатов исследований может помочь клиницистам принимать обоснованные решения о лечении муцинозного РЯ в рамках терапии off-label. Интересно, что, по всей видимости, муцины будут более эффективны при таргетной терапии распространенных и предлеченных МКЯ, но не в качестве опции поддерживающей терапии пациенток с первичным РЯ. Одновременное воздействие на несколько опухолевых антигенов продемонстрировало многообещающие результаты при МКЯ, что может стать направлением для будущих исследований.

Заключение

Муцины, обычно экспрессируемые в МКЯ, имеют большое значение для онкогенеза и развития устойчивости к химио- и иммунотерапии. MUC2, MUC5AC, MUC6 и MUC13, по-видимому, более тесно связаны с возникновением и развитием МКЯ. Высокий уровень внутриклеточных муцинов характеризует первичную МКЯ. MUC1, MUC2 и MUC5AC доминируют при МКЯ и могут использоваться для дифференциальной диагностики первичных и метастатических муцинозных опухолей (например, при первичной локализации опухоли в желудочно-кишечном тракте). Также в представленном обзоре была проанализирована корреляция между муцинами и устойчивостью к химиотерапии при МКЯ. MUC1 и MUC16 являются потенциальными молекулярными мишенями для лечения РЯ. Из-за низкой распространенности МКЯ сложно проводить обширные проспективные рандомизированные исследования и внедрять их результаты в клиническую практику. Актуальные исследования муцинов в контексте таргетной терапии сосредоточены на карциномах яичников всех гистологических подтипов, а не только МКЯ. Очевидно, что необходимы дополнительные клинические исследования в будущем для изучения потенциала ингибиторов муцина в лечении МКЯ. При этом одновременное воздействие на несколько опухолевых антигенов представляется оптимальной терапевтической стратегией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Reynolds I.S., Fichtner M., McNamara D.A. et al. Mucin glycoproteins block apoptosis; promote invasion, proliferation, and migration; and cause chemoresistance through diverse pathways in epithelial cancers. *Cancer Metastasis Rev* 2019;38:237–57. DOI: 10.1007/s10555-019-09781-w
- Xie L., Liu J., Wang H. The expression of mucin 1 in tumor cells and its research progress as a therapeutic target. *Oncology Progress* 2022;20(5):449–53. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2022.05.05.
- Li Y.R., Lin P. Expression and significance of MUC1 and BDNF in epithelial ovarian cancer. *Int J Lab Med* 2022;1:110–3. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.01.023
- Hou R., Jiang L., Liu D. et al. Lewis(y) antigen promotes the progression of epithelial ovarian cancer by stimulating MUC1 expression. *Int J Mol Med* 2017;40(2):293–302. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3009
- Wang F., Zhang Q., Zhang H. et al. MUC16 promotes EOC proliferation by regulating GLUT1 expression. *J Cell Mol Med* 2021;25(6):3031–40. DOI: 10.1111/jcmm.16345
- Coelho R., Ricardo S., Amaral A.L. et al. Regulation of invasion and peritoneal dissemination of ovarian cancer by mesothelin manipulation. *Oncogenesis* 2020;9(6):61.
- Rump A., Morikawa Y., Tanaka M. et al. Binding of ovarian cancer antigen CA125/MUC16 to mesothelin mediates cell adhesion. *J Biol Chem* 2004;279(10):9190–8.
- Albarracin C.T., Jafri J., Montag A.G. et al. Differential expression of MUC2 and MUC5AC mutin genes in primary ovarian and metastatic colonic carcinoma. *Hum Pathol* 2000;31(6):672–7. DOI: 10.1053/hupa.2000.6799
- Hirabayashi K., Yasuda M., Kajiwara H. et al. Alterations in mucin expression in ovarian mucinous tumors: Immunohistochemical analysis of MUC2, MUC5AC, MUC6, and CD10 expression. *Acta Histochem. Cytoc* 2008;41(2):15–21. DOI: 10.1267/ahc.08008
- Ohya A., Matoba H., Fujinaga Y., Nakayama J. Decreased gastric gland mucin-specific O-glycans are involved in the progression of ovarian primary mucinous tumours. *Acta Histochem Cytoc* 2021;54(4):115–22.
- Rico S.D., Schmalfeldt B., Müller V. et al. MUC5AC expression is linked to mucinous/endometrioid subtype, absence of nodal metastasis and mismatch repair deficiency in ovarian cancer. *Pathol Res Pract* 2021;224:153533. DOI: 10.1016/j.prp.2021.153533
- Chauhan S.C., Vannatta K., Ebeling M.C. et al. Expression and functions of transmembrane mucin MUC13 in ovarian cancer. *Cancer Res* 2009;69(3):765–74.
- Boivin M., Lane D., Piché A., Rancourt C. CA125 (MUC16) tumor antigen selectively modulates the sensitivity of ovarian cancer cells to genotoxic drug-induced apoptosis. *Gynecol Oncol* 2009;115(3):407–13.
- Matte I., Lane D., Boivin M. et al. MUC16 mucin (CA125) attenuates TRAIL-induced apoptosis by decreasing TRAIL receptor R2 expression and increasing c-FLIP expression. *BMC Cancer* 2014;14(1):1–14.
- Fass D., Thornton D.J. Mucin networks: Dynamic structural assemblies controlling mucus function. *Curr Opin Struct Biol* 2023;79:102524. DOI: 10.1016/j.sbi.2022.102524
- Javitt G., Khmel'nitsky L., Albert L. et al. Assembly mechanism of mucin and von Willebrand factor polymers. *Cell* 2020;183:717–29. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.021
- Skrypek N., Duchêne B., Hebbar M. et al. The MUC4 mucin mediates gemcitabine resistance of human pancreatic cancer cells via the Concentrative Nucleoside Transporter family. *Oncogene* 2013;32(13):1714–23. DOI: 10.1038/onc.2012.179
- Ponnusamy M.P., Seshacharyulu P., Vaz A. et al. MUC4 stabilizes HER2 expression and maintains the cancer stem cell population in ovarian cancer cells. *J Ovarian Res* 2011;4(1):1–10. DOI: 10.1186/1757-2215-4-7
- Beatson R.E., Taylor-Papadimitriou J., Burchell J.M. MUC1 immunotherapy. *Immunotherapy* 2010;2(3):305–27.
- Tang C.K., Katsara M., Apostolopoulos V. Strategies used for MUC1 immunotherapy: Human clinical studies. *Expert Rev Vaccine* 2008;7(7):963–75. DOI: 10.1586/14760584.7.7.963
- Liu N., Zhou C., Zhao J., Chen Y. Reversal of paclitaxel resistance in epithelial ovarian carcinoma cells by a MUC1 aptamer-let-7i chimera. *Cancer Invest* 2012;30(8):577–82. DOI: 10.3109/07357907.2012.707265
- Dai F., Zhang Y., Zhu X. et al. The anti-chemoresistant effect and mechanism of MUC1 aptamer-miR-29b chimera in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131(2):451–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.07.112
- Wu X., Kang Y., He Y. et al. Degradation of the surface mucus layer of mucinous ovarian cancer and its significance for the anti-cancer effect of Taxol. *Chinese J Pract Gynecol Obstet* 2008;7:526–8.
- Danielczyk A., Stahn R., Faulstich D. et al. PankoMab: A potent new generation anti-tumour MUC1 antibody. *Cancer Immunol Immunother* 2006;55(11):1337–47.
- Fiedler W., DeDosso S., Cresta S. et al. A phase I study of PankoMab-GEX, a humanised glyco-optimised monoclonal antibody to a novel tumour-specific MUC1 glycopeptide epitope in patients with advanced carcinomas. *Eur J Cancer* 2016;63:55–63. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.05.003
- Ledermann J.A., Zurawski B., Raspagliesi F. et al. Maintenance therapy of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma with the anti-tumor-associated-mucin-1 antibody gatipotuzumab: Results from a double-blind, placebo-controlled, randomized, phase II study. *ESMO Open* 2022;7(1):100311. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100311
- Gray H.J., Gargosky S.E. Progression-free survival in ovarian cancer patients in second remission with mucin-1 autologous dendritic cell therapy. *J Clin Oncol* 2014;32(15 Suppl):5504.
- Mitchell P.L., Quinn M.A., Grant P.T. et al. A phase 2, single-arm study of an autologous dendritic cell treatment against mucin 1 in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *J Immunother Cancer* 2014;2:1–9. DOI: 10.1186/2051-1426-2-16
- Berek J.S., Taylor P.T., Gordon A. et al. Randomized, placebo-controlled study of oregovomab for consolidation of clinical remission in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(17):3507–16. DOI: 10.1200/JCO.2004.09.016
- Braly P., Nicodemus C.F., Chu C. et al. The Immune adjuvant properties of front-line carboplatin-paclitaxel: A randomized phase 2 study of alternative schedules of intravenous oregovomab chemoimmunotherapy in advanced ovarian cancer. *J Immunother* 2009;32(1):54–65.
- Brewer M., Angioli R., Scambia G. et al. Front-line chemo-immunotherapy with carboplatin-paclitaxel using oregovomab indirect immunization in advanced ovarian cancer: A randomized phase II study. *Gynecol Oncol* 2020;156(3):523–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.12.024
- Secord A.A., Barroilhet L.M., Lim M.C. et al. FLORA-5/GOG3035: Frontline chemo-immunotherapy paclitaxel-carboplatin-oregovomab [PCO] versus chemotherapy (paclitaxel-carboplatin-placebo [PCP]) in patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC) – Phase III, double-blind, placebo-controlled, global, multinational study. *J Clin Oncol* 2022;40(16 Suppl):TPS5619.
- Sabbatini P., Harter P., Scambia G. et al. Abagovomab as maintenance therapy in patients with epithelial ovarian cancer: A phase III trial of the AGO OVAR, COGI, GINECO, and GEICO-the MIMOSA study. *J Clin Oncol* 2013;31(12):1554. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.4057
- El Bairi K., Al Jarroudi O., Afqir S. Revisiting antibody-drug conjugates and their predictive biomarkers in platinum-resistant ovarian cancer. *Semin Cancer Biol* 2021;77:42–55. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.03.031

35. Liu J.F., Moore K.N., Birrer M.J. et al. Phase I study of safety and pharmacokinetics of the anti-MUC16 antibody-drug conjugate DMUC5754A in patients with platinum-resistant ovarian cancer or unresectable pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2016;27(11):2124–30. DOI: 10.1093/annonc/mdw401
36. Liu J., Burris H., Wang J.S. et al. An open-label phase I dose-escalation study of the safety and pharmacokinetics of DMUC4064A in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2021;163(3):473–80. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.09.023
37. Crawford A., Haber L., Kelly M.P. et al. A Mucin 16 bispecific T cell-engaging antibody for the treatment of ovarian cancer. *Sci Transl Med* 2019;11(497):eaau7534.
38. Yeku O.O., Rao T.D., Laster I. et al. Bispecific T-cell engaging antibodies against MUC16 demonstrate efficacy against ovarian cancer in monotherapy and in combination with PD-1 and VEGF inhibition. *Front Immunol* 2021;12:663379. DOI: 10.3389/fimmu.2021.663379.
39. Chekmasova A.A., Rao T.D., Nikhamin Y. et al. Successful eradication of established peritoneal ovarian tumors in SCID-Beige mice following adoptive transfer of T cells genetically targeted to the MUC16 antigen. *Clin Cancer Res* 2010;16(14):3594–606. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0192
40. Li T., Wang J. Therapeutic effect of dual CAR-T targeting PDL1 and MUC16 antigens on ovarian cancer cells in mice. *BMC Cancer* 2020;20:1–13. DOI: 10.1186/s12885-020-07180-x

Вклад авторов

А.Г. Кедрова, Т.А. Греян: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание статьи.

Authors' contributions

A.G. Kedrova, T.A. Greyan: reviewing of publications of the article's theme, data analysis, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Кедрова / A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

Т.А. Греян / T.A. Greyan: <https://orcid.org/0000-0003-4118-3002>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.