

Episode 41:
2024 Year in Review
Transcript

Если вы впервые на NETwise, мы настоятельно рекомендуем вам вернуться и прослушать первый выпуск этой серии. В нем рассматриваются основы нейроэндокринных опухолей и методы их лечения. А целую библиотеку эпизодов на разные темы вы найдете на netrf.org/podcast, где вы также найдете инфографику и видео, которые расширяют этот материал.

Если у вас есть история о вашем собственном пути в НЭО, пожалуйста, напишите нам и дайте знать – podcast@netrf.org.

В конце октября более 100 человек приехали в Бостон со всех концов США и 11 стран на 17-й ежегодный исследовательский симпозиум NETRF. Среди них были ученые, врачи, пациенты и другие члены сообщества исследователей нейроэндокринного рака.

Vox pop: *Здравствуйте, я Элеонора Пелле. Я врач-онколог. В настоящее время я работаю в качестве постдокторанта в Moffitt Cancer Center в Тампе.*

Меня зовут Энди Лиан. Я врач-онколог из Чикагского университета.

Меня зовут Сяншэн Чжу. Я доцент в MD Anderson, GI Medical Oncology.

Меня зовут Бриттани Хольцхауэр, я пациентка с НЭО, и у меня также есть некоммерческая организация CureNet Project.

В течение трехдневного симпозиума прошли панельные дискуссии, презентации слайдов и постеры.

Студенты-аспиранты заводили беседы с опытными учеными, а спонсоры беседовали с исследователями, которые используют свои средства с пользой.

Vox pop: *Здравствуйте! Меня зовут Ричард Филдерс, я из Медицинского центра Россес, Роттердам, Нидерланды, и я занимаюсь нейроэндокринными опухолями, а также опухолями*

Episode 41:
2024 Year in Review
Transcript

надпочечников и гипофиза.

Меня зовут Сэмюэл. Я аспирант в лаборатории Дэниела Шермака, и мой проект посвящен созданию мышиной модели для изучения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.

Меня зовут Джули Мебейн. Я вхожу в состав совета директоров. Я вице-президент совета и председатель комитета по развитию. И я также пациент, так что, э-э, просто здорово видеть науку в действии.

Вы слушаете NETwise. Я Джессика Томас, директор по обучению пациентов в NETRF.

В каждом выпуске этого подкаста мы делимся экспертной информацией и точками зрения пациентов, чтобы помочь пациентам с нейроэндокринным раком и их сопровождающим сориентироваться в своем жизненном пути.

Миссия NETRF — финансировать исследования по поиску лекарств и более эффективных методов лечения нейроэндокринного рака.

И в этом выпуске мы продолжаем ежегодную традицию, в которой мы оглядываемся на работу, проделанную за прошедший год, и отмечаем достигнутый прогресс.

Добро пожаловать.

В NETRF мы с нетерпением ждем исследовательский симпозиум каждый год. В течение нескольких дней ученые покидают свои лаборатории и собираются вместе, чтобы создать общую картину прогресса.

Мы объединяем это сообщество и инвестируем в эту работу, потому что знаем, что такие надежные исследования являются ключом к тому, чтобы однажды положить конец нейроэндокринному раку.

Элис Геллерман — генеральный директор NETRF.

Gellerman: Мы твердо убеждены, что если мы не поймем, как образуются эти опухоли и как они распространяются, то мы не сможем разработать по-настоящему эффективные методы лечения.

Нам еще многое предстоит понять о нейроэндокринных опухолях. Они сложны и неоднородны, они принимают множество форм и могут появляться во многих местах по всему телу. Исследования — это то, как мы можем раскрыть это понимание.

Gellerman: Знаете, эти методы лечения появляются после многих лет работы в лабораториях, изучения клеток под микроскопом и секвенирования ДНК в этих клетках. Вот где действительно начинается мыслительный процесс и процесс открытия.

Целью исследований является открытие. Это попытки выяснить, как что-то работает, и применение этих знаний для достижения прогресса.

Bibb: Смысл того, что мы делаем, заключается в том, чтобы попытаться понять медицинские проблемы, а затем углубиться в них, и отнести в лабораторию и начать разбирать на части и рассматривать с максимально возможного количества различных углов, и с максимально возможным количеством передовых технологий и инновационных подходов, чтобы понять, в чем причина этой проблемы. В данном случае, в чем причина нейроэндокринного рака.

Джеймс Бибб — ученый и заведующий кафедрой трансляционной нейронауки Медицинского колледжа Университета Аризоны.

Bibb: И затем, благодаря таким отношениям между нашими врачами и с помощью того, что они узнают от своих пациентов, мы сможем начать делать новые наблюдения о том, что является причиной. И затем где уязвимости. Где мы можем увидеть что-то, на что мы могли бы нацелиться, чтобы разрушить это и помешать этому процессу. И затем привнести

Episode 41:
2024 Year in Review
Transcript

что-нибудь, что мы сможем протестировать в наших моделях, которые мы построили. И если у нас есть препарат, который работает в наших моделях, то вопрос в том, можем ли мы внедрить его в клинику?

Все исследования движимы желанием улучшить здоровье человека. И процесс проведения осмысленных исследований существует в спектре с лабораторией на одном конце и пациентами на другом.

Как помнят давние слушатели NETwise, этот спектр состоит из трех основных видов исследований: фундаментальных, трансляционных и клинических.

Дон Куэлл — исследователь рака в Университете Айовы и сопредседатель совета научных консультантов NETRF. Ее работа сосредоточена на понимании того, что движет ростом и метастазированием нейроэндокринных опухолей.

Quelle: *Фундаментальные исследования пытаются определить фундаментальные механизмы биологии, биохимии или химии, а затем попытаться использовать эти знания и перенести их в реальную систему — это скорее то, что мы называем трансляционными исследованиями.*

Трансляционные исследования — это когда наблюдения, сделанные относительно опухолевых клеток, проверяются на моделях опухолей.

Quelle: *Итак, если мы узнаем, что есть определенная киназа или фермент, который действительно активен в опухолевой клетке в фундаментальном исследовании, теперь мы можем сказать, есть ли лекарство, которое нацелено на этот фермент или белок. И можем ли мы теперь лечить животное, у которого есть такой тип опухоли, и показать, что мы можем уменьшить рост опухоли? Это трансляционное исследование.*

А затем в ходе клинических исследований ученые оценивают, насколько безопасным и эффективным может быть препарат для популяции пациентов.

Episode 41:
2024 Year in Review
Transcript

Quelle: Мы можем предсказать, будет ли опухоль расти быстрее, или есть ли хорошие шансы на более долгую жизнь для этого пациента, или им не следует идти на определенное клиническое исследование, потому что у них нет нужной мутации в их опухоли. Так что есть различия. Существует континуум исследований, от фундаментальных до трансляционных и клинических.

В этом выпуске мы поговорим о некоторых способах продвижения вперед в каждой области исследований за последний год. Мы начнем с достижений в фундаментальных исследованиях и пройдемся по всему спектру, чтобы закончить обновлениями, имеющими клиническое применение.

В фундаментальных и трансляционных исследованиях некоторые из крупнейших достижений связаны с использованием технологий, которые делают науку более подробной и точной.

Первое, о чем мы хотим поговорить, это то, что называется омика.

«Омика» — это способ обозначить группу технологий, которые исследуют определенные аспекты опухоли. К ним относятся такие вещи, как геномика, которая обнаруживает гены в биологическом образце, и протеомика, которая изучает белки в образце. Вместе омики могут создать богатую картину молекулярного состава отдельной опухоли или типа опухоли.

Яковос Майкл — научный сотрудник исследовательского института Sunnybrook в Торонто и грантополучатель NETRF.

Michael: Вы можете думать об этом как об изображении опухоли с очень высоким разрешением, которое мы можем сделать. Вы можете сравнить это со старыми камерами, которые были на наших телефонах, и с современными камерами новых телефонов, которые дают вам высокое разрешение. И в дополнение к изображению, возможно, у вас есть некоторые конкретные параметры, например, где было сделано изображение, какой был день, в какое время, какая была температура, высота и все такое.

Episode 41:
2024 Year in Review
Transcript

Это создает совершенно новый мир данных, которые исследователи все больше используют в своей работе.

Мультиомный подход может генерировать большие библиотеки информации из сотен опухолей, что может открыть новые возможности для их понимания.

Quelle: *И мы добываем эту информацию и погружаемся все глубже и глубже в дебри, и это дает нам больше понимания того, чем отличаются опухолевые клетки от нормальных клеток. И я думаю, что именно в этом мы достигли огромных успехов за последний год, но также и за последние пять-десять лет.*

Второе достижение в области фундаментальных и трансляционных исследований, о котором мы хотим поговорить, — это то, о чем вы наверняка слышали: искусственный интеллект.

Эти омики, о которых мы говорили, генерируют огромные объемы данных, больше, чем исследователи могли бы обработать и проанализировать самостоятельно. ИИ может помочь в работе по организации и интерпретации всех этих данных.

Bibb: *Как только вы научите эти программы анализировать данные, вы можете пойти и попить кофе, а когда вернетесь, у вас будет новая организация данных, где раньше был просто огромный неоднородный лес. Теперь мы можем видеть всё, все отдельные листья в этом лесу, и мы можем выбрать листья, которые мы хотим рассмотреть поближе.*

С помощью искусственного интеллекта и «омики» мы надеемся, что наше понимание этих видов рака улучшится быстрее и точнее, чем раньше.

Фактически, сочетание омики и ИИ уже помогает заполнить пробелы, вызванные отсутствием моделей.

Это давняя проблема в исследовании нейроэндокринного рака. Модели являются важным исследовательским инструментом, который позволяет ученым изучать рак вне человеческого тела.

Episode 41:
2024 Year in Review
Transcript

Они включают клетки, выращенные в чашке Петри, животных в лаборатории и цифровые симуляции живых клеток. Но сложная и уникальная природа нейроэндокринных неоплазий сделала разработку моделей более сложной, чем для других видов рака.

Теперь, с помощью этих новых инструментов, ученые могут извлекать больше данных из имеющихся моделей.

Michael: Это позволит нам понять или предсказать, отреагирует ли пациент на ту терапию, которую получит. А если не отреагирует, мы можем использовать технологии омики, чтобы проанализировать, почему не отреагировал. И затем мы спросим: есть ли другое лечение, которое, возможно, уже одобрено, которое мы можем дать этому пациенту, чтобы продлить выживаемость и, возможно, уменьшить опухоль?

Совместное использование всех этих технологий может помочь углубить наше понимание нейроэндокринного рака.

Как только что упомянул доктор Майкл, один из примеров того, над чем работают ученые, — это то, почему опухоль может не реагировать на определенное лечение или со временем становиться устойчивой к нему.

Изучение этих «механизмов резистентности» является важной областью фундаментальных исследований в настоящее время.

Quelle: Мы слышим это от людей, которые проводят скрининг лекарств, и они определяют, какие именно препараты способны убить опухоли тонкой кишки, поджелудочной железы или другие типы нейроэндокринных опухолей, а также определяют, к каким лекарствам эти опухоли естественным образом устойчивы.

Понимание того, что вызывает эту резистентность, может помочь выявить и предотвратить ее. Это может помочь сделать лечение более эффективным.

И в этом суть фундаментальных и трансляционных исследований в целом: ученые дополняют наше понимание этих опухолей, что

в конечном итоге приводит к появлению новых и лучших методов лечения.

Это выводит нас из лаборатории на клинический край исследовательского спектра. Здесь потенциальные новые методы лечения тщательно тестируются в серии испытаний, определяя их безопасность и эффективность в данной популяции пациентов.

Одним из наиболее обсуждаемых возможных новых методов лечения в этой области является иммунотерапия.

Quelle: Я думаю, что иммунотерапия – это, безусловно, самая большая область, в которой я занимаюсь, и у меня есть интерес к потенциальному лечению пациентов с нейроэндокринными опухолями.

Иммунотерапия использует иммунную систему для борьбы с раком. Исторически она не очень хорошо работала с нейроэндокринными опухолями. Но новые подходы вернули на сцену иммунотерапию как потенциальное лечение нейроэндокринного рака. В настоящее время исследуется несколько видов иммунотерапии, о которых вы можете подробно узнать в [эпизоде 39 NETWise](#).

Большинство из них находятся на ранних стадиях исследований, но два уже прошли фундаментальную и трансляционную стадии и направляются на этап клинических испытаний.

Первый из этих двух видов иммунотерапии – это терапия CAR-T-клетками.

Michael: Это очень интересная область, в которой сейчас используются иммунные клетки для лечения рака у пациентов. Вы проектируете их для атаки на нейроэндокринные опухоли. Мы услышим о ранних стадиях первой фазы клинических испытаний с определенными клетками CAR-T, которые могут распознавать нейроэндокринные клетки и нейроэндокринные опухоли. И я думаю, что это то, чем мы должны будем заниматься в течение следующих двух-трех лет. И меня очень воодушевляет эта область исследований.

Episode 41:
2024 Year in Review
Transcript

В настоящее время проводится клиническое исследование фазы 1 CAR-T, в котором принимают участие пациенты с нейроэндокринными опухолями ЖКТ.

Помимо CAR-T, существует второй иммунотерапевтический препарат, который готовится к клиническим испытаниям.

Доктор Хайдира Дель Риверо — врач-онколог и эндокринолог, работающая в Национальном институте рака при Национальном институте здравоохранения.

***Del Rivero:** В NCI, где я работаю, у нас также есть исследование препарата-антитела, конъюгированного с белком, который экспрессируется также в нейроэндокринных опухолях, он называется DLK1, а также для нейроэндокринных опухолей и нейроэндокринных карцином.*

Это также первая фаза исследования, начало которой запланировано на 2025 год. В нее включаются пациенты с нейроэндокринными опухолями и нейроэндокринными карциномами.

Оба эти испытания предоставят исследователям важную информацию для улучшения этих потенциальных методов лечения. Если первая фаза пройдет успешно, они перейдут к еще нескольким циклам испытаний.

***Quelle:** Мы пробуем, учимся, продолжаем к ним возвращаться. Это будет итеративный процесс, в котором, как мы надеемся, мы сможем продолжать его улучшать.*

Я бы предостерегла людей от того, чтобы они не были слишком воодушевлены тем, что сразу будут излечения. Это процесс, вероятно, пяти-десятилетний процесс. Просто добраться до точки этих клинических испытаний было огромным достижением, и теперь нам нужно их провести.

В этом году исследований мы не только увидели, как эти потенциальные методы лечения достигли стадии клинических испытаний — мы также получили окончательные результаты двух важных клинических испытаний, которые проводились. Оба они были испытаниями фазы 3, что является заключительным этапом тестирования.

Первым из них было исследование под названием NETTER-2. Оно проверяло эффективность Лютеция-177 dotatate в качестве первой линии лечения высокозлокачественных (high-grade) высокодифференцированных гастроэнтеропанкреатических НЭО.

Лютеций-177 dotatate является ключевым компонентом ПРРТ. В 2018 году он был одобрен FDA в качестве лечения гастроэнтеропанкреатических НЭО после знакового клинического исследования NETTER-1. NETTER-2 отслеживал эти результаты, проверяя, может ли более раннее начало лечения иметь положительный эффект.

***Del Rivero:** Итак, NETTER-2 – это рандомизированное исследование Lutathera, 177 Lutetium dotatate в первой линии по сравнению с высокой дозой октреотида. И результаты были довольно неожиданными в том смысле, что они увидели клиническую пользу использования Лютеция-177 dotatate в первой линии для нейроэндокринных опухолей более высокой степени злокачественности.*

Исследование пришло к выводу, что ПРРТ с Лютецием-177 dotatate в качестве терапии первой линии следует считать новым стандартом лечения пациентов с этими НЭО.

Это значимые результаты: до сих пор не существовало общепринятой терапии первой линии для высокодифференцированных гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей более высокой степени злокачественности.

Второе клиническое исследование фазы 3, завершившееся в этом году, тестировало препарат под названием кабозантиниб. Он используется для лечения некоторых видов рака щитовидной железы, печени и распространенного рака почки.

***Del Rivero:** Представленные данные свидетельствуют о пользе этого препарата не только при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы, но и при экстрапанкреатических нейроэндокринных опухолях, включая нейроэндокринные опухоли тонкой кишки и легких.*

Episode 41:
2024 Year in Review
Transcript

Данные показали пользу для выживаемости без прогрессирования, то есть стабилизацию роста опухолей. А также качество жизни, о котором сообщалось.

В августе FDA приняло дополнительную заявку на новый препарат кабозантиниб для лечения распространенных НЭО. Ожидается, что агентство завершит рассмотрение весной 2025 года. В случае одобрения кабозантиниб может стать новым стандартом лечения пациентов с распространенными НЭО.

Прохождение этого спектра исследований занимает много времени и ресурсов. Чтобы пройти путь от лаборатории до пациента, требуется много лет напряженной работы.

Gellerman: *И это из-за всех этих фундаментальных исследований, изоляции, будь то новый препарат или новый подход, для лечения нейроэндокринного рака. И затем процесс тестирования препарата или лечения может занять годы и миллиарды долларов.*

В то время как на исследования более распространенных видов рака выделяется много денег, нейроэндокринный рак финансируется меньше. NETRF инвестирует в исследования, чтобы заполнить этот критический пробел.

Доктор Рамеш Шивдасани сотрудничает с NETRF с момента основания организации 20 лет назад.

Shivdasani: *NETRF действительно находится на переднем крае разработки и стимулирования применения результатов исследований из лаборатории, а также из доклинических или ранних клинических исследований в клиническую практику.*

С момента основания нашей организации в 2005 году мы вложили в эту работу почти 38 миллионов долларов. Все эти средства поступают от щедрых благотворителей; мы не получаем государственного финансирования.

Episode 41:
2024 Year in Review
Transcript

Мы делаем наши инвестиции в форме грантов ученым, чьи исследования показывают особую перспективность. В результате работы, которую мы финансировали только за последнее десятилетие, было выдано или находится на рассмотрении 8 патентов. Мы видели пять отраслевых партнерств, в которых технологии, разработанные исследователями, были выведены на рынок.

Инвестиции NETRF не только финансовые — мы также работаем над созданием сообщества ученых и врачей.

Gellerman: Мы задокументировали около 88 совместных проектов между исследователями, между учреждениями, между странами. Теперь мы действительно глобальны. Мы начинали как небольшая организация в Бостоне, а теперь мы действительно глобальны. Мы являемся крупнейшим мировым спонсором исследований нейроэндокринного рака.

Hua: Доброе утро всем.

На научно-исследовательском симпозиуме этого года доктор XianXin Hua представила свою работу по иммунотерапии CAR-T, о которой мы говорили несколько минут назад.

Hua: Эта технология была лицензирована компанией Chimerica Therapeutics компанией Penn Center Innovation, и теперь в Университете Пенсильвании открылись клинические испытания I и II фазы.

В 2014 году CAR-T была одобрена в качестве лечения лейкемии. NETRF обратил внимание на потенциал CAR-T и инвестировал в разработку CAR-T в качестве лечения нейроэндокринного рака. Это сыграло ключевую роль в доведении её до клинических испытаний всего за 10 лет.

Hua: Наша работа по разработке новых методов CAR T-терапии с самого начала поддерживалась NETRF, что также помогло нам заполнить пробел в исследованиях, когда финансирование было действительно трудным. В конечном итоге это привело к открытию этого нового таргета и

антитела, что привело к CAR T для клинических испытаний.

Мы гордимся тем, что сыграли важную роль в разработке этого нового метода лечения, и с нетерпением ждем результатов этого клинического испытания.

Как бы нам ни хотелось отпраздновать все, что было достигнуто в прошлом году, мы знаем, как много еще предстоит сделать. Мы продолжим упорно трудиться над разработкой методов лечения – и в один прекрасный день лекарств – которые улучшат жизнь людей, живущих с нейроэндокринными опухолями и нейроэндокринными карциномами.

Благодаря настойчивости и самоотверженности мы знаем, что тяжелая работа ученых, исследователей и врачей в конечном итоге окупается. За последние 20 лет существования NETRF мы увидели, что это подтверждается.

Гарри Праудфут был одним из участников научно-исследовательского симпозиума этого года. Он был связан с NETRF с первых дней. Его жена Джейн умерла от нейроэндокринного рака в 2010 году. Первые симптомы у нее появились еще в 1980 году.

Proudfoot: *Когда я вышел в интернет, когда моей жене впервые поставили диагноз, в интернете было всего семь записей. Три из них шли на Carcinoid Cancer Foundation в Нью-Йорке. Одна из них шла в эту организацию. Одна была статьей. Вот и все.*

За прошедшие десятилетия все очень сильно изменилось. Существует больше методов лечения, более совершенные диагностические инструменты и более глубокое понимание этих видов рака. Сейчас над ним работает больше исследователей, чем когда-либо прежде.

Proudfoot: *Видеть это – насколько все изменилось – означает, что люди живут дольше. У людей улучшается*

Episode 41:
2024 Year in Review
Transcript

качество жизни, и наконец-то начинают понимать, что такое фундаментальная наука: что нам нужно иметь, прежде чем мы сможем даже подумать о лекарстве.

Знаете, мы все еще на той стадии, когда нам нужно задавать фундаментальные вопросы, прежде чем мы сможем понять, что происходит. И пока вы этого не поймете, у вас нет целей, по которым можно стрелять. У вас нет способа начать разрабатывать что-то похожее на лечение или лекарство.

Но, увидев весь прогресс, достигнутый за последние несколько десятилетий, Гарри верит, что более эффективные методы лечения – и в конечном итоге излечение – возможны. Мы тоже – вот почему NETRF будет продолжать финансировать исследования в течение многих лет.

Спасибо, что слушаете NETwise. Меня зовут Джессика Томас, я директор по обучению пациентов в NETRF.

Этот эпизод был написан и спродюсирован Анной Ван Дайн; постпродакшн Хосе Мигель Баез; исполнительный продюсер Дэвид Хоффман.

Этот подкаст стал возможен благодаря щедрой поддержке Novartis, Boehringer Ingelheim и Rayze Bio.

Если вы хотите присоединиться к NETRF в нашей миссии по финансированию исследований НЭО или помочь поддержать образовательные программы, такие как этот подкаст NETwise, перейдите по ссылке netrf.org/donate.

Особая благодарность всем, кого мы интервьюировали для этого эпизода. Мы благодарны за вашу экспертизу.

NETwise – это продукция NETRF. Мы стремимся улучшить жизнь пациентов, их семей и сопровождающих, пострадавших от нейроэндокринного рака. Мы финансируем исследования для поиска лекарств и более эффективных методов лечения, а также

Episode 41:
2024 Year in Review
Transcript

предоставляем информацию и образовательные ресурсы.
Посетите наш сайт netrf.org.

Этот подкаст не предназначен и не должен рассматриваться как медицинский совет. Neuroendocrine Tumor Research Foundation призывает всех слушателей обсуждать любую научную информацию, найденную здесь, со своим личным онкологом, врачом и/или соответствующим квалифицированным медицинским работником. Прослушивание этого подкаста не представляет собой отношения пациент-врач. Neuroendocrine Tumor Research Foundation не утверждает, что любая предоставленная здесь информация должна заменить обоснованный, информированный совет личного онколога пациента, врача или соответствующего квалифицированного медицинского работника.