

ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ФАКТОР NF-KB КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

**К. Умезава, Ш.Х. Ганцев, Ш.Р. Кзыргалин, Р.С. Ямиданов,
К.Ш. Ганцев, Р.А. Амиров, М.В. Логинова**

Университет Айчи, г. Токио, Япония
Академия наук Республики Башкортостан, г. Уфа
ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, научно-исследовательский институт онкологии БГМУ, г. Уфа

Казуо Умезава,

зав. кафедрой молекулярного скрининга мишеней лекарственных средств Медицинского университета Айчи, профессор

Ганцев Шамиль Ханафиевич,

директор НИИО БГМУ, д-р мед. наук, профессор

Кзыргалин Шамиль Римович,

научный сотрудник НИИО БГМУ

Ямиданов Ренат Салеевич,

научный сотрудник НИИО БГМУ, канд. биол. наук

Ганцев Камиль Шамилович,

научный сотрудник НИИО БГМУ, д-р мед. наук, профессор

Амиров Рустэм Ахмадуллович,

менеджер инновационных проектов НИИО БГМУ

Логинова Мария Владиславовна,

научный сотрудник НИИО БГМУ,

450000, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д.3,

тел. 8 (347) 237-43-58,

e-mail: prfg@mail.ru

Транскрипционный фактор NF-kB играет ключевую роль в различных физиологических процессах, таких как иммунный ответ, клеточная пролиферация, клеточный апоптоз и воспаление. Контролируя транскрипционную активность множества генов, ответственных за различные пути воспалительных и злокачественных процессов, NF-kB вовлечен в широкий спектр заболеваний. Отдельного внимания заслуживает участие сигнальных путей, регулируемых NF-kB, в канцерогенезе, ангиогенезе, в том числе и в устойчивости опухолей к химио- и радиотерапии. Сочетание онкологических и воспалительных процессов, сопровождающихся конститутивной активацией NF-kB, делает его одной из перспективных мишеней направленного фармакологического воздействия при терапии рака.

Ключевые слова: NF-kB, рак, лечение.

THE TRANSCRIPTION FACTOR NF-KB AS A THERAPEUTIC TARGET IN THE TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS

K. Umezawa, Sh.Kh. Gantsev, Sh.R. Kzyrgalin, R.S. Yamidanov, K.Sh. Gantsev, R.A. Amirov, M.V. Loginova

Aichi University, Tokyo, Japan

Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Ufa

Bashkir State Medical University, Scientific Research Institute of Oncology, Ufa

The transcription factor NF-kB plays a key role in various physiological processes such as immune response, cell proliferation, cell apoptosis and inflammation. Controlling the transcriptional activity of a number of genes responsible for different ways of inflammatory processes and of malignant, NF-kB is involved in a wide range of diseases. Special attention deserves part signalnych paths controlled NF-kB, in carcinogenesis, angiogenesis, including tumor and stability to chemotherapy and radiotherapy. The combination of cancer and inflammatory processes involving constitutive activation of NF-kB, making it a promising target for pharmacological intervention aimed at cancer therapy.

Keywords: NF-kB, cancer, treatment.

Транскрипционный фактор NF-κB

NF-κB – семейство димерных белков, включающее: NF-κB1 (p50/p105), NF-κB2 (p52/p100), c-Rel, RelA (p65/NF-κB3) и RelB. Различные сочетания димеров, обладающих на N-конце участком домена гомологии Rel, связываются со специфичной последовательностью в промоторной области ДНК и иницируют транскрипцию широкого спектра генов, контролирующих клеточный ответ на эндо- и экзо-сигналы [20]. Стимулы, индуцирующие ДНК-связывающую активность NF-κB довольно разнообразны: провоспалительные цитокины (TNFα, EGF или IL-1), побочные продукты бактериальной и вирусной инфекции (лиганды к толл-подобным рецепторам), различные стрессовые факторы (физические и химические), T- и B-клеточные митогены, липополисахариды. Высококонсервативный Rel-домен ответственен за образование белковых димеров (гомо- и гетеродимеров), транслокацию в ядро, узнавание специфичной последовательности ДНК, связывание с белками-ингибиторами NF-κB семейства IκB [2]. В норме NF-κB присутствует в цитоплазме в неактивной форме благодаря комплексу с IκB, препятствующему проникновению NF-κB в ядро. Семейство белков ингибиторов κB (IκB) состоит из классических IκB-белков (IκBa, IκBb, IκBg), белков-предшественников NF-κB (p100 и p105) и ядерных IκB (Bcl-3, IκBNS). Ключевую роль в NF-κB - сигналинге играет регуляция взаимодействия NF-κB с IκB. Инициация активации NF-κB продуцируется внеклеточными сигналами, которые регистрируются мембранными рецепторами и передаются внутрь клетки белковым сигнальному адаптеру, запускающему сигнальный каскад, активизирующий IκB-киназы (IKK). IKK-киназы фосфорилируют ингибиторную субъединицу NF-κB/IκB комплекса в цитоплазме, происходит ее убиквитин-зависимая деградация с помощью 26S протеосом и высвобождение NF-κB от ингибиторного комплекса [13, 17, 33]. Этот путь активации, названный каноническим (или классическим), регулирует процессы иммунного либо противовоспалительного ответа, клеточную пролиферацию, подавление апоптоза. Запуск сигнального каскада происходит через сигнальные белки TRAF2 и TRAF6 после стимуляции лигандами (TNFα, IL-1, липополисахариды и форболовые эфиры) их рецепторов (например, суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли TNFR).

Неканонический путь активации NF-κB, задействованный в процессах лимфогенеза и адаптивного иммунного ответа, также развивается после стимуляции клетки, но уже через активацию киназы NIK, которая индуцирует фосфорилирование IKKα киназами C-терминального конца предшественника p100/NF-κB2, что приводит к убиквитинилированию p100 и частичной протеосомной деградации до созревания димера p52/ NF-κB2, способного транслоцироваться в ядро [17]. Активация этого пути происходит в основном в В-клетках и стимулируется через различные члены суперсемейства рецепторов TNF (например, BAFF и CD40L, либо Lymphotoxin-b) [8].

NF-κB активизирует транскрипцию множества цитокинов, таких как IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF-α, которые задействованы в иммунных процессах, однако их повышенная экспрессия может стать причиной воспаления [10]. Также NF-κB активирует транскрипцию молекул адгезии: E-selectin, ECAM-1, ICAM-1, and VCAM-1; регуляторов апоптоза: белки ингибиторы апоптоза (IAP), Bcl-xL, survivin, Bfl1, FLAP, каспазы, Fas; хемокинов: MCP-1, IL-8, RANTES; ростовых факторов: G-CSF, GM-CSF [27].

Роль NF-κB в канцерогенезе

Являясь, с одной стороны, одним из важнейших транскрипционных факторов, регулирующих жизнедеятельность нормальной клетки, NF-κB также играет ключевую роль в функционировании многих видов раковых клеток. Нарушения регуляции NF-κB-зависимого пути обнаружены в клетках как солидных [3], так и гемопоэтических опухолей [6], где NF-κB посредством изменения транскрипционной активности определенных генов влияет на такие параметры как: пролиферация, ангиогенез, рост опухоли, метастазирование, воспаление и подавление апоптоза [5, 10]. Одним из наиболее изученных механизмов NF-κB является способность этого транскрипционного фактора влиять на экспрессию генов, продукты которых ингибируют или активируют апоптоз и ответственны за клеточное выживание как нормальных, так и злокачественных клеток (Fas, c-myc, p53, Bcl-2, cyclin D1, CDK2) [10]. Обнаружено, что NF-κB останавливает программированный некроз, индуцируя гены, кодирующие белки-антиоксиданты [28]. NF-κB регулирует множество генов, вовлеченных в такие процессы канцерогенеза как клональная экспансия, клеточная адгезия, кровоизлияние, деградация внеклеточного матрикса. Например, NF-κB сигналинг регулирует продукцию простагландинов через провоспалительный ген COX2, который, как известно, гиперэкспрессирован во множестве видов рака, включая колоректальный рак и мезотелиому [19]. Схожие исследования показали вовлеченность в процессы канцерогенеза других NF-κB-зависимых провоспалительных хемокинов: TNF [36], IL-1 [37], iNOS [21], MMP-9 [9].

Механизм конститутивной активации экспрессии NF-κB в большинстве типов раковых клеток еще до конца не изучен, но сейчас уже можно выделить несколько причин его вызывающих: активация киназ, гиперэкспрессия цитокинов, нарушение регуляции поверхностных клеточных рецепторов, активация продуктов онкогенов и др. Возможными механизмами, объясняющими этот феномен, являются: нарушение активности IKK, сокращение жизни IκBa (наблюдаемые при В-клеточной лимфоме), мутации IκBa (лимфома Ходжкина), продукция TNF (лимфома Беркитта). Существует множество сообщений об аутокринной и паракринной активации NF-κB в результате гиперэкспрессии лигандов и рецепторов: EGF [42], HER2/neu [38], TNFα [14], IL-1 [11], фактора роста гепатоцитов – HGF при раке предстательной железы [12] и интегринов [35]. Обнаружено влияние EGF рецептора и HER2/neu сиг-

налинга на активацию ИКК и/или казеин киназы II, влекущих к конститутивной активации экспрессии NF- κ B в клетках рака молочной железы человека. Обе изоформы GSK-3 (гликогенсинтазы, GSK-3a и GSK-3b) вовлечены в регуляцию активности NF- κ B и клеточной пролиферации в клетках линии рака поджелудочной железы [47]. В процессы конститутивной активации NF- κ B вовлечены химерные белки и онкогены, такие как: Vcr-Abl – различные виды лейкемии, Malt-1 – при диффузной В-клеточной лимфоме [15], Muc-1 – различные виды карцином [1], Bcl-3 при карциномах молочной железы и Card-11 [26]. Ассоциированные с опухолью хромосомные транслокации, делеции и мутации в генах, кодирующих белки NF- κ B и I κ B – субъединиц, могут изменять связь этих белков с их регуляторами, что тоже может служить причиной конститутивной активации NF- κ B сигналинга.

NF- κ B и рак молочной железы

Как уже было сказано выше, гиперэкспрессия EGF рецепторов, особенно тирозинкиназного рецептора HER2, ведет к конститутивной активации NF- κ B при раке молочной железы (РМЖ). Абнормальная активация NF- κ B обнаружена у множества ER-независимых (гормонорезистентных) клеточных линий рака молочной железы человека (MDA-MB231, HMC1-8, SKBr3) [32]. Существует также большое количество клинических данных о повышенной активации NF- κ B при ER-негативном или ER-негативном/HER2-позитивном раке молочной железы по сравнению с ER-позитивным, доказывающим несомненную важность NF- κ B-сигналинга в классификации различных форм РМЖ [2]. Блокирование активности NF- κ B с помощью селективных ингибиторов в клетках такого типа (ER-негативных и HER2-позитивных) приводит к подавлению их активированной ранее пролиферации и увеличению апоптоза в пролиферирующих клетках. Несмотря на то, что ER-позитивные клетки РМЖ (например, MCF-7) не содержат повышенные уровни белков NF- κ B, обнаружено, что NF- κ B-сигналинг играет существенную роль и при ER-позитивных формах опухолей. Эндокринная монотерапия оказывается в 30-50% случаев малоэффективной при лечении ER-позитивных форм РМЖ [48]. Сравнительный анализ некоторых клеточных линий и клинических образцов РМЖ с нормальными прилегающими тканями показал более высокий уровень ДНК-связывающей активности NF- κ B, а именно p50 субъединицы в раковых клетках РМЖ, независимо от ER-статуса [48]. Обнаружено, что уровни белка NF- κ B-p65 выше в ER-отрицательных опухолях по сравнению с ER-положительными. Более высокие уровни NF- κ B-p65 обнаружены в опухолях, экспрессирующих Her-2/neu, однако ДНК-связывающая активность p65 не зависела от наличия этого рецептора при РМЖ.

NF- κ B и рак предстательной железы

Клетки линий предстательной железы человека, как и в случае РМЖ, обладают конститутивно активированным уровнем NF- κ B, что, в свою очередь, ведет к активации I κ B-киназного комплекса [45]. По

аналогии с результатами исследований РМЖ обнаружена корреляция между наличием гормонального рецептора (андрогенного, AR) и активацией транскрипционного фактора. Методами гель-шифт анализа, репортерными генными системами и анализом экспрессии NF- κ B-зависимых генов была обнаружена значительная конститутивная активация NF- κ B в AR-негативных линиях клеток предстательной железы (PC-3, DU145, Du-Pro), тогда как очень низкие уровни активности NF- κ B наблюдались в AR-позитивных клетках гормоночувствительных линий (LNCaP, CWR22Rv1). ДНК-связывающая активность NF- κ B гормононезависимых клеток CL-2, полученных из гормоночувствительной линии LNCaP, была значительно выше, чем в родительских клетках. Обнаружено, что наличие андрогенного рецептора ингибирует активность NF- κ B, или, наоборот, конститутивная активность NF- κ B включает компенсаторные механизмы клетки, что коррелирует с потерей AR-рецептора на поверхности мембраны и ведет к повышению выживания и ускорению клеточного роста в отсутствии андрогеновой активации [46].

NF- κ B и рак яичников

При раке яичников (РЯ) в большинстве случаев наблюдается постоянная активация NF- κ B, которая стандартно регулируется через сигналинг, инициированный цитокинами (IL-1, TNF α) и ростовыми факторами (EGF). Активация может быть инициирована повышенной экспрессией MEKK3 - киназы (активирована в более, чем 50% случаев РЯ), которая, в свою очередь, активирует ИКК-комплекс, разрушающий связь субъединицы NF- κ B с белком-ингибитором I κ B [41]. В результате конститутивной активации NF- κ B при раке яичника повышается транскрипционный уровень антиапоптотических генов (CFLAR), экспрессия белков-антиоксидантов (супероксиддисмутазы), уровень регуляторных цитокинов (IL-6) и факторов ангиогенеза (IL-8). На ксенографтах РЯ человека было показано успешное применение ингибиторов NF- κ B в комплексной терапии противоопухолевыми препаратами, например, ингибиторы NF- κ B устраняли резистентность к паклитакселу на *in vivo* и *in vitro* моделях [40], повышали терапевтический эффект цисплатина [29]. На клеточных линиях РЯ (Caov-3) показано, что гиперэкспрессия Her-2/neu через NF- κ B-сигналинг ведет к повышению транскрипционной активности VEGF-C – фактора роста, принимающего участие в процессах лимфангиогенеза. Экспериментально на *in vivo* моделях ксенографтов РЯ обнаружено, что нокдаун противоопухолевого транскрипционного фактора - p53 в результате повышенной экспрессии и секреции хемокинов IL-8, GRO- α , IL-6, IL-1b и VEGF полностью контролируется на транскрипционном уровне p65-субъединицей NF- κ B [16].

NF- κ B и раковые стволовые клетки

Углубленное изучение пролиферации раковых клеток, процессов регенерации и устойчивости к различным видам противоопухолевой терапии позволило предположить о наличии особой субпопуляции клеток, ответственной за образование

вторичных опухолевых очагов и местный рецидив опухоли. Раковые клетки даже внутри одного типа опухоли функционально неоднородны. Обнаружены минорные субпопуляции клеток, обладающие высоким пролиферативным потенциалом, способностью к самообновлению и дифференцировке подобно стволовым клеткам. Подобные клетки были названы раковыми стволовыми клетками (РСК) [4]. Данный феномен активно изучается в последнее время. До сих пор не принято единой модели возникновения опухоли и последующего онкогенеза от РСК, однако их существование экспериментально подтверждено множеством научно-исследовательских групп [4]. Особенно убедительны эксперименты по ксенотрансплантации РСК-содержащих популяций *in vivo*, которые полностью восстанавливают гетерогенный состав первичной опухоли даже при серийных пассажах [34, 39]. Актуальность изучения биологии РСК продиктована тем, что многие современные технологии фармакологической терапии основаны на аресте клеточного цикла стремительно делящихся раковых клеток и связанные с ним молекулярные механизмы, рецепторы, мишени и сигнальные каскады [34]. РСК идут по иному пути развития в отличие от нормальных стволовых клеток, они не экспрессируют многие известные мишени и обладают резистентностью к лучевой и лекарственной терапии. Кроме того, они являются клетками, инициирующими онкогенез и метастазирование, поэтому таргетная терапия, направленная на выявление и элиминирование РСК после хирургического лечения и химиотерапии, является одним из ключевых моментов в предотвращении рецидивов опухоли [4, 34].

Как было сказано выше, РСК играют ключевую роль в метастазировании и фармакорезистентности злокачественных новообразований [34]. Интересным открытием оказалось, что дифференциально экспрессирующиеся маркеры (кластеры дифференциации) РСК и нормальных стволовых клеток схожи в зависимости от ткани, в которой они были обнаружены [34]. Например, CD34+CD38^{low} и CD34+CD38⁻ при распространенной форме лейкемии, CD133+ или CD15+ фенотип раковых клеток мозга, CD44+CD24^{low} или CD44+CD24⁻ фенотип РСК при раке молочной железы. Однако, воспроизводимость этих данных до сих пор под вопросом. NF-κB является одним из множества сигнальных путей, вовлеченных в процессы воспроизводства РСК, способствуя их экспансии в автономном режиме. Недавние исследования показали, что гормон-индуцированная NF-κB-зависимая активация РСК реализуется через сигнальный путь Notch в клетках базального эпителия рака молочной железы. Также на клетках базального типа РМЖ было показано, что конститутивная активация NF-κB проводимыми цитокинами или разбалансированной экспрессией NIK внеклеточно ведет к повышению уровня экспрессии JAG1 в нестволовых раковых клетках. Это, в свою очередь, ведет к стимулированию Notch-сигналинга в РСК *in trans* и клеточной экспансии РСК в целом. На молекулярном уровне

сигнальные каскады, ответственные за онтогенез, такие как Wnt, Notch и Hedgehog, контролируют воспроизводство нормальных стволовых клеток, а также, видимо, участвуют в нарушении регуляции при многих формах рака молочной железы. Более того, обнаружено, что тирозинкиназный рецептор HER2, экспрессированный в 30% РМЖ и активирующий NF-κB через канонический путь [30], также регулирует РСК [22]. Исследования *in vitro* показали, что рак-инициирующие стволовые клетки линий рака предстательной железы человека, экспрессирующие маркеры плюрипотентных стволовых клеток (TRA-1-60, CD151, CD166), обладают повышенной активностью NF-κB. Использование *in vivo* моделей рака предстательной железы человека позволило обнаружить, что длительная активация потенциально канцерогенных сигнальных элементов, включая EGFP, Hedgehog, c-Мyc и NF-κB, может способствовать более агрессивному росту гормонозависимых фенотипов опухоли благодаря РСК и их следующим поколениям. Гормонотерапия и терапия доцетакселом на моделях рака предстательной железы у трансгенных мышей приводила к увеличению клеток, содержащих маркеры стволовых, подтверждая их критическую роль в приобретении резистентности, продолженном росте опухоли и рецидиве болезни [31].

Ингибиторы NF-κB

Более 25 лет академические и промышленные лаборатории изучают множественную роль NF-κB при онкологических заболеваниях, а также потенциальную возможность его коррекции. Среди наиболее успешных разработок встречаются как ингибиторы, так и модуляторы белков данного сигнального пути, фармакологическая активность которых направлена на ингибирование протеасом (бортезомиб), ингибирование IKK-комплекса (BAY 11-7082, BAY 11-7085, куркумин) или его элементов, активация IκBa, снижение ДНК-связывающей активности NF-κB, ингибирование IKKβ [23, 44]. Существует множество соединений, эффективность которых экспериментально доказана, однако сложность прохождения доклинических и клинических исследований молекул-кандидатов в том, что сигнальный путь NF-κB задействован в большом количестве жизненно важных процессов, протекающих в нормальной клетке, поэтому клиническое применение NF-κB ингибиторов до сих пор лимитировано ввиду их мультитаргетности и высокого уровня побочных эффектов [25].

Например, один из успешных ингибиторов NF-κB - препарат «Бортезомиб» компании Millennium Pharmaceuticals - одобренный FDA для клинической практики как противоопухолевое средство при множественной миеломе, показал, что он цитотоксичен для большого числа опухолевых клеток *in vitro* и вызывает задержку роста большинства неклинических моделей опухолей, но при этом при клинических испытаниях не показал объективного ответа у пациентов: РМЖ (Фаза II), гормонозависимый рак предстательной железы (Фаза II, монорежим и комбинация с преднизолоном), гормонорезистентный

рак предстательной железы (Фаза II, первая линия в сравнении с доцетакселом), рецидивный рак яичников (Фаза II, комбинация с пэгилированным липосомальным доксорубицином). Бортезомиб, являясь селективным ингибитором протеасомы 26S, деградирующую IκBα (белок, связывающийся с NF-κB для ядерной транслокации), блокирует активность NF-κB, что приводит к апоптозу раковых клеток. В целом, соединение блокирует убиквитин-зависимую деградацию белка IκBα, что ведет к пролонгации существования комплекса NF-κB/IκB и значительному снижению транскрипционной активности TNFα и IL-6, а также к уменьшению продукции iNOS и COX2 [43]. Бортезомиб обладает широким спектром побочных эффектов. Исследования пациентов с множественной миеломой (n=228), получавших бортезомиб, показали, что наиболее частыми побочными эффектами были астенические состояния (65%), тошнота (64%), диарея (51%), снижение аппетита (43%), запор (43%), тромбоцитопения (43%), периферическая нейропатия (37%), лихорадка (36%), рвота (36%), анемия (32%). У 14% пациентов наблюдался как минимум один эпизод 4 степени токсичности. Лечение было прекращено у 18% пациентов. На животных обнаружено, что бортезомиб может вызывать нарушения фертильности, прогрессирующую гипотензию, анемию и тромбоцитопению, токсичность в отношении ЖКТ.

Препарат Кураксин или CBCL-102, зарегистрированный более 70 лет назад компанией Bayer как средство от малярии, является гидрохлоридом действующего вещества, обладающего двойным действием: увеличением секреции фосфолипазы 2A и ингибированием активации NF-κB. Начало клинических испытаний противораковой терапии соединения основывалось на успешных исследованиях препарата на *in vitro* моделях опухолей, а также на эффективности терапии в отношении ксенографтов у животных. Доклинические исследования показали его эффективность при терапии гормонорезистентного рака предстательной железы [7]. В данный момент препарат находится в Фазе II клинических испытаний для терапии распространенного почечно-клеточного рака и гормонорезистентного рака предстательной железы, в Фазе I исследований для лечения метастазов солидных опухолей эпителиального происхождения в печень (Российская фармацевтическая компания ООО «Инкурон»).

Куркумин, являющийся полифенолом (куркуминоид, выделенный из корня куркумы) был разработан как терапевтический агент Центральным исследовательским институтом лекарств (США) и сейчас в комбинации с гемцитабином и целекоксибом находится в Фазе III клинических испытаний для лечения метастатического колоректального рака (Медицинский Центр "Сураски", Тель-Авив). Куркумин удаляет свободные радикалы, такие как супероксид анион и оксид азота и модулирует важные сигнальные каскады через NF-κB, MAPK и JAK/STAT сигнальные пути [18]. Препарат ингибирует экспрессию многих провоспалительных медиаторов и

белков, включая цитокины, молекулы адгезии, гены рецепторов факторов роста. Основное действие куркумина – ингибирование фосфорилирования IκB, которое ведет к уменьшению транслокации NF-κB в ядро, этот механизм строго ассоциирован со снижением продукции провоспалительных хемокинов CXCL1, CXCL2, и CXCL8 и хемокинового рецептора CXCR4. Успешно прошел Фазу I для лечения прогрессирующего и метастатического рака молочной железы в комбинации с доцетакселом.

МК-231, известный также как Сулиндак, впервые коммерциализирован компанией Merck&Co (США) как противовоспалительное лекарство нестероидной природы. Проходит клинические испытания в Национальном институте рака (США) в качестве средства, предотвращающего рак легких у курильщиков с бронхиальной астмой. Находился в Фазе II испытаний комбинации с доцетакселом для лечения метастатического либо рецидивного рака молочной железы (Онкологический центр Фокс Чейз, США). МК-231 ингибирует деградацию IκBβ и Ras-зависимый сигнальный путь, что ведет к уменьшению активностей Akt1-киназы и транскрипционного фактора NF-κB [24]. На эндометриальных клетках показано, что препарат практически полностью уменьшает активность NF-κB и секрецию RANETS белков, блокирует TNFα- и IL-1β-зависимую ДНК-связывающую активность NF-κB. Сулиндак значительно уменьшает фосфорилирование и последующую деградацию IKKα-киназы, фосфорилирование и активацию NF-κB, а также продукцию TNFα [37].

Еще одним ингибитором NF-κB, находящимся в клинической разработке для лечения онкологических заболеваний по выбранным локализациям, является Копрекса – молбидат аммония. Не получил одобрения FDA для лечения начальных стадий болезни Вильсона-Коновалова (компания Пипекс Фармацевтикалс, США). Среди многих испытаний, находящихся на Фазах II-III, можно выделить исследование препарата в Корнельском университете. Исследователями обнародованы данные Фазы II клинических исследований у пациентов с РМЖ для предотвращения риска рецидива болезни.

Заключение

В большинстве случаев активация NF-κB ведет к нарушению классических механизмов апоптоза раковых клеток и к их усиленной пролиферации, поэтому фармакологический поиск в данном направлении ориентирован на поиск эффективных селективных ингибиторов NF-κB либо NF-κB-зависимых сигнальных путей. Трудность поиска подобного лекарственного средства продиктована множественностью функций транскрипционного фактора, а также неоднозначностью его поведения при развитии опухоли. Существующие на данный момент ингибиторы IKKβ, IKKα, протеасомы 26S и др. при долговременном использовании проявляют выраженные токсические эффекты и негативно повлияют на иммунную систему в целом. Поэтому на данный момент активно разрабатывается ис-

пользование ингибиторов в комбинированном действии с существующими противоопухолевыми препаратами. Необходимость такого подхода так же продиктована тем, что раковые клетки могут использовать NF- κ B как защитный механизм от лекарственной и лучевой терапии и тем, что многие противоопухолевые лекарства непосредственно индуцируют активность транскрипционного фактора NF- κ B в злокачественных клетках, провоцируя тем самым их устойчивость к фармакологическому воздействию. Изучение генома раковых клеток позволило определить ключевую роль NF- κ B в процессах канцерогенеза и критические точки его активации, однако в большинстве случаев активация NF- κ B в злокачественных клетках происходит не вследствие мутаций, а в ответ на воспалительные сигналы, идущие от их микроокружения. Большим подспорьем к эффективному использованию ингибиторов NF- κ B является развитие персонализированной медицины. Методы молекулярного профилирования опухолей, генетических нарушений регуляторов NF- κ B, оценка экспрессионного статуса NF- κ B-зависимых генов позволяют безошибочно определить необходимость использования данного вида терапии.

Список литературы

- Ahmad R., Raina D., Trivedi V., Ren J., Rajabi H., Kharbanda S., Kufe D. MUC1 oncoprotein activates the I κ B kinase beta complex and constitutive NF- κ B signaling // *Nat. Cell Biol.* – 2007. – Vol. 9. – P. 1419-1427.
- Ahmed K.M., Cao N., Li J.J. HER-2 and NF- κ B as the targets for therapy-resistant breast cancer // *Anticancer Res.* – 2006. – Vol. 26. – №6B. – P. 4235-4243.
- Basserres D.S., Baldwin A.S. Nuclear factor- κ B and inhibitor of κ B kinase pathways in oncogenic initiation and progression // *Oncogene.* – 2006. – Vol. 25. – P. 6817-6830.
- Beck B., Blanpain C. Unravelling cancer stem cell potential // *Nat. Rev. Cancer.* – 2013. – №10. – P. 727-738.
- Burstein E., Duckett C.S. Dying for NF- κ B? Control of cell death by transcriptional regulation of the apoptotic machinery // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 2003. – Vol. 15. – P. 732-737.
- Cilloni D., Martinelli G., Messa F., Baccarani M., Saglio G. Nuclear factor κ B as a target for new drug development in myeloid malignancies // *Haematologica.* – 2007. – Vol. 92. – P. 1224-1229.
- De Souza P.L., Castillo M., Myers C.E. Enhancement of paclitaxel activity against hormone-refractory prostate cancer cells in vitro and in vivo by quinacrine // *Br. J. Cancer.* – 1997. – Vol. 75. – №11. – P. 1593-1600.
- DeAlmagro M.C., Vucic D. The inhibitor of apoptosis (IAP) proteins are critical regulators of signaling pathways and targets for anti-cancer therapy // *Exp. Oncol.* – 2012. – Vol. 34. – №3. – P. 200-211.
- Dong Z., Nemeth J.A., Cher M.L., Palmer K.C., Bright R.C., Fridman R. Differential regulation of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and TIMP-2 expression in co-cultures of prostate cancer and stromal cells // *Int. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 93. – P. 507-515.
- Dutta J., Fan Y., Gupta N., Fan G., Gelinas C. Current insights into the regulation of programmed cell death by NF- κ B // *Oncogene.* – 2006. – Vol. 25. – P. 6800-6816.
- Estrov Z., Shishodia S., Faderl S., Harris D., Van Q., Kantarjian H.M., Talpaz M., Aggarwal B.B. Resveratrol blocks interleukin-1 β -induced activation of the nuclear transcription factor NF- κ B, inhibits proliferation, causes S-phase arrest, and induces apoptosis of acute myeloid leukemia cells // *Blood.* – 2003. – Vol. 102. – P. 987-995.
- Fan S., Gao M., Meng Q., Latterra J.J., Symons M.H., Coniglio S., Pestell R.G., Goldberg I.D., Rosen E.M. Role of NF- κ B signaling in hepatocyte growth factor/scatter factor-mediated cell protection // *Oncogene.* – 2005. – Vol. 24. – P. 1749-1766.
- Ghosh S., Baltimore D. Activation in vitro of NF- κ B by phosphorylation of its inhibitor I κ B // *Nature.* – 1990. – Vol. 344. – №6267. – P. 678-682.
- Giri D.K., Aggarwal B.B. Constitutive activation of NF- κ B causes resistance to apoptosis in human cutaneous T cell lymphoma HuT-78 cells. Autocrine role of tumor necrosis factor and reactive oxygen intermediates // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273 – P. 14008-14014.
- Ho L., Davis R.E., Conne B., Chappuis R., Berczy M., Mhawech P., Staudt L.M., Schwaller J. MALT1 and the API2-MALT1 fusion act between CD40 and IKK and confer NF- κ B-dependent proliferative advantage and resistance against FAS-induced cell death in B cells // *Blood.* – 2005. – Vol. 105. – №10. – P. 2891-2899.
- Isaiah G., SchauerJing Z., Zhen X., Xiaoqing G., Imelda M-U., Anil K.S., Peng H., and Jinsong L.. Interleukin-1 β Promotes Ovarian Tumorigenesis through a p53/NF- κ B-Mediated Inflammatory Response in Stromal Fibroblasts // *Neoplasia.* – 2013. – Vol. 15. – №4. – P. 409-420.
- Jacobs M.D., Harrison S.C. Structure of an I κ B α /NF- κ B complex // *Cell.* – 1998. – Vol. 95. – №6. – P. 749-758.
- Jagetia G.C., Aggarwal B.B. "Spicing up" of the immune system by curcumin // *J. Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 19-35.
- Kalgutkar A.S., Zhao Z. Discovery and design of selective cyclooxygenase-2 inhibitors as non-ulcerogenic, anti-inflammatory drugs with potential utility as anti-cancer agents // *Curr. Drug Targets.* – 2001. – Vol. 2. – P. 79-106.
- Karin M., Lin A. NF- κ B at the crossroads of life and death // *Nat. Immunol.* – 2002. – Vol. 3. – №3. – P. 221-227.
- Klotz T., Bloch W., Jacobs G., Niggemann S., Engelmann U., Addicks K. Immunolocalization of inducible and constitutive nitric oxide synthases in human bladder cancer // *Urology.* – 1999. – Vol. 54. – P. 416-419.
- Korkaya H., Paulson A., Iovino F., Wicha M.S.: HER2 regulates the mammary stem/progenitor cell population driving tumorigenesis and invasion // *Oncogene.* – 2008. – Vol. 27. – P. 6120-6130.

23. Kouroukis C.T., Baldassarre F.G., Haynes A.E., Imrie K., Reece D.E., Cheung M.C. Bortezomib in Multiple Myeloma: A Practice Guideline // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol)*. – 2013. – Vol. 13. – P. 463-469.
24. Kwon O., Kim K., He L., Jung M., Jeong S., Ahn J., Kim B. Complex formation of p65/RelA with nuclear Akt1 for enhanced transcriptional activation of NF-kappaB // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2008. – Vol. 365. – P. 771-776.
25. Lee C.H., Jeon Y.T., Kim S.H., Song Y.S. NF-kappaB as a potential molecular target for cancer therapy // *Biofactors*. – 2007. – Vol. 29. – №1. – P. 19-35.
26. Lenz G., Davis R.E., Ngo V.N., Lam L., George T.C., Wright G.W., Dave S.S., Zhao H., Xu W., Rosenwald A., Ott G., Muller-Hermelink H.K., Gascoyne R.D., Connors J.M., Rimsza L.M., Campo E., Jaffe E.S., Delabie J., Smeland E.B., Fisher R.I., Chan W.C., Staudt L.M. Oncogenic CARD11 mutations in human diffuse large B cell lymphoma // *Science*. – 2008. – Vol. 319. – P. 1676-1679.
27. Li Q., Verma I.M. NF-kB regulation in the immune system // *Nat. Rev. Immunol.* – 2002. – Vol. 2. – P. 331-367.
28. Luo J.L., Kamata H., Karin M. IKK/NF-kappaB signaling: balancing life and death--a new approach to cancer therapy // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 2625-2632.
29. Mabuchi S., Ohmichi M., Nishio Y., Hayasaka T., Kimura A., Ohta T., Saito M., Kawagoe J., Takahashi K., Yada-Hashimoto N., Sakata M., Motoyama T., Kurachi H., Tasaka K., Murata Y. Inhibition of NF-kappaB increases the efficacy of cisplatin in in vitro and in vivo ovarian cancer models // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – №22. – P. 23477-23485.
30. Merkhofer E.C., Cogswell P., Baldwin A.S.: Her2 activates NF-kappa B and induces invasion through the canonical pathway involving IKK alpha // *Oncogene*. – 2010. – Vol. 29. – P. 1238-1248.
31. Mimeault M., Batra S.K. Animal models relevant to human prostate carcinogenesis underlining the critical implication of prostatic stem/progenitor cells // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2011. – Vol. 1816. – №1. – P. 25-37.
32. Nakshatri H., Goulet R.J. Jr. NF-kappaB and breast cancer // *Curr. Probl. Cancer*. – 2002. – Vol. 26. – P. 282-309.
33. Napetschnig J., Wu H. Molecular Basis of NF-kB Signaling // *Annual. Review of Biophysics*. – 2013. – Vol. 42. – P. 443-468.
34. Nguyen L.V., Vanner R., Dirks P., Eaves C.J. Cancer stem cells: an evolving concept // *Nat. Rev. Cancer*. – 2012. – Vol. 12. – №2. – P. 133-143.
35. Nikolopoulos S.N., Blaikie P., Yoshioka T., Guo W., Giancotti F.G. Integrin beta4 signaling promotes tumor angiogenesis // *Cancer Cell*. – 2004. – Vol. 6. – P. 471-483.
36. Noguchi Y., Makino T., Yoshikawa T., Nomura K., Fukuzawa K., Matsumoto A., Yamada T. The possible role of TNF-alpha and IL-2 in inducing tumor-associated metabolic alterations // *Surg. Today*. – 1996. – Vol. 26. – P. 36-41.
37. Peng Y., Power M., Li B., Lin T. Inhibition of IKK down-regulates antigen + Ig E-induced TNF production by mast cells: a role for the IKK-IkappaB-NF-kappaB pathway in IgE-dependent mast cell activation // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – Vol. 77. – P. 975-983.
38. Pianetti S., Arsuria M., Romieu-Mourez R., Coffey R.J., Sonenshein G.E. Her-2/neu overexpression induces NF-kappaB via a PI3-kinase/Akt pathway involving calpain-mediated degradation of IkappaB-alpha that can be inhibited by the tumor suppressor PTEN // *Oncogene*. – 2001. – Vol. 20. – P. 1287-1299.
39. Rajasekhar V.K., Studer L., Gerald W., Socci N.D., Scher H.I. Tumour-initiating stem-like cells in human prostate cancer exhibit increased NF-kB signaling // *Nat. Commun.* – 2011. – Vol. 2. – P. 162.
40. Robert C. Bast Jr., Bryan Hennessy, and Gordon B. Mills The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation // *Nat. Rev. Cancer*. – 2009. – Vol. 9. – №6. – P. 415.
41. Samanta A.K., Huang H.J., Bast R.C. Jr., Liao W.S. Overexpression of MEKK3 confers resistance to apoptosis through activation of NFkappaB // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – №9. – P. 7576-7583.
42. Sethi G., Ahn K.S., Xia D., Kurie J.M., Aggarwal B.B. Targeted deletion of MKK4 gene potentiates TNF-induced apoptosis through the down-regulation of NF-kappa B activation and NF-kappa B-regulated antiapoptotic gene products // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179. – P. 1926-1933.
43. Sinn D.I., Lee S.T., Chu K., Jung K.H., et al. Roh J.K. Proteasomal inhibition in intracerebral hemorrhage: neuroprotective and anti-inflammatory effects of bortezomib // *Neuro sci. Res.* – 2007. – Vol. 58. – P. 12-18.
44. Sorriento D., Illario M., Finelli R., Iaccarino G. To NFkB or not to NFkB: The Dilemma on How to Inhibit a Cancer Cell Fate Regulator // *Transl. Med. UniSa*. – 2012. – Vol. 4. – P. 73-85.
45. Suh J., Payvandi F., Edelstein L.C., Amenta P.S., Zong W.X., Gerlinas C., Rabson A.B. Mechanisms of constitutive NF-kappaB activation in human prostate cancer cells // *Prostate*. – 2002. – Vol. 52. – P. 183-200.
46. Suh J., Rabson A.B. NF-kappaB activation in human prostate cancer: important mediator or epiphenomenon? // *J. Cell Biochem.* – 2004. – Vol. 91. – №1. – P. 100-117.
47. Wilson W. III, Baldwin A.S. Maintenance of constitutive IkappaB kinase activity by glycogen synthase kinase-3alpha/beta in pancreatic cancer // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68. – P. 8156-8163.
48. Zhou Y., Eppenberger-Castori S., Eppenberger U., Benz C.C. The NFkappaB pathway and endocrine-resistant breast cancer // *Endocr. Relat. Cancer*. – 2005. – Vol. 12. – №1. – P. 37-46.