

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-2-143-150>



Обзор низкомолекулярных противоопухолевых NF-κB-ингибиторов

Ш.Р. Кыргалин*, Р.С. Ямиданов, К.А. Назмиева, Ш.Х. Ганцев

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Кыргалин Шамиль Римович, e-mail: ufa.shamil@gmail.com

Кыргалин Шамиль Римович — к.м.н., доцент, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0001-9721-108X

Ямиданов Ренат Салеевич — к.б.н., кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО

Назмиева Ксения Александровна — кафедра урологии с курсом онкологии ИДПО, orcid.org/0000-0001-6745-219X

Ганцев Шамиль Ханафиевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0003-2047-963X

Аннотация

Онкологические заболевания являются одними из самых распространенных заболеваний в мире. Транскрипционный фактор NF-κB играет ключевую роль в различных физиологических процессах, таких как иммунный ответ, клеточная пролиферация, клеточный апоптоз и воспаление. Участие сигнальных путей, регулируемых NF-κB, в канцерогенезе, ангиогенезе, в том числе и в устойчивости опухолей к химио- и радиотерапии, делает его одной из идеальных мишеней направленного фармакологического воздействия при терапии рака. В статье представлен анализ литературы баз данных РИНЦ, PubMed, Scopus, Web of Science, Chemical Abstracts NCCN, а также другие данные открытого доступа. Среди найденных NF-κB-ингибиторов были отобраны те, что регулируют процессы канцерогенеза. Аналитический интерес составили ингибиторы с противоопухолевым действием: ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК), клеточные ингибиторы белков апоптоза (с-IAP), ингибиторы протеасом и один ингибитор транслокации NF-κB в ядро. Проанализированные нами препараты находятся на разных этапах разработки, они в той или иной степени продемонстрировали свою противоопухолевую активность. NF-κB-ингибиторы являются перспективными кандидатами в лекарственные средства, но так как NF-κB вовлечен в большинство биологических процессов, а широкий спектр действия может обуславливать побочные явления, то встает вопрос о селективном действии этих соединений.

Ключевые слова: ингибитор NF-κB, канцерогенез, агаммаглобулинемия, тирозинкиназа, ингибиторы белков апоптоза, протеасом ингибиторы, лимфома, миелома, рак яичников

Для цитирования: Кыргалин Ш.Р., Ямиданов Р.С., Назмиева К.А., Ганцев Ш.Х. Обзор низкомолекулярных противоопухолевых NF-κB-ингибиторов. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(2):143–150. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-143-150>

Review of Small Molecule Anticancer NF-κB Inhibitors

Shamil R. Kzyrgalin — *Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-9721-108X*

Renat S. Yamidanov — *Cand. Sci. (Biology), Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education*

Ksenia A. Nazmieva — *Department of Urology with a Course of Oncology for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-6745-219X*

Shamil Kh. Gantsev — *Dr. Sci. (Med), Prof., Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-2047-963X*

Shamil R. Kzyrgalin, Renat S. Yamidanov, Ksenia A. Nazmieva, Shamil Kh. Gantsev*

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Shamil R. Kzyrgalin, e-mail: ufa.shamil@gmail.com

Abstract

Cancer is one of the most common diseases in the world. The transcription factor NF-κB plays a key role in various physiological processes including immune response, cell proliferation, cell apoptosis and inflammation. Due to participation of NF-kappa B signaling pathways in carcinogenesis, angiogenesis, and tumor resistance to chemo- and radiotherapy, the factor is considered to be the ideal target for pharmacological treatment of cancer. The paper presents a literature review of the RSCI, PubMed, Scopus, Web of Science, Chemical Abstracts NCCN databases and other open access data. The carcinogenesis inhibitors were selected from all NF-κB inhibitors found. Inhibitors with antitumor activity of analytical interest include Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors, cellular inhibitors of apoptosis proteins (c-IAP), proteasome inhibitors, and one inhibitor of NF-κB translocation to the nucleus. The authors analyzed products of different development stages with recorded antitumor activity to varying degrees. NF-κB inhibitors are promising drug candidates, but since NF-κB is involved in most biological processes and the broad spectrum of action can cause side effects, the selective action of these compounds is to be explored.

Keywords: NF-κB inhibitor, carcinogenesis, agammaglobulinemia tyrosine kinase, inhibitor of apoptosis proteins, proteasome inhibitors, lymphoma, myeloma, ovarian cancer

For citation: Kzyrgalin Sh.R., Yamidanov R.S., Nazmieva K.A., Gantsev Sh.Kh. Review of small molecule anticancer NF-κB inhibitors. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(2):143–150. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-143-150>

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания являются одними из самых распространенных заболеваний в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения в настоящее время онкологические заболевания занимают второе место в структуре мировой смертности. В 2020 году рак был диагностирован у более 19 миллионов человек и унес жизни порядка 10 миллионов. За последние 25 лет фундаментальные достижения в области молекулярной онкологии и понимание многих основных механизмов, управляющих онкогенезом, позволили создать рационально разработанные таргетные методы лечения, которые избирательно воздействуют на отдельные онкогенные и генетические факторы. Транскрипционный фактор NF-κB играет ключевую роль в различных физиологических процессах, таких как иммунный ответ, клеточная пролиферация, клеточный апоптоз и воспаление. Участие сигнальных путей, регулируемых NF-κB, в канцерогенезе, ангиогенезе, в том числе и в устойчивости опухолей к химио- и радиотерапии, делает его одной из идеальных мишеней направленного фармакологического воздействия при терапии рака. Так как в большинстве случаев активация NF-κB ведет к нарушению классических механизмов апоптоза раковых клеток и к их усиленной пролиферации, фармакологический поиск в данном направлении ориентирован на поиск эффективных селективных ингибиторов NF-κB либо NF-κB-зависимых сигнальных путей. Необходимость разработки таких ингибиторов обусловлена также тем, что многие противоопухолевые лекарства непосредственно индуцируют активность транскрипционного фактора NF-κB, провоцируя устойчивость раковых клеток к терапии.

В настоящем обзоре представлены низкомолекулярные соединения, находящиеся на рынке, а также на различных стадиях доклинических и клинических испытаний. Проведен анализ литературы баз данных РИНЦ, PubMed, Scopus, Web of Science, Chemical Abstracts NCCN; анализ данных, публикуемых профессиональными сообществами — RUSSCO, ESMO, ASCO, а также других данных открытого доступа.

Классификация низкомолекулярных ингибиторов NF-κB

По данным литературы, низкомолекулярные ингибиторы сигнального пути NF-κB можно разделить на несколько групп в зависимости от точки приложения в структуре сигнального пути. В таблице 1 представлено распределение анализируемых соединений по группам.

Из перечисленного числа ингибиторов были отобраны те, что регулируют процессы канцерогенеза. Аналитический интерес составили ингибиторы с противоопухолевым действием: тирозинкиназы Брутона (BTK), клеточный ингибитор белков апоптоза (с-IAP) и ингибиторы протеасом. Сводные данные представлены в таблице 2.

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK)

Ибрутиниб был разработан для лечения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), лимфомы мантийных клеток (MCL), лимфомы маргинальной зоны (MZL) и WM. Однако дальнейшая оценка терапевтической активности данной молекулы была прекращена во время исследований многих других видов рака на разных стадиях, включая рак молочной железы, ввиду

Группа ингибиторов NF-κB	Краткая информация
Ингибиторы IKK	Сигнальный каскад начинается с активации рецепторов, таких как IL1R, TNFR, TLR, TCR и BCR, на уровне клеточной мембраны. После активации эти рецепторы и связанные с ними белковые комплексы собираются вместе и проникают во внутриклеточные сигнальные сети для активации пути NF-κB [1–4]
Ингибиторы с-IAP	Ингибируют апоптоз, опосредованный рецептором TNF, путем блокирования активации каспазы-8 взаимодействием TRAF2 [5, 6]
Ингибиторы PI3K	Опосредуют передачу сигналов от факторов роста, цитокинов, TLR, TCR, BCR и клеточного стресса. Сигнализация, опосредованная PI3K, активирует один из своих сигнальных каскадов, включающий путь NF-κB, посредством прямой активации IKK через фосфорилирование IKKα, а также фосфорилирование AKT (также известного как протеинкиназа B), что в итоге приводит к передаче сигналов NF-κB [7–9]
Ингибиторы IRAK	Являются нисходящей мишенью TLR и IL1R, и активация этих рецепторов инициирует сигнальный каскад через белок-адаптер MYD88 [10, 11]
Ингибиторы BTK	BTK и другое семейство тирозинкиназ, не являющихся рецепторами, действуют как платформа для объединения широкого спектра сигнальных белков [12]
Ингибиторы протеасом	В каноническом пути протеасомная деградация IκB приводит к высвобождению активного комплекса NF-κB (p50/RelA) [13, 14]. В неканоническом пути фосфорилирование p100, опосредованное NIK/IKKα, превращает его в p52 посредством частичного протеолиза
Ингибиторы DUB	Дублирование осуществляется протеазами, которые могут расщеплять изопептидную связь, образующуюся во время убиквитинирования [15, 16]
Ингибиторы NAE	Гетеродимерные молекулы, которые катализируют образование нейронных клеток-предшественников, экспрессируемых с пониженной регуляцией развития 8 (NEDD8)-аденозинмонофосфата (AMP) [17, 18]
Ингибиторы экспорта	Лептомидин В (LMB), необратимый ингибитор CRM1, ковалентно связывается с цистеином 528 и непосредственно блокирует его взаимодействие с NES [19, 20]

Таблица 1. Распределение анализируемых NF-κB-ингибиторов соединений по группам в зависимости от точки приложения в структуре сигнального пути
Table 1. Grouping of tested NF-κB inhibitors by application point in signaling pathway

Лекарственное средство	Фаза	Область применения	Идентификационный номер	Доп. информация
Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK)				
Занубрутиниб	Запущен в 2019 году	MCL	NCT04002297	Пероральная доза БРУКИНСА составляет 160 мг 2 раза в день или 320 мг 1 раз в день. Снижение количества нейтрофилов, тромбоцитов и гемоглобина [21, 22]. Сообщения о случаях реактивации гепатита В
	Предварительная регистрация	CLL	NCT03734016	
	Фаза 3	BCL, RRWM	NCT03332173	
	Фаза 2	DLBCL, фолликулярная лимфома, Лимфома, CLL, лимфосаркома, FL, MZL	NCT03145064; NCT04282018	
Акалабрутиниб	Фаза 3	CLL	NCT04008706	Тяжелое подавление костного мозга, инфекции, кровотечения, синдром лизиса опухоли и почечная токсичность [23–25]. Сообщение о трепетании предсердий при использовании не по назначению
	Запущен в 2017 году	MCL	NCT02972840	
	Фаза 3	CLL	NCT02970318	
	Фаза 2	Метастатический рак поджелудочной железы	NCT02570711	
	Фаза 2	Рак яичников	NCT02537444	
	Фаза 2	NSCLC	NCT02448303	
	Фаза 2	Плоскоклеточный рак головы и шеи	NCT02454179	
	Фаза 2	DLBCL	NCT03736616	
Ибрутиниб	Запущен в 2013 году	CLL	NCT02801578	Кровоизлияние, гипертония, желудочковые аритмии, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, снижение количества клеток крови и синдром лизиса опухоли
	Запущен в 2013 году	MCL	NCT01646021	
	Фаза 3	Метастатическая аденокарцинома поджелудочной железы	NCT02436668	
	Фаза 3	DLBCL	NCT01855750	
	Фаза 3	RRCLL, SLL	NCT01578707	
Дазатииниб	Запущен в 2006 году	ХМЛ, острый клеточный лимфобластный лейкоз — лимфома	NCT00123487, NCT03020030	Цитопения, задержка жидкости, плевральный выпот, одышка, желудочно-кишечные расстройства, кожная сыпь, головная боль и усталость [26–28]. Также наблюдается низкое количество клеток крови, легочная артериальная гипертензия и синдром лизиса опухоли. Часто требуется прерывание приема и/или снижение дозы
	Фаза 3	Новообразования предстательной железы	NCT00744497	
	Фаза 2	DLBCL	NCT00608361	
	Фаза 2	Рабдомиосаркома	NCT0304170	
	Фаза 2	NSCLC	NCT00826449	
	Фаза 2	CLL	NCT0043854	
	Фаза 2	Холангиокарцинома	NCT0242855	
Фаза 2	Рак молочной железы	NCT00767520		
Тирабрутиниб	Зарегистрированный	Лимфома	NCT03162536	Нейтропения, лимфопения, лейкопения и мультиформная эритема [29–31]
Орелабрутиниб	Фаза 2	MZL		Тромбоцитопения и нейтропения
Клеточные ингибиторы белков апоптоза (с-IAP)				
Debio 1143 (AT-406)	Фаза 1	Распространенные солидные опухоли и лимфомы	NCT01078649	Мукозит, дисфагия и анемия
APG-1387 (SM-1387)	Фаза 2	Продвинутые солидные опухоли	NCT04284488	Повышенный уровень билирубина, повышение липазы и одышка
LCL-161	Фаза 2	Рак молочной железы	NCT02649673	Гематологические токсичности: тромбоцитопения и анемия
	Фаза 2	Мелкоклеточный рак легких, рак яичников	NCT01934634	
Ингибиторы протеасом				
Дисульфирам	Фаза 3	Рецидивирующая глиобластома	NCT02678975	Получил статус орфанного препарата при глиобластоме. Добавление дисульфирама к химиотерапии при НМРЛ привело к уменьшению на 30 % суммы наибольшего диаметра поражения мишени. Распространенный побочный эффект: неприятный привкус во рту, головная боль, тошнота, сонливость
	Фаза 1	Метастатический рак поджелудочной железы	NCT02671890	

Бортезомиб	Запущен в 2003 году	MCL, MM, WM	NCT00722137, NCT00257114, NCT02844322	Периферическая невропатия является распространенным осложнением, ограничивающим дозу. Тромбоцитопения наблюдается, но может быть излечена переливанием тромбоцитов [32, 33]. Другими распространенными проблемами являются желудочно-кишечные расстройства и усталость [34, 35]
	Фаза 3	DLBCL	NCT01324596	
Иксазомиб	Фаза 2	MCL	NCT03616782	TEAE: тромбоцитопения, периферические отеки, периферическая невропатия, тошнота, диарея, запор, рвота и боль в спине [36, 37]
	Фаза 2	Миелоидные и лимфоидные гематологические злокачественные новообразования	NCT03082677	
Ингибитор транслокации NF-κB в ядро				
DHMEQ	Доклинические испытания	Рак яичников, рак молочной железы, рак предстательной железы	—	Селективный ингибитор REL

Таблица 2. Ингибиторы клеточных рецепторов сигнального NF-κB с противоопухолевым действием

Table 2. Cell receptor inhibitors of anticancer signaling NF-κB

того, что препарат вызывал активный лизис опухоли. Акалабрутиниб в настоящее время рекомендован при MCL, а также при ХЛЛ или мелкой лимфоцитарной лимфоме (SLL) [38, 39]. Занубрутиниб получил ускоренное одобрение FDA США для MCL в качестве второй линии терапии и был зарегистрирован для ХЛЛ. Многие другие ингибиторы NF-κB все еще находятся на разных стадиях клинических испытаний (табл. 2). По сравнению с ибрутинибом орелабрутиниб имеет лучшую частоту ответов и более высокий профиль безопасности в исследовании фазы II с рецидивирующими или рефрактерными пациентами с MCL [40]. Тирабрутиниб получил статус орфанного препарата и в настоящее время предварительно зарегистрирован для лечения лимфомы. В декабре 2019 года были раскрыты данные о безопасности и эффективности при CLL и при MCL.

Дазатиниб, низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы Bcr-abl и киназы семейства Src, а позже также оказался ингибитором BTK, был запущен для ХЛЛ. Также проводятся исследования на разных стадиях для других опухолей, но исследования в отношении рака поджелудочной железы и склеродермии прекращены из-за нежелательных явлений и спонтанной легочной артериальной гипертензии.

Клеточные ингибиторы белков апоптоза (с-IAP)

Второй митохондриальный активатор миметика капсазы (SMAC), AT406 (Debio-1143), антагонист IAP с малой молекулой, основанный на клинически убедительных результатах фазы II (Debiopharm) [41], в феврале 2020 года получил статус прорывной терапии при раке головного мозга и гортани. AT406 также получил статус орфанного препарата для лечения рака яичников. Другой миметик SMAC, APG-1387, ингибирует cIAP1/2 и XIAP и был одобрен в феврале 2020 года для испытания фазы 1b/2 в Китае для солидных опухолей. LCL-161 не продвинулся дальше II стадии

испытаний для рака молочной железы, множественной миеломы (MM) и миелофиброза.

Ингибиторы протеасом

Первый клинически одобренный ингибитор протеасомы с малой молекулой, Бортезомиб с функциональностью борной кислоты, является медленным обратимым ингибитором протеасомы 20S. В настоящее время он продается для MCL, MM и WM и зарегистрирован для В-клеточной лимфомы (BCL). Плохое проникновение в ткани и высокий клиренс плазмы сделали его плохим выбором для лечения солидных опухолей. Развитие резистентности и периферической нейропатии являются серьезными ограничениями для данного соединения. Иксазомиб, пролекарство из сложного эфира бора, был первым перорально вводимым препаратом, одобренным FDA в 2015 году. Хотя он также является обратимым ингибитором, в отличие от бортезомиба, он имел быструю скорость диссоциации при связывании с эритроцитами и имел лучшее распределение в тканях, получил статус орфанного препарата при MM и амилоидозе (табл. 2). Иксазомиб был одобрен в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для RRMM. Исследование фазы III комбинации с дексаметазоном было прекращено, поскольку не было получено значительного улучшения общего гематологического ответа по сравнению со стандартной терапией у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным системным амилоидозом легкой цепи. Исследования в отношении солидных опухолей также были прекращены (табл. 2).

Дисульфирам, запущенный в 1951 году для лечения хронического алкоголизма, показал противоопухолевую активность, возможно, из-за нарушения пути NF-κB путем протеасомного ингибирования. Он получил статус орфанного препарата для лечения глиобластом и в настоящее время проходит II фазу испытаний для лечения рака поджелудочной железы в качестве второй линии терапии (табл. 2).

Селективный ингибитор NF-κB

По сравнению с классическими ингибиторами NF-κB DHMEQ как терапевтический препарат имеет ряд преимуществ [42–44]. MALDI-TOF масс-спектрометрия показала, что это первый ингибитор NF-κB, который ковалентно связывается со специфическим цистеиновым остатком канонических и неканонических компонентов активации NF-κB. Препарат эффективно ингибирует данный сигнальный путь, присоединяясь к сразу нескольким Rel-белкам, быстро проникает в клетку и долговременно блокирует NF-κB без каких-либо побочных эффектов. Противовоспалительная активность препарата дополняет противоопухолевую терапию, ингибируя процессы, сопутствующие канцерогенезу. Одной из особенностей данного соединения является короткое время циркуляции в крови. Концентрация DHMEQ в крови животных резко снижается уже через 30 минут после внутривенного введения, также не обнаружено высоких концентраций вещества либо его метаболитов даже после внутривенной инъекции, однако такая быстрая экспозиция препарата не влияет на его способность ингибировать NF-κB — 5–15 минутное совместное администрирование LPS-индуцированных клеток эффективно блокировало активацию NF-κB последующие 8 часов [45–47]. Таким образом, тогда как классические ингибиторы проявляют нежелательные эффекты, DHMEQ практически не оказывает нежелательного воздействия на иммунную систему в целом (табл. 2) [48–50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пути NF-κB во многом хорошо изучены. Известно, что многие из них также играют решающую роль в развитии хронических заболеваний. Изучаемые участники этого пути играют ключевую роль в передаче сигналов, поэтому это побудило ученых во всем мире исследовать тысячи молекул для модуляции этого пути.

Поиск и разработка этих препаратов являются перспективным решением в лечении онкологических заболеваний. Проанализированные нами препараты находятся на разных этапах разработки, они в той или иной степени продемонстрировали свою противоопухолевую активность. Таким образом, NF-κB-ингибиторы являются перспективными кандидатами в лекарственные средства, но так как NF-κB вовлечен в большинство биологических процессов, а широкий спектр действия может обуславливать побочные явления, то встает вопрос о селективном действии этих соединений.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

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

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Funding. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Sun S.C. The non-canonical NF-κB pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(9):545–58. DOI: 10.1038/nri.2017.52
- 2 Mulero M.C., Huxford T., Ghosh G. NF-κB, IκB, and IKK: integral components of immune system signaling. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1172:207–26. DOI: 10.1007/978-981-13-9367-9_10
- 3 Taniguchi K., Karin M. NF-κB, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(5):309–24. DOI: 10.1038/nri.2017.142
- 4 Oeckinghaus A., Hayden M.S., Ghosh S. Crosstalk in NF-κB signaling pathways. *Nat Immunol.* 2011;12(8):695–708. DOI: 10.1038/ni.2065
- 5 Yang C., Ran Q., Zhou Y., Liu S., Zhao C., Yu X., et al. Doxorubicin sensitizes cancer cells to Smac mimetic via synergistic activation of the CYLD/RIPK1/FADD/caspase-8-dependent apoptosis. *Apoptosis.* 2020;25(5–6):441–55. DOI: 10.1007/s10495-020-01604-6
- 6 Feltham R., Vince J.E., Lawlor K.E. Caspase-8: Not so silently deadly. *Clin Transl Immunol.* 2017;6(1):e124. DOI: 10.1038/cti.2016.67
- 7 Manning B.D., Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network. *Cell.* 2017;169(3):381–405. DOI: 10.1016/j.cell.2017.04.001
- 8 Gasser J.A., Inuzuka H., Wei W. Turning off AKT: PDK1-dependent and -independent mechanisms. *J Mol Cell Biol.* 2017;9(5):383–5.
- 9 Ueki K., Fruman D.A. AKT/PKB signaling: a key player in insulin signaling, diabetes, and cancer. *J Mol Cell Biol.* 2017;9(5):387–96.
- 10 Bhujbal S.P., He W., Hah J.M. Design of novel IRAK4 inhibitors using molecular docking, dynamics simulation and 3D-QSAR studies. *Molecules.* 2022;27(19):6307. DOI: 10.3390/molecules27196307
- 11 Su L.C., Xu W.D., Huang A.F. IRAK family in inflammatory autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2020;19(3):102461. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102461
- 12 Coffey G., Betz A., DeGuzman F., Pak Y., Inagaki M., Baker D.C., et al. The novel kinase inhibitor PRT062070 (Cerdulatinib) demonstrates efficacy in models of autoimmunity and B-cell cancer. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;351(3):538–48. DOI: 10.1124/jpet.114.218164
- 13 Yerlikaya A., Kanbur E. The ubiquitin-proteasome pathway and resistance mechanisms developed against the proteasomal inhibitors in cancer cells. *Curr Drug Targets.* 2020;21(13):1313–25. DOI: 10.2174/1389450121666200525004714
- 14 Капитонова М.А., Шадрин О.А., Королев С.П., Готтих М.Б. Основные подходы к контролируемому деградации белков в клетке. Молекулярная биология. 2021;55(4):543–61. DOI: 10.31857/S0026898421040066
- 15 Altun M., Galaray P.J. Shining a light on deubiquitinating enzymes: rapid development of inhibitors and activity-based probes. *Curr Opin Chem Biol.* 2009;13(5–6):64–71. DOI: 10.1016/j.cbpa.2009.07.025
- 16 Harrigan J.A., Jacq X., Martin N.M., Jackson S.P. Deubiquitylating enzymes and drug discovery: emerging opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(6):57–78.
- 17 Soucy T.A., Smith P.G., Milhollen M.A., Berger A.J., Gavin J.M., Adhikari S., et al. An inhibitor of NEDD8-activating enzyme as a new approach to treat cancer. *Nature.* 2009;458(7239):732–6.
- 18 Yu Q., Jiang Y., Sun Y. Anticancer drug discovery by targeting cullin neddylation. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(5):746–65. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.09.005
- 19 Kudo N., Matsumori N., Taoka H., Fujiwara D., Schreiner E.P., Wolff B., et al. Leptomycin B inactivates CRM1/exportin 1 by covalent modification at a cysteine residue in the central conserved region. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(14):9112–7. DOI: 10.1073/pnas.96.14.9112
- 20 Fung H.Y., Fu S.C., Chook Y.M. Nuclear export receptor CRM1 recognizes diverse conformations in nuclear export signals. *Elife.* 2017;6:e23961. DOI: 10.7554/eLife.23961
- 21 Fu S.C., Fung H.Y.J., Cağatay T., Baumhardt J., Chook Y.M. Correlation of CRM1-NES affinity with nuclear export activity. *Mol Biol Cell.* 2018;29(17):2037–44. DOI: 10.1091/mbc.E18-02-0096
- 22 Brown J.R., Robak T., Ghia P., Kahl B.S., Walker P., Janowski W., et al. Efficacy and safety of Zanubrutinib in patients with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) with del(17p): follow-up results from arm C of the SEQUOIA (BGB-3111-304) Trial. *Blood.* 2020;136(Suppl 1):11–2. DOI: 10.1182/blood-2020-134280
- 23 Tam C.S., Opat S., D'Sa S., Jurczak W., Lee H.P., Cull G., et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood.* 2020;136(18):2038–50. DOI: 10.1182/blood.2020006844

- 24 Wang M., Rule S., Zinzani P.L., Goy A., Casasnovas O., Smith S.D., et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;391(10121):659–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33108-2
- 25 Ghia P., Pluta A., Wach M., Lysak D., Kozak T., Simkovic M. et al. Acalabrutinib vs rituximab plus idelalisib (IdR) or bendamustine (BR) in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL): ASCEND final results. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):8000. DOI: 10.1016/j.clml.2019.07.217
- 26 Miao Y., Xu W., Li J. Assessing the pharmacokinetics of acalabrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17(9):1023–30. DOI: 10.1080/17425255.2021.1955855
- 27 Devos T., Havelange V., Theunissen K., Meers S., Benghiat F.S., Gadisseur A., et al. Clinical outcomes in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia treated with ponatinib in routine clinical practice-data from a Belgian registry. *Ann Hematol*. 2021;100(7):1723–32. DOI: 10.1007/s00277-021-04507-x
- 28 Kantarjian H., Shah N.P., Hochhaus A., Cortes J., Shah S., Ayala M., et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260–70. DOI: 10.1056/NEJMoa1002315
- 29 Zackova D., Klamova H., Belohlavkova P., Stejskal L., Necasova T., Semerad L., et al. Dasatinib treatment long-term results among imatinib-resistant/intolerant patients with chronic phase chronic myeloid leukemia are favorable in daily clinical practice. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(1):194–202. DOI: 10.1080/10428194.2020.1827242
- 30 Erçalışkan A., Avcı F.Z., Eşkazan A.E. Successful management of ibrutinib-induced thrombocytopenia with eltrombopag in a patient with waldenström macroglobulinemia. *Türk J Haematol*. 2022;39(4):275–6. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2022.022.0397
- 31 McKean M., Oba J., Ma J., Roth K.G., Wang W.L., Macedo M.P., et al. Tyrosine kinase inhibitor and immune checkpoint inhibitor responses in KIT-mutant metastatic melanoma. *J Invest Dermatol*. 2019;139(3):728–31. DOI: 10.1016/j.jid.2018.10.009
- 32 Wu J., Zhang M., Liu D., Sun J. Successful management of a patient with ibrutinib-induced neutropenia using filgrastim. *Ann Hematol*. 2020;99(4):917–8.
- 33 Petrucci M.T., Giraldo P., Corradini P., Teixeira A., Dimopoulos M.A., Blau I.W., et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2013;160(5):649–59. DOI: 10.1111/bjh.12198
- 34 Lee S.R., Choi H., Lee B.H., Kang K.W., Yu E.S., Kim D.S., et al. Modified dose of melphalan-prednisone in multiple myeloma patients receiving bortezomib plus melphalan-prednisone treatment. *Korean J Intern Med*. 2019;34(6):1333–46. DOI: 10.3904/kjim.2018.144
- 35 Yao R., Hu X., Zhou S., Zhang Q., Huang H., Sun N., et al. Once-weekly bortezomib had similar effectiveness and lower thrombocytopenia occurrence compared with twice-weekly bortezomib regimen in treating patients with newly diagnosed multiple myeloma in China. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(39):e17147. DOI: 10.1097/MD.00000000000017147
- 36 Stork M., Sevcikova S., Brozova L., Spicka I., Maisnar V., Minarik J., et al. Bortezomib retreatment is effective in relapsed multiple myeloma patients — real-life clinical practice data. *Neoplasma*. 2020;67(1):178–84. DOI: 10.4149/neo_2019_190430N383
- 37 Dimopoulos M.A., Spička I., Quach H., Oriol A., Hájek R., Garg M., et al. Ixazomib as postinduction maintenance for patients with newly diagnosed multiple myeloma not undergoing autologous stem cell transplantation: the phase III TOURMALINE-MM4 Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4030–41. DOI: 10.1200/JCO.20.02060
- 38 Facon T., Vénier C.P., Bahlis N.J., Offner F., White D.J., Karlin L., et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2021;137(26):3616–28. DOI: 10.1182/blood.2020008787
- 39 Ghia P., Pluta A., Wach M., Lysak D., Kozak T., Simkovic M., et al. ASCEND: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2849–61. DOI: 10.1200/JCO.19.03355
- 40 Byrd J.C., Wierda W.G., Schuh A., Devereux S., Chaves J.M., Brown J.R., et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood*. 2020;135(15):1204–13. DOI: 10.1182/blood.201884940
- 41 Tam C.S., Trotman J., Opat S., Burger J.A., Cull G., Gottlieb D., et al. Safety and activity of the investigational Bruton tyrosine kinase inhibitor orelabrutinib (ICP-022) in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2020;7(5):e371–82. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30054-9
- 42 Deveraux Q.L., Schendel S.L., Reed J.C. Debio-1143 (AT-406), a small molecule antagonist of inhibitor of apoptosis proteins (IAPs), exhibits cancer-specific activity via dual mechanisms. *Oncotarget*. 2014;5(3):561–73. PMID: 24515228.
- 43 Ramadass V., Vaiyapuri T., Tergaonkar V. Small molecule NF- κ B pathway inhibitors in clinic. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5164. DOI: 10.3390/ijms21145164
- 44 Guan C., Zhou X., Li H., Ma X., Zhuang J. NF- κ B inhibitors gifted by nature: The anticancer promise of polyphenol compounds. *Biomed Pharmacother*. 2022;156:113951. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113951
- 45 Umezawa K., Breborowicz A., Gantsev S. Anticancer activity of novel NF-kappa B inhibitor DHMEQ by intraperitoneal administration. *Oncol Res*. 2020;28(5):541–50. DOI: 10.3727/096504020X15929100013698
- 46 Kojima K., Takahashi T., Taira N. Phase I clinical trial of intravenous administration of the NF-kappaB inhibitor dehydroxymethyllepoxyquinomicin in patients with relapsed/refractory B-cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2018;109(5):1799–805. DOI: 10.1111/cas.13574
- 47 Ishikawa M., Yoshida K., Yamamoto Y., Nomura M., Takenaga F. Dehydroxymethyllepoxyquinomicin (DHMEQ), a potent NF-kappaB inhibitor, enhances TRAIL-mediated apoptosis in renal cancer cells. *Oncol Rep*. 2005;14(5):1201–5.
- 48 Morita S., Shinoda K., Yoshida T., Shimoda M., Kanno Y., Mizuno R., et al. Dehydroxymethyllepoxyquinomicin, a novel nuclear factor- κ B inhibitor, prevents the development of cyclosporine A nephrotoxicity in a rat model. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21(1):60. DOI: 10.1186/s40360-020-00432-3
- 49 Ando Y., Keino H., Kudo A., Hirakata A., Okada A.A., Umezawa K. Anti-inflammatory effect of Dehydroxymethyllepoxyquinomicin, a Nuclear factor- κ B inhibitor, on endotoxin-induced uveitis in rats in vivo and in vitro. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(2):240–8. DOI: 10.1080/09273948.2019.1568502
- 50 Ma J., Zhang Y., Sugai T., Kubota T., Keino H., El-Salhy M., et al. Inhibition of cellular and animal inflammatory disease models by NF- κ B inhibitor DHMEQ. *Cells*. 2021;10(9):2271. DOI: 10.3390/cells10092271

REFERENCES

- 1 Sun S.C. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(9):545–58. DOI: 10.1038/nri.2017.52
- 2 Mulero M.C., Huxford T., Ghosh G. NF- κ B, I κ B, and IKK: integral components of immune system signaling. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1172:207–26. DOI: 10.1007/978-981-13-9367-9_10
- 3 Taniguchi K., Karin M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(5):309–24. DOI: 10.1038/nri.2017.142
- 4 Oeckinghaus A., Hayden M.S., Ghosh S. Crosstalk in NF- κ B signaling pathways. *Nat Immunol*. 2011;12(8):695–708. DOI: 10.1038/ni.2065
- 5 Yang C., Ran Q., Zhou Y., Liu S., Zhao C., Yu X., et al. Doxorubicin sensitizes cancer cells to Smac mimetic via synergistic activation of the CYLD/RIPK1/FADD/caspase-8-dependent apoptosis. *Apoptosis*. 2020;25(5–6):441–55. DOI: 10.1007/s10495-020-01604-6
- 6 Feltham R., Vince J.E., Lawlor K.E. Caspase-8: Not so silently deadly. *Clin Transl Immunol*. 2017;6(1):e124. DOI: 10.1038/cti.2016.67
- 7 Manning B.D., Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network. *Cell*. 2017;169(3):381–405. DOI: 10.1016/j.cell.2017.04.001
- 8 Gasser J.A., Inuzuka H., Wei W. Turning off AKT: PDK1-dependent and-independent mechanisms. *J Mol Cell Biol*. 2017;9(5):383–5.
- 9 Ueki K., Fruman D.A. AKT/PKB signaling: a key player in insulin signaling, diabetes, and cancer. *J Mol Cell Biol*. 2017;9(5):387–96.
- 10 Bhujbal S.P., He W., Hah J.M. Design of novel IRAK4 inhibitors using molecular docking, dynamics simulation and 3D-QSAR studies. *Molecules*. 2022;27(19):6307. DOI: 10.3390/molecules27196307
- 11 Su L.C., Xu W.D., Huang A.F. IRAK family in inflammatory autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;19(3):102461. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102461
- 12 Coffey G., Betz A., DeGuzman F., Pak Y., Inagaki M., Baker D.C., et al. The novel kinase inhibitor PRT062070 (Cerdulatinib) demonstrates efficacy in models of autoimmunity and B-cell cancer. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;351(3):538–48. DOI: 10.1124/jpet.114.218164
- 13 Yerlikaya A., Kanbur E. The ubiquitin-proteasome pathway and resistance mechanisms developed against the proteasomal inhibitors in

- cancer cells. *Curr Drug Targets*. 2020;21(13):1313–25. DOI: 10.2174/138945012166620052500471
- 14 Kapitonova M.A., Shadrina O.A., Korolev S.P., Gottikh M.B. Main approaches to controlled protein degradation in the cell. *Molecular Biology*. 2021;55(4):543–61 (In Russ.). DOI: 10.31857/S0026898421040066
 - 15 Altun M., Galardy P.J. Shining a light on deubiquitinating enzymes: rapid development of inhibitors and activity-based probes. *Curr Opin Chem Biol*. 2009;13(5–6):64–71. DOI: 10.1016/j.cbpa.2009.07.025
 - 16 Harrigan J.A., Jacq X., Martin N.M., Jackson S.P. Deubiquitylating enzymes and drug discovery: emerging opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(6):57–78.
 - 17 Soucy T.A., Smith P.G., Milhollen M.A., Berger A.J., Gavin J.M., Adhikari S., et al. An inhibitor of NEDD8-activating enzyme as a new approach to treat cancer. *Nature*. 2009;458(7239):732–6.
 - 18 Yu Q., Jiang Y., Sun Y. Anticancer drug discovery by targeting cullin neddylation. *Acta Pharm Sin B*. 2020;10(5):746–65. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.09.005
 - 19 Kudo N., Matsumori N., Taoka H., Fujiwara D., Schreiner E.P., Wolff B., et al. Leptomycin B inactivates CRM1/exportin 1 by covalent modification at a cysteine residue in the central conserved region. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(14):9112–7. DOI: 10.1073/pnas.96.14.9112
 - 20 Fung H.Y., Fu S.C., Chook Y.M. Nuclear export receptor CRM1 recognizes diverse conformations in nuclear export signals. *Elife*. 2017;6:e23961. DOI: 10.7554/eLife.23961
 - 21 Fu S.C., Fung H.Y.J., Çağatay T., Baumhardt J., Chook Y.M. Correlation of CRM1-NES affinity with nuclear export activity. *Mol Biol Cell*. 2018;29(17):2037–44. DOI: 10.1091/mbc.E18-02-0096
 - 22 Brown J.R., Robak T., Ghia P., Kahl B.S., Walker P., Janowski W., et al. Efficacy and safety of Zanubrutinib in patients with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) with del(17p): follow-up results from arm C of the SEQUOIA (BGB-311-304) Trial. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):11–2. DOI: 10.1182/blood-2020-134280
 - 23 Tam C.S., Opat S., D'Sa S., Jurczak W., Lee H.P., Cull G., et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020;136(18):2038–50. DOI: 10.1182/blood.2020006844
 - 24 Wang M., Rule S., Zinzani P.L., Goy A., Casasnovas O., Smith S.D., et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;391(10121):659–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33108-2
 - 25 Ghia P., Pluta A., Wach M., Lysak D., Kozak T., Simkovic M., et al. Acalabrutinib vs rituximab plus idelalisib (IdR) or bendamustine (BR) in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL): ASCEND final results. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):8000. DOI: 10.1016/j.jco.2019.07.217
 - 26 Miao Y., Xu W., Li J. Assessing the pharmacokinetics of acalabrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17(9):1023–30. DOI: 10.1080/17425255.2021.1955855
 - 27 Devos T., Havelange V., Theunissen K., Meers S., Benghiat F.S., Gadisseur A., et al. Clinical outcomes in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia treated with ponatinib in routine clinical practice—data from a Belgian registry. *Ann Hematol*. 2021;100(7):1723–32. DOI: 10.1007/s00277-021-04507-x
 - 28 Kantarjian H., Shah N.P., Hochhaus A., Cortes J., Shah S., Ayala M., et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260–70. DOI: 10.1056/NEJMoa1002315
 - 29 Zackova D., Klamova H., Belohlavkova P., Stejskal L., Necasova T., Semerad L., et al. Dasatinib treatment long-term results among imatinib-resistant/intolerant patients with chronic phase chronic myeloid leukemia are favorable in daily clinical practice. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(1):194–202. DOI: 10.1080/10428194.2020.1827242
 - 30 Erçalışkan A., Avcı F.Z., Eşkazan A.E. Successful management of ibrutinib-induced thrombocytopenia with eltrombopag in a patient with waldenström macroglobulinemia. *Türk J Haematol*. 2022;39(4):275–6. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2022.0397
 - 31 McKean M., Oba J., Ma J., Roth K.G., Wang W.L., Macedo M.P., et al. Tyrosine kinase inhibitor and immune checkpoint inhibitor responses in KIT-mutant metastatic melanoma. *J Invest Dermatol*. 2019;139(3):728–31. DOI: 10.1016/j.jid.2018.10.009
 - 32 Wu J., Zhang M., Liu D., Sun J. Successful management of a patient with ibrutinib-induced neutropenia using filgrastim. *Ann Hematol*. 2020;99(4):917–8.
 - 33 Petrucci M.T., Giraldo P., Corradini P., Teixeira A., Dimopoulos M.A., Blau I.W., et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2013;160(5):649–59. DOI: 10.1111/bjh.12198
 - 34 Lee S.R., Choi H., Lee B.H., Kang K.W., Yu E.S., Kim D.S., et al. Modified dose of melphalan-prednisone in multiple myeloma patients receiving bortezomib plus melphalan-prednisone treatment. *Korean J Intern Med*. 2019;34(6):1333–46. DOI: 10.3904/kjim.2018.144
 - 35 Yao R., Hu X., Zhou S., Zhang Q., Huang H., Sun N., et al. Once-weekly bortezomib had similar effectiveness and lower thrombocytopenia occurrence compared with twice-weekly bortezomib regimen in treating patients with newly diagnosed multiple myeloma in China. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(39):e17147. DOI: 10.1097/MD.00000000000017147
 - 36 Stork M., Sevcikova S., Brozova L., Spicka I., Maisnar V., Minarik J., et al. Bortezomib retreatment is effective in relapsed multiple myeloma patients — real-life clinical practice data. *Neoplasma*. 2020;67(1):178–84. DOI: 10.4149/neo_2019_190430N383
 - 37 Dimopoulos M.A., Spičká I., Quach H., Oriol A., Hájek R., Garg M., et al. Ixazomib as postinduction maintenance for patients with newly diagnosed multiple myeloma not undergoing autologous stem cell transplantation: the phase III TOURMALINE-MM4 Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4030–41. DOI: 10.1200/JCO.20.02060
 - 38 Facon T., Vénier C.P., Bahlis N.J., Offner F., White D.J., Karlin L., et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2021;137(26):3616–28. DOI: 10.1182/blood.202008787
 - 39 Ghia P., Pluta A., Wach M., Lysak D., Kozak T., Simkovic M., et al. ASCEND: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2849–61. DOI: 10.1200/JCO.19.03355
 - 40 Byrd J.C., Wierda W.G., Schuh A., Devereux S., Chaves J.M., Brown J.R., et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood*. 2020;135(15):1204–13. DOI: 10.1182/blood.2018884940
 - 41 Tam C.S., Trotman J., Opat S., Burger J.A., Cull G., Gottlieb D., et al. Safety and activity of the investigational Bruton tyrosine kinase inhibitor orelabrutinib (ICP-022) in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2020;7(5):e371–82. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30054-9
 - 42 Devereaux Q.L., Schendel S.L., Reed J.C. Debio-1143 (AT-406), a small molecule antagonist of inhibitor of apoptosis proteins (IAPs), exhibits cancer-specific activity via dual mechanisms. *Oncotarget*. 2014;5(3):561–73. PMID: 24515228.
 - 43 Ramadass V., Vaiyapuri T., Tergaonkar V. Small molecule NF-κB pathway inhibitors in clinic. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5164. DOI: 10.3390/ijms21145164
 - 44 Guan C., Zhou X., Li H., Ma X., Zhuang J. NF-κB inhibitors gifted by nature: The anticancer promise of polyphenol compounds. *Biomed Pharmacother*. 2022;156:113951. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113951
 - 45 Umezawa K., Breborowicz A., Gantsev S. Anticancer activity of novel NF-κappa B inhibitor DHMEQ by intraperitoneal administration. *Oncol Res*. 2020;28(5):541–50. DOI: 10.3727/096504020X15929100013698
 - 46 Kojima K., Takahashi T., Taira N. Phase I clinical trial of intravenous administration of the NF-kappaB inhibitor dehydroxymethyllepoxyquinomicin in patients with relapsed/refractory B-cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2018;109(5):1799–805. DOI: 10.1111/cas.13574
 - 47 Ishikawa M., Yoshida K., Yamamoto Y., Nomura M., Takenaga F. Dehydroxymethyllepoxyquinomicin (DHMEQ), a potent NF-kappaB inhibitor, enhances TRAIL-mediated apoptosis in renal cancer cells. *Oncol Rep*. 2005;14(5):1201–5.
 - 48 Morita S., Shinoda K., Yoshida T., Shimoda M., Kanno Y., Mizuno R., et al. Dehydroxymethyllepoxyquinomicin, a novel nuclear factor-κB inhibitor, prevents the development of cyclosporine A nephrotoxicity in a rat model. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21(1):60. DOI: 10.1186/s40360-020-00432-3
 - 49 Ando Y., Keino H., Kudo A., Hirakata A., Okada A.A., Umezawa K. Anti-inflammatory effect of Dehydroxymethyllepoxyquinomicin, a Nuclear factor-κB inhibitor, on endotoxin-induced uveitis in rats in vivo and in vitro. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(2):240–8. DOI: 10.1080/09273948.2019.1568502
 - 50 Ma J., Zhang Y., Sugi T., Kubota T., Keino H., El-Salhy M., et al. Inhibition of cellular and animal inflammatory disease models by NF-κB inhibitor DHMEQ. *Cells*. 2021;10(9):2271. DOI: 10.3390/cells10092271