

Н. І. Шарикіна¹, Н. О. Мешкова¹, О. В. Міщенко,
О. О. Хавич¹, І. Г. Кудрявцева², С. І. Пенделюк³

Трансдукція мітогенних сигналів як основа створення протипухлинних таргетних препаратів (частина I)

¹ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ
²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
³Київська міська онкологічна лікарня

Без молекулярної біології онкологія може розглядатися як описативна наука, що описує різні біологічні феномени без пояснення механізмів їхньої появи та біологічної сутності.

R. A. Weinberg, 2007 p.

Ключові слова: сигнальна трансдукція, таргетні препарати, біологічно активні речовини, механізми дії

Перші цитостатики як протипухлинні засоби з'явилися більше ніж 60 років тому й були спрямовані на пошкодження геному, апарату ділення клітини («класичні» хіміотерапевтичні препарати). Однак певні успіхи 1970–1990 років не призвели до подальших суттєвих «проривів». Розвиток цих напрямів досяг межі ефективності наприкінці ХХ століття й був охарактеризований як стагнація.

До цього часу було одержано великий масив даних щодо дезрегуляції сигнальної трансдукції при пухлинному рості як «хвороби неконтрольованої проліферації» [1]. Це дозволило зробити наступний крок у розвитку протипухлинної терапії з використанням основних біологічних ознак злоякісних новоутворень [2]:

- 1) автономність сигналів росту;
- 2) відхилення від рістгальмувальних сигналів;
- 3) пригнічення апоптозу;
- 4) необмежений потенціал реплікації;
- 5) спотворений ангиогенез;
- 6) здатність до інвазії та метастазування.

З'явилися можливості виявляти важливі для пухлини, але не критичні для організму сигнальні шляхи, каскади передачі сигналів, вплив на які став основою створення препаратів, що діють на конкретні молекулярні мішені – ланки патогенетичного ланцюга неопластичного процесу [3].

Цей напрям здобув назву молекулярно-спрямованої чи таргетної терапії (target – мішень) і зайняв домінуюче місце у світових дослідженнях та світовій онкології [3–7].

Перше офіційно прийняте визначення таргетних препаратів було дане Агентством з контролю над лікарськими засобами та харчовими продуктами США (USA, Food and Drug Administration, FDA), згідно із яким для дії таргетного препарату необхідна наявність мішені [8]. Ці засоби мають доказану значимість для життєдіяльності пухлини та малозначимі для функціонування нормальних тканин організму.

У цілому термін «таргетна терапія» є не зовсім точним: для більшості протипухлинних лікарських засобів є свої мішені. Усе ж термін «таргетний» є загальноприйнятим в онкології при характеристиці патогенетично обґрунтованої терапії [9]. Термін «таргетна терапія» розглядають як стратегію, спрямовану проти означених молеку-

лярних мішеней, що залучені в процес неопластичної трансформації [10].

Пошук таргетних препаратів проводиться на підставі всіх означених молекулярно-генетичних властивостей злоякісних пухлин [2], але реальні успіхи «підбору ключів» до пухлинних ознак, перш за все, були одержані щодо «автономного росту пухлинних клітин», особливостей етапів сигнальної трансдукції, пов'язаних з:

- а) розпізнаванням та зв'язуванням з лігандами факторів росту;
- б) «Internalization» – потраплянням сигналу в клітину;
- в) багатоступінчастою трансмісією сигналів крізь цитоплазму за допомогою адаптерів та ензимів;
- г) проникненням сигналів в ядро клітини та активацією транскрипційними факторами специфічних генів, що реагують на сигнальні «накази» про проліферацію, диференціювання, репарацію, апоптоз [11].

Трансмісія сигналів здійснюється за допомогою протеїнів. «Міжклітинна, клітинна мова» – фосфорилування та дефосфорилування [12].

Один із шляхів виходу пухлинних клітин з-під регулюючого контролю є продукція ними чи оточуючими стромальними клітинами поліпептидів – факторів росту, які запускають механізми аутокринної чи паракринної стимуляції проліферації [13].

Провідне місце серед ростових факторів займає сімейство епідермальних факторів росту (ЕФР, EGF) – універсальних реагентів, які призводять до стимуляції росту багатьох типів клітин [14, 15]. У сімейство, крім ЕФР, входять TGF- α , амфірегулін, гепаринзв'язуючий ЕФР-подібний фактор росту, бетацелюлін, епірегулін, неурегулін.

Усі члени сімейства мають спільні риси структури: одну чи декілька характерних амінокислотних послідовностей, які мають 6 цистеїнових залишків та 3 внутрішньомолекулярні дисульфідні зв'язки. Наявність дисульфідних зв'язків формує 3 структурні цикли, які беруть участь у зв'язуванні членів сімейства з рецепторами клітинної поверхні та ініціації специфічних ефектів. Один з найвивченіших факторів цього сімей-

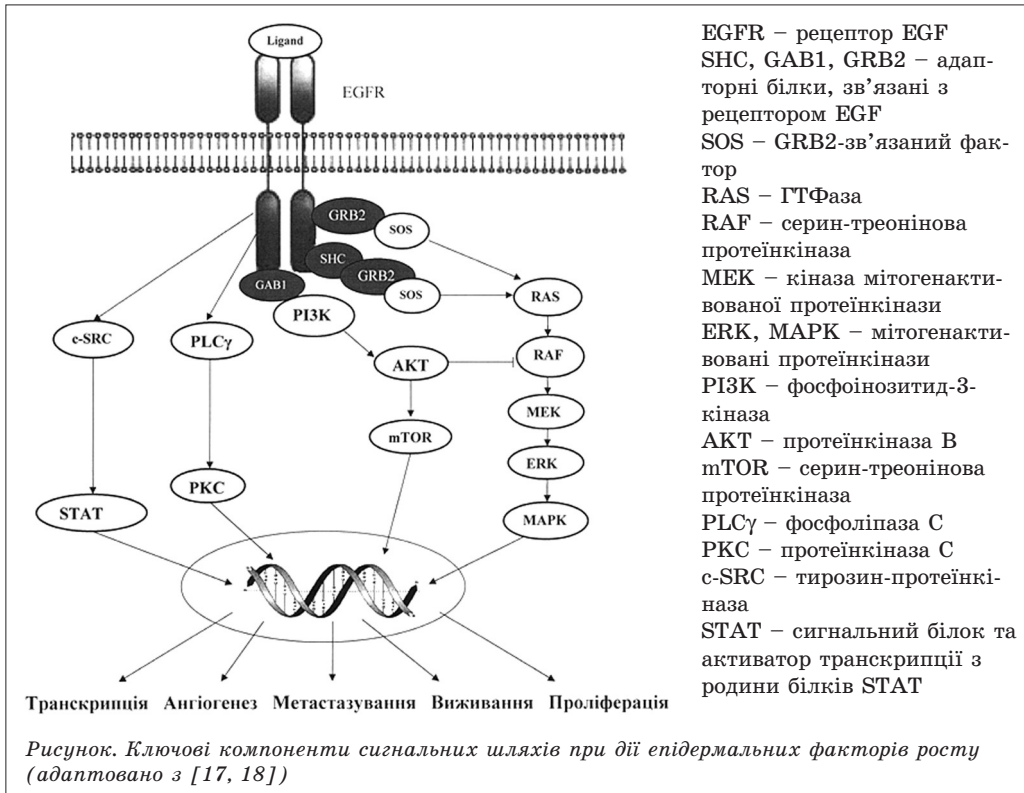
ства – епідермальний фактор росту – стимулює клітинний ріст та клітинне диференціювання. EGF вперше був вилучений із слинної залози в 1962 році, була розшифрована його структура (м.м. близько 6000 Да) [16]. Подальші дослідження дозволили представити процес передачі регуляторного сигналу ЕФР від клітинної мембрани до ядра [17] (рисунки), визначити можливі мішені для створення лікарських засобів.

Слід відмітити, що зазначена схема є досить спрощеною та не охоплює всіх можливих ефектів активованих EGFR, що відповідає рівню завдань роботи.

ЕФР здійснює свої ефекти за участі мембранного рецептора (РЕФР), який належить до родини ERBB, що включає чотири підродини рецепторів: ERBB-1 (EGFR), ERBB-2 (HER2/c-neu), ERBB-3 (Her 3) та ERBB 4 (Her 4) [18, 19]. Різні назви рецепторів пов'язані з тим, що незалежними групами дослідників одночасно були відкриті ген рецептора ростового фактора в людини (her), людський гомолог онкогена вірусу еритробластами птахів (erb) та ген neu, уперше виділений з клітин неопластами щура [20].

Дослідженнями останніх років надана детальна структура РЕФР [18, 19]. РЕФР – великий трансмембранний глікопротеїн з молекулярною масою 170 000 дальтон – продукт одного з онкогенів сімейства erb – c-erbB1. Схема структури рецепторів зазначеного сімейства є спільною. Ліганд-зв'язуючий домен рецептора має 2 цистеїнові ділянки, що стабілізують вторинну структуру домена, 2 глобулярні ділянки, багаті гліцином, відповідальні, ймовірно, за розпізнавання специфічних лігандів. Біла трансмембранної спіралі з внутрішньої сторони розташовані мембранний регуляторний фрагмент, кіназна АТФ-зв'язана ділянка, «шарнірний» регуляторний фрагмент, автофосфорилюючий С-кінцевий субдомен.

У регуляторних фрагментах знаходяться залишки треоніна та серину, які можуть фосфорилуватися внутрішньоклітинними протеїнкіназами, такими як протеїнкіназа С, мітогенактивована протеїнкіназа (МАРК) чи кіназа мітогенактивованої протеїнкінази (МЕК) та ін.



У С-кінцевій ділянці молекули РЕФР знаходяться 4–5 залишків тирозину, що автофосфорилюються внутрішньою рецепторною тирозинкіназою. Саме ці фрагменти впізнають ефекторні чи адапторні білки, які забезпечують передачу регуляторних сигналів [19].

EGFR експресується на поверхні як нормальних, так і трансформованих епітеліальних клітин. Але кількість рецепторів EGFR на поверхні пухлинних клітин при пухлинній хворобі значно перевищує їхній уміст у нормальній клітині [20–23]. Для пухлинного росту характерні якісні (мутації) чи кількісні (гіперекспресія, ампліфікація) зміни рецепторів та генів їх кодують, що призводить до надлишкової стимуляції внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Саме порушення функціональної активності РЕФР та його лігандів обумовлює більше ніж 70 % усіх злоякісних пухлин [24, 25].

Таким чином, РЕФР ініціює передачу мітогенних сигналів у клітині. Цю дію можна розподілити на декілька рівнів [26, 27]. Перший рівень включає природні поліпептидні ліганди (епідермальні

ні ростові фактори), які взаємодіють з РЕФР та активують кіназну активність. Активовані гомо- та гетеродимери ініціюють взаємодію з адапторними білками, які, у свою чергу, призводять до каскадів переносу сигналів. Каскади білків об'єднані в складну сітку. Це другий рівень, де реалізуються тонкі механізми, що регулюють швидкість передачі сигналів. Третій, епігенетичний рівень – сигнали доходять до факторів транскрипції, які беруть участь у регуляції експресії генів, що відповідають за реалізацію основних життєвих процесів клітини, зокрема, проліферації.

Сигнальна мережа, яка опосередкована рецепторами епідермального фактора росту, містить значну кількість мішеней, у напрямках яких відбувається пошук таргетних препаратів (фактори росту, рецептори ERBB, сигнальні білки та адаптори, кінази BRAF, KRAS, MRAS, NRAS, AKT, MEK, PI3K, фосфатаза PTEN, шаперон HSP90 та ін.) [4, 28, 29, 30, 31, 32, 33]. З сигнальними каскадами рецепторів ERBB пов'язані альтернативні шляхи передачі сигналу, що можуть бути діагностичними марке-

рами та терапевтичними мішенями при пухлинних захворюваннях [34, 35].

Найбільше експериментальних досліджень проведено щодо каскаду передачі мітогенних сигналів, пов'язаного з рецептором епідермального фактора росту в наступних напрямках:

- вибіркоче блокування лігандів рецепторів ERBB, у тому числі за допомогою моноклональних антитіл [36];

- вибіркоче блокування ERBB – рецепторів за допомогою моноклональних антитіл [37, 38];
- блокування автофосфорилування та кіназної активності ERBB рецепторів за допомогою низькомолекулярних інгібіторів кіназ різного ступеня специфічності [39, 40];
- інгібіція шаперону HSP90 з метою прискорення деградації мутованих p53, RAF-1, AKT, ERBB2 [41, 42];

Таблиця

Препарати та біологічно активні речовини, що впливають на процеси, залежні від епідермальних факторів росту в пухлинних клітинах*

№	Препарат, біологічно активна речовина	Принцип дії	Клінічні показання
1	Сурамін, карагеніни, сульфати ламінарину, сульфати декстрану	Неспецифічне пригнічення взаємодії ЕФР з рецептором	Дослідження <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>
2	Моноклональні антитіла до ЕФР	Специфічне зв'язування з ЕФР	Дослідження <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>
3	Моноклональні антитіла до рецептора ЕФР: Цетуксимаб (Ербітукс)** Трастузумаб (Герцептин)** Пертузумаб (Пер'єста)** Панітумумаб (Вектибікс)** Німотузумаб (Тералок) Залутумумаб Нецитумумаб Ертумаксумаб	Специфічне пригнічення взаємодії ЕФР з рецептором	Недрібноклітинний рак легень, рак товстого кишечника, пухлини голови та шиї Рак молочної залози Рак молочної залози Недрібноклітинний рак легень, рак молочної залози, колоректальний рак Плоскоклітинний рак голови та шиї, гліома Клінічні дослідження щодо плоскоклітинного раку голови та шиї Клінічні дослідження щодо недрібноклітинного раку легень Клінічні дослідження щодо раку молочної залози
4	Інгібітори тирозинкінази: Гефітиніб (Іресса)** Ерлотиніб (Тарцева)** Іматиніб (Глівек)** Лопатиніб (Тайверб)**	Вплив на функціональну активність рецептора ЕФР	Недрібноклітинний рак легень Недрібноклітинний рак легень, метастатичний рак підшлункової залози у комбінації з гемцитабіном Хронічний мієлолейкоз Рак молочної залози у складі комбінованої терапії
5	Рекомбінантні білки: α-ТФР – екзотоксин А з <i>Pseudomonas</i> (TP-40), ЕФР-дифтерійний токсин DAB389EGF	Спрямований транспорт цитотоксичних агентів	Дослідження <i>in vitro</i>

Примітка. *Адаптовано з [18, 38], **зарєєстровано в Україні.

- інгібіція транскрипції генів, що кодують ERBB рецептори [43];
- інгібіція шедаз – ферментів, що «зрізають» ектодомен рецепторів ERBB з поверхні ракових клітин [44, 45];
- антисмислові олігонуклеотиди [46, 47];
- коротколанцюгові та мікроРНК [48, 49].

Результати зазначених досліджень надано в таблиці.

У частині II цього огляду буде наведено опис препаратів та біологічно активних речовин, наданих в таблиці, а також білків, що продовжують трансдукцію мітогенних сигналів від внутрішньоклітинних процесів до ядра, можливі підходи до їхньої інгібіції.

1. Weinberg R. A. The biology of cancer / Weinberg R. A. – New York : Garland Science, 2007. – 796 p.
2. Hanahan D. The hallmarks of cancer / Hanahan D., Weinberg R. A. // Cell. – 2000. – V. 100, № 1. – P. 57–70.
3. Giaccone G. Targeted Therapies in oncology / G. Giaccone, J.-C. Soria. – CRC Press, 2007. – 424 p.
4. Wujcik D. Science and Mechanism of Action of Targeted Therapies in Cancer Treatment / D. Wujcik // Seminars in Oncology Nursing. – 2014. – V. 30, № 3. – P. 139–146.
5. Bozic I. Dynamics of targeted cancer therapy / I. Bozic, B. Allen, M. A. Nowak // Trends in Molecular Medicine. – 2012. – V. 18, № 6. – P. 311–316.
6. Molecularly targeted cancer therapy: some lessons from the past decade / M. Huang, A. Shen, J. Ding [et al.] // Trends in Pharmacological Sciences. – 2014. – V. 35, № 1. – P. 41–50.
7. Klein S. Targeted Cancer Therapy: Promise and Reality / S. Klein, A. Levitzki // Advances in Cancer Research. – 2007. – V. 97. – P. 295–319.
8. US Food and Drug Administration, Office of Combination. Products Annual Report to Congress Federal Food, Drug, and Cosmetic Act as Amended by the Medical Device User Fee Act of 2002, National Press Office; Rockville, MD. Brien, S.E., Zagzag, D., and Brem, S. (1989) Neurosurgery. – 2003. – V. 25. – P. 715–719.
9. Arkenau H.-T. Targeted agents in cancer therapy / H.-T. Arkenau, C. P. Carden, J. S. de Bono // Medicine. – 2008. – V. 36, № 1. – P. 33–37.
10. Kurzrock R. Targeted Cancer Therapy / R. Kurzrock, M. Markman. – Humana Press Inc., 2010. – 458 p.
11. Yarden Y. Untangling the ErbB signalling network / Yarden Y., Sliwkowski M. X. // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2001. – V. 2, № 2. – P. 127–137.
12. Hunter T. Signaling-2000 and beyond / Hunter T. // Cell. – 2000. – V. 100, № 1. – P. 113–127.
13. Witsch E. Roles for growth factors in cancer progression / Witsch E., Sela M., Yarden Y. // Physiology (Bethesda). – 2010. – V. 25, № 1. – P. 85–101.
14. Gullick W. J. The epidermal growth factor system of ligands and receptors in cancer / Gullick W. J. // Eur. J. Cancer. – 2009. – V. 45, Suppl. 1. – P. 205–210.
15. Герштейн Е. С. Современные представления о механизмах передачи сигналов факторов роста как основа эффективной молекулярно-направленной противоопухолевой терапии / Герштейн Е. С., Кушлинский Н. Е. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2007. – № 1. – С. 4–9.
16. Луценко Е. В. Биологическая активность и терапевтический потенциал эпидермального фактора роста человека / Луценко Е. В., Николаенко Т. В., Фельдман Н. Б. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2006. – № 4. – С. 5–14.
17. The epidermal growth factor receptor family as a central element for cellular signal transduction and diversification / Prenzel N., Fischer O.M., Streit S. [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. – 2001. – V. 8, № 1. – P. 11–31.
18. Haley J. D. EGFR Signaling Networks in Cancer Therapy / J. D. Haley, W. J. Gullick. – New York : Humana Press, 2009. – 395 p.
19. Roskoski R. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer / R. Roskoski // Pharmacological Research. – 2014. – V. 78. – P. 34–74.
20. Шаназаров Н. А. Роль эпидермального фактора роста и его рецептора в канцерогенезе: молекулярные механизмы их действия / Шаназаров Н. А., Сабиров А. Х., Сироткина С. М. // Российский биотерапевтический журнал. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 85–90.
21. The complexity of targeting EGFR signalling in cancer: from expression to turnover / Sebastian S., Settleman J., Reshkin S.J. [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2006. – V. 1766, № 1. – P. 120–139.
22. Ciardiello F. Epidermal growth factor receptor (EGFR) as a target in cancer therapy: understanding the role of receptor expression and other molecular determinants that could influence the response to anti-EGFR drugs / Ciardiello F., Tortora G. // Eur J Cancer. – 2003. – V. 39, № 10. – P. 1348–1354.

23. Клиническое значение рецепторов эпидермального фактора роста в злокачественных опухолях / Костылева О. И., Герштейн Е. С., Ажигова Р. Р. [и др.] // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 21–35.
24. Мутации EGFR и KRAS, важные для таргетной терапии немелкоклеточного рака легких / Мазуренко Н. Н., Цыганова И. В., Гагарин И. М. [и др.] // Молекулярная медицина. – 2013. – № 6. – С. 55–59.
25. Мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) как показатель эффективности ингибиторов тирозинкиназ у больных немелкоклеточным раком легкого / Горбунова В. А., Мазуренко Н. Н., Гагарин И. М. [и др.] // Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология. – 2012. – № 4. – С. 36–40.
26. Grandis J. R. Signaling through the epidermal growth factor receptor during the development of malignancy / J. R. Grandis, J. C. Sok // Pharmacology & Therapeutics. – 2004. – V. 102, № 1. – P. 37–46.
27. Hynes N. E. ErbB receptors and signaling pathways in cancer / Hynes N. E., MacDonald G. // Curr. Opin. Cell Biol. – 2009. – V. 21, № 2. – P. 177–184.
28. Targeting erbB receptors / Cai Z., Zhang H., Liu J. [et al.] // Semin. Cell Dev. Biol. – 2010. – V. 21, № 9. – P. 961–966.
29. Johansson C. H. BRAF inhibitors in cancer therapy / C. H. Johansson, S. E. Brage // Pharmacology & Therapeutics. – 2014. – V. 142, № 2. – P. 176–182.
30. Friday B. B. K-ras as a target for cancer therapy / B. B. Friday, A. A. Adjei // Biochimica et Biophysica Acta – Reviews on Cancer. – 2005. – V. 1756, № 2. – P. 127–144.
31. Polivka J. Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway / J. Polivka, F. Janku // Pharmacology & Therapeutics. – 2014. – V. 142, № 2. – P. 164–175.
32. Targeting the PI3-Kinase/Akt/mTOR Signaling Pathway / B. Hassan, A. Akcakanat, A. M. Holder [et al.] // Surgical Oncology Clinics of North America – 2013. – V. 22, № 4. – P. 641–664.
33. Zhang P. New insights into PTEN regulation mechanisms and its potential function in targeted therapies / P. Zhang, J. Chen, X. Guo // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2012. – V. 66, № 7. – P. 485–490.
34. Bartlett J. M. S. Biomarkers and Patient Selection for PI3K/Akt/mTOR Targeted Therapies: Current Status and Future Directions / J. M. S. Bartlett // Clinical Breast Cancer. – 2010. – V. 10, Suppl. 3. – P. S86–S95.
35. Биологические маркеры опухолей в клинике – достижения, проблемы, перспективы / Кушлинский Н. Е., Герштейн Е. С., Овчинникова Л. К. [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 95–102.
36. Tailored cancer immunotherapy using combinations of chemotherapy and a mixture of antibodies against EGF-receptor ligands / Lindzen, M., Lavi, S., Leitner, O. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2010. – V. 107, № 28. – P. 12559–12563.
37. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in cancer therapy / Martinelli E., De Palma R., Oritura M. [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2009. – V. 158, № 1. – P. 1–9.
38. Поляновский О. Л. ERBB – онкогены – мишени моноклональных антител / Поляновский О. Л., Лебедеенко Е. Н., Деев С. М. // Биохимия. – 2012. – Т. 77, № 3. – С. 289–311.
39. Zhang J. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors / Zhang J., Yang P. L., Gray N. S. // Nat Rev Cancer. – 2009. – V. 9, № 1. – P. 28–39.
40. Duckett D. R. Metabolism considerations for kinase inhibitors in cancer treatment / Duckett D. R., Cameron M. D. // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. – 2010. – V. 6, № 10. – P. 1175–1193.
41. Sidera K. HSP90 inhibitors: current development and potential in cancer therapy / Sidera K., Patsavoudi E. // Recent Pat. Anticancer Drug Discov. – 2014. – V. 9, № 1. – P. 1–20.
42. Soga S. Hsp90 inhibitors as anti-cancer agents, from basic discoveries to clinical development / Soga S., Akinaga S., Shiotsu Y. // Curr. Pharm. Des. – 2013. – V. 19, № 3. – P. 366–376.
43. FAS and NF- κ B signalling modulate dependence of lung cancers on mutant EGFR / Bivona T. G., Hieronymus H., Parker J. [et al.] // Nature. – 2011. – V. 471, № 7339. – P. 523–526.
44. Dempsey P. Emerging roles of TACE as a key protease in ErbB ligand shedding / Dempsey P., Gar-ton K. J., Raines E. W. // Molecular Interventions. – 2002. – № 2. – P. 136–141.
45. ADAM10 as a target for anti-cancer therapy / Moss M. L., Stoeck A., Yan W. [et al.] // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2008. – V. 9, № 1. – P. 2–8.
46. Wacheck V. Antisense molecules for targeted cancer therapy / Wacheck V., Zangemeister-Wittke U. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2006. – V. 59, № 1. – P. 65–73.
47. Coppelli F. M. Oligonucleotides as anticancer agents: from the benchside to the clinic and beyond / Coppelli F. M., Grandis J. R. // Curr Pharm Des. – 2005. – V. 11, № 22. – P. 2825–2840.
48. RNA interference and personalized cancer therapy / Rao D. D., Wang Z., Senzer N. [et al.] // Discov. Med. – 2013. – V. 15, № 81. – P. 101–110.
49. Petrocca F. Promise and challenge of RNA interference-based therapy for cancer / Petrocca F., Lieberman J. // J. Clin. Oncol. – 2011. – V. 29, № 6. – P. 747–754.

**Н. І. Шарикіна, Н. О. Мешкова, О. В. Міщенко, О. О. Хавич,
І. Г. Кудрявцева, С. І. Пенделюк**

Трансдукція мітогенних сигналів як основа створення протипухлинних таргетних препаратів (частина I)

У першій частині огляду наведено основні риси дезрегуляції сигнальної трансдукції при пухлинному рості з акцентом на автономності сигналів росту та відхиленні від ростгальмувальних сигналів. У цьому напрямі досягнуті реальні успіхи «підбору ключів» до пухлинних ознак.

Дано визначення таргетних протипухлинних засобів, для дії яких необхідна наявність мішеней патогенетично обґрунтованої терапії.

Підкреслено провідне місце в дослідженнях цієї спрямованості сімейства епідермальних факторів росту, їхніх рецепторів та пов'язаних з ними каскадів передачі мітогенних сигналів.

Відображено особливості етапів сигнальної трансдукції, пов'язаних з рецептором епідермального фактора росту, та напрями створення протипухлинних засобів (вибіркове блокування лігандів рецепторів ERBB, у тому числі за допомогою моноклональних антитіл; вибіркове блокування ERBB – рецепторів за допомогою моноклональних антитіл; блокування автофосфорилювання та кіназної активності ERBB рецепторів за допомогою низькомолекулярних інгібіторів кіназ різного ступеня специфічності; інгібіція шаперону HSP90 з метою прискорення деградації мутованих p53, RAF-1, AKT, ERBB2; інгібіція транскрипції генів, що кодують ERBB рецептори; інгібіція шедаз – ферментів, що «зрізають» ектодомен рецепторів ERBB з поверхні ракових клітин; антизмистовні олігонуклеотиди; коротколанцюгові та мікроРНК). Наведено препарати та біологічно активні речовини, які впливають на ЕФР – залежні процеси в пухлинних клітинах, їхня протипухлинна дія, клінічні показання, стан реєстрації в Україні.

Деталізацію означених підходів та їхніх результатів надано в частині II огляду, який буде надруковано в наступному номері журналу.

Ключові слова: сигнальна трансдукція, таргетні препарати, біологічно активні речовини, механізми дії

**Н. И. Шарыкина, Н. А. Мешкова, О. В. Мищенко, О. А. Хавич,
И. Г. Кудрявцева, С. И. Пенделюк**

Трансдукция митогенных сигналов как основа создания противоопухолевых таргетных препаратов (часть I)

В первой части обзора указаны основные черты дезрегуляции сигнальной трансдукции при опухолевом росте с акцентом на автономности сигналов роста и отклонении от задерживающих рост сигналов. В этом направлении достигнуты реальные успехи «подбора ключем» к опухолевым признакам.

Дано определение таргетных противоопухолевых средств, для действия которых необходимо наличие мишеней патогенетически обоснованной терапии.

Подчеркнуто ведущее место в исследованиях этой направленности семейства эпидермальных факторов роста (ЭФР), их рецепторов и связанных с ними каскадов передачи митогенных сигналов.

Отражены особенности этапов сигнальной трансдукции, связанные с рецептором ЭФР, и направления создания противоопухолевых средств (избирательное блокирование лигандов рецепторов ERBB, в том числе с помощью моноклональных антител; избирательное блокирование ERBB –рецепторов с помощью моноклональных антител; блокирование аутофосфорилювания и киназной активности ERBB – рецепторов с помощью низькомолекулярных ингибиторов киназ различной степени специфичности; ингибирование шаперона HSP90 для ускорения деградации мутировавших p53, RAF-1, AKT, ERBB2; ингибирование транскрипции генов, кодирующих ERBB рецепторы; ингибирование шедаз – ферментов, «срезающих» эктодомен рецепторов ERBB с поверхности раковых клеток; антисмысловые олігонуклеотиды; короткоцепочные и микроРНК). Представлены препараты и биологически активные вещества, которые влияют на ЭФР-зависимые процессы в опухолевых клетках, их противоопухолевое действие, клинические показания, состояние регистрации в Украине.

Детализация указанных подходов и их результатов представлены в части II обзора, который будет опубликован в следующем номере журнала.

Ключевые слова: сигнальная трансдукция, таргетные препараты, биологически активные вещества, механизмы действия

**N. I. Sharykina, N. A. Meshkova, O. V. Mischenko, O. A. Khavich,
I. G. Kudryavtzeva, S. I. Pendeluk**

Transduction of mitogenic signals as a basis for the creation of anticancer targeted agents (part I)

The first part of the review defines the main characteristics of the dysregulation of signal transduction in tumor growth with an emphasis on the autonomy of growth signals and deviances of growth arresting signals. A real progress in «selection of keys» to cancer hallmarks achieved in this direction.

The definition of targeted anticancer agents, their actions requiring targets for pathogenetically substantiated therapy are presented.

The leading position of the epidermal growth factor family, their receptors and related cascades of the mitogenic signaling transmission are accentuated in the researches of this direction.

It is described the features of signal transduction pathways, associated with epidermal growth factor receptor, the directions of creation of novel anticancer agents (selective blockade of ERBB receptor ligands, including a monoclonal antibody; a selective blockade of ERBB-receptors using monoclonal antibodies; blockade of autophosphorylation and kinase activity of ERBB receptors, using small molecule kinase inhibitors with various degrees of specificity; inhibition of HSP90 chaperone to accelerate the degradation of mutant p53, RAF-1, AKT, ERBB2; inhibition of transcription of gene, encoding ERBB receptors; inhibition shedase – enzymes that «cut-off» ectodomain ERBB receptors on the surface of cancer cells; antisense oligonucleotides; short-chain and microRNA).

It is characterized drugs and biologically active substances that affect on EGF-dependent processes in tumor cells and their antitumor effect, clinical indications, registration status in Ukraine.

Characterization of these approaches and their results are presented in part II of the review and will be published in the next issue.

Key words: signal transduction, targeted drugs, biologically active substances, the mechanisms of action

Надійшла: 09.09.2014 р.

Контактна особа: Шарикіна Надія Іванівна, доктор медичних наук, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», б. 14, вул. Е. Потье, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 42 56.