

Н. І. Шарикіна¹, Н. О. Мешкова¹, О. В. Міщенко¹, О. О. Хавич¹,
І. Г. Кудрявцева², С. І. Пенделюк³

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

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: трансдукція мітогенних сигналів, таргетні препарати, механізми дії

У попередньому повідомленні (частина I цього огляду) зазначені шляхи пошуку таргетних протипухлинних засобів, серед яких провідне місце займають інгібітори рецепторів епідермальних факторів росту (EGF).

Блокатори рецепторів EGF становлять велику групу лікарських засобів, здатних гальмувати різні форми пухлинного росту.

Рецептор сімейства EGF HER2 (ERBB2) не має, як вважають, свого власного ліганду. Діючи разом з ERBB1, ERBB2 підвищує його зв'язуючу активність, потенціює передачу сигналів, опосередковану через ERBB1 [1]. Цей процес блокує трастузумаб (Герцептин) – гуманізоване моноклональне антитіло до позаклітинного домену ERBB2 за рахунок універсальної імунної цитотоксичності [2–4]. Трастузумаб є першим препаратом, розробленим на базі фундаментальних досліджень онкогенів у 1970–1980 роках. Вивчення механізмів дії трастузумабу продовжується поряд з подальшим конструюванням антитіл проти рецепторів сімейства EGF [5]: гуманізоване антитіло цетуксимаб та повністю людське антитіло – панітуму-

маб [6]; гуманізоване антитіло до іншого епітопу молекули ERBB2 – пертузумаб як інгібітор димеризації та ін. [7].

Другий підхід до блокади активності рецептора EGF – створення низькомолекулярних інгібіторів. Натепер впроваджено значну кількість таких сполук, першими серед яких були похідні хіназоліну: gefitinib (Іреса), erlotinib (Тарцева) [8, 9].

Препарати зворотно блокують АТФ-зв'язуючу ділянку в гідрофобній частині молекули і, як наслідок, інгібують автофосфорильовання рецептора, порушують фосфорильовання нижче розташованих сигнальних молекул у каскаді реакцій трансдукції сигналу [10–12]. Поява Іреси та Тарцеви дозволила збільшити загальну тривалість життя хворих з метастатичним раком легенів більше ніж у 2 рази [13]. При цьому у хворих з позитивним ефектом відмічені мутації гена, що кодує EGFR [14, 15]. Найбільші переваги від призначення ерлотинібу та gefitinібу були у хворих жіночої статі, які ніколи не палили табачні вироби, в осіб азіатської раси з аденокарциномою чи бронхоальвеолярним раком [16, 17].

У подальших дослідженнях були знайдені та впроваджені подвійні тирозинкіназні інгібітори – lapatinib, canertinib, neratinib (ERBB1 та ERBB 2) [18–20], які незворотно блокують EGFR 1

та EGFR 2. Розробка цього підходу, у тому числі пошуку «мультицаргетних» інгібіторів кіназ, продовжується [21]. Створений та досліджується сорафеніб – інгібітор усього сімейства тирозинкіназ EGFR [22]. Здатність інгібувати різні протеїнкінази притаманна антибіотику стауроспорину та його похідному бензостауроспорину. Особливо відмічена його здатність інгібувати активність протеїнкінази С.

До низькомолекулярних інгібіторів тирозинкіназ відноситься препарат імаїніб (Глівек), що блокує тирозинкінази низки рецепторів факторів росту, у тому числі С-KIT, BCR/ABL, активність химерного білка P210, який утворюється при дислокації гена *abl* з 9 на 22 хромосому з утворенням «філадельфійської хромосоми» (Ph) [23]. Клітини, у яких утворюється білок P210, витісняють нормальні стовбурові клітини з формуванням хронічного мієлолейкозу. Глівек сьогодні – провідний препарат при цій патології.

Блокування автофосфорильовання та кіназної активності ERBB-рецепторів показано також при інгібуванні шаперона HSP90 (білок теплового шоку), а саме при використанні геліданаміцина та його похідного танеспіміцина [24, 25]. Становить інтерес інгібіція транскрипції генів, що кодують ERBB-рецептори за допомогою шедаз-ферментів, які зрізають ектодомен ERBB-рецептора з поверхні ракових клітин [27, 28].

Заслужує уваги дослідження рекомбінантних білків, що включають α -ТФР та EGF. За допомогою генної інженерії одержано ряд гібридних молекул. Перша з них включає α -ТФР (виступає як направлений переносник) та екзотоксин А з *Pseudomonas* (TP-40, TP-38). Показано, що для цитотоксичного ефекту необхідна взаємодія сполуки з РЕФР. Ці сполуки активні щодо лінії плоскоклітинного раку голови та шиї, раку головного мозку [29, 30]. Модифікована структура PE35/TGF α -KDEL у 10–700 разів більш активна, ніж TP 40 на лінії раку сечового міхура людини.

Висока протипухлинна активність відмічена в рекомбінантного химерного білка DAV389EGF, у якому зв'язуючий домен дифтерійного токсину заміще-

ний на EGF. Білок виявляє цитотоксичну дію щодо ліній раку підшлункової залози, карциноми легенів, пухлин головного мозку [31, 32].

Клітинні сигнальні шляхи можуть бути активованими не тільки при гіперекспресії чи мутації відповідних рецепторів, а й внаслідок їхньої стимуляції на різних рівнях у результаті мутації онкогенів, що кодують відповідні елементи кіназних каскадів [21]. Такі сигнальні шляхи не піддаються впливу тирозинкіназних рецепторів і потребують використання інгібіторів відповідних сигнальних білків. Це, перш за все, система гена *ras* (каскад мітогенактивуваних протеїнкіназ, MAPK) та метаболізм фосфатидилінозитулу [33, 34].

Сімейство RAS включає H-RAS, K-RAS, N-RAS гомологічні білки, які прикріплені до внутрішньої сторони клітинної мембрани. Це перші члени каскаду кіназ, які призводять до активації тирозинкіназних сигнальних шляхів з наступною транскрипцією генів шляхом фосфорильовання активованим EGFR [31]. Зв'язок з автофосфорильованим рецептором відбувається через два цитозольних білка GRB2 та SOS. Активованій SOS переводить RAS в активовану форму. Активованій RAS зв'язується з кінцевим доменом білка RAF [35]. Процес активації RAS відбувається на клітинній мембрані. Продукт гена *ras* – білок P21 є безпосередньою мішенню протеїнкінази RAF, яка активує MEK, каскад внутрішньоклітинних MAP-кіназ з подальшим фосфорильованням транскрипційного фактора *c-jun*, індукцією транскрипції онкогенів *c-fos*, *c-myc* та ін. з ініціюванням мітозу [35, 36].

Слід відмітити, що RAS-білок набуває здатності переходити з цитоплазми до мембрани та брати участь у передачі сигналу тільки після фарнезилування (приєднання фарнезильної групи) за допомогою ферменту фарнезилтрансферази.

Декілька досліджень цієї спрямованості доведені до етапу клінічного використання. Створені інгібітори активності фарнезилтрансферази здатні впливати на процес активації RAS – типіфарніб (Зарнестра), лонафарніб (Сарасар) та ін. [36].

Гальмування активності RAS відмічено в статинів; шляху RAF/MEK – у сорафенібу (Нексавар); активності PI3K/АКТ – у антибіотика вортманіну. Шлях від рецепторних тирозинкіназ до транскрипційного фактора NF-κB чутливий до дитіокарбаматів та партенолідів. Проводяться дослідження цієї спрямованості різного рівня наближення до клінічних випробувань та використання в онкологічних хворих.

До інгібіторів RAF-кінази відноситься сорафеніб (Нексавар), що блокує передачу проліферативного сигналу після зв'язування з білком-месенджером [37].

Білок BRAF є наступним після KRAS учасником сигналу ланцюга до проліферації [20]. Одержано два специфічних інгібітори BRAF – кінази, які активні при меланомі, з мутаціями BRAF (V600E вемурафеніб (Зелбораф) та дабрафеніб (Тафінлар) [38].

До одного з перших процесів, для яких була доказана регуляторна дія EGFR-рецепторної системи, поряд з системою RAS відноситься метаболізм фосфатидилінозитулу. Найсуттєвішою частиною метаболізму фосфоінозитулу є фосфорилування та дефосфорилування різних ділянок інозитольного кільця. Ключовою реакцією, у якій бере участь активований EGFR – рецепторний комплекс, є перетворення одного з проміжних продуктів метаболізму – фосфатидилінозитол-4,5-біфосфату (PIP2) під дією фосфоліпази C в інозитол – 1,4,5 – трифосфат (IP3) та діацилгліцерол (DAG). Кожна з цих речовин є вторинним месенджером: IP3 мобілізує вільний внутрішньоклітинний Ca²⁺, DAG активує протеїнкіназу C – ключовий фермент регуляції проліферації [39, 40].

Активация PI3K (фосфатидилінозитол-3-кінази) під дією фосфорильованого EGFR є пусковим механізмом, що забезпечує RAS – незалежну стимуляцію регуляторних кіназ АКТ/RAC, JNK.

Одним з основних ефекторів PI3K є протеїнкіназа B (PKB), чи АКТ (PKB/АКТ). АКТ діє шляхом фосфорилування чисельних субстратів, транскрипційних факторів та ін. [41]. Ключова роль у регуляції АКТ-каскаду належить антагоністу PI3K, пухлинному супресору PTEN (phosphatase and tensin

homolog), який фосфорилує надлишковий фосфоінозитол-3-фосфат, інгібує фосфорилування АКТ та зупиняє передачу сигналу [40].

На I–II стадії клінічних досліджень знаходяться інгібітори PI3K, АКТ, зокрема інгібітори PI3K – іделасиліб, бупарлісіб, що призводять до уповільнення проліферації клітин, вортманнін – фураностероїдний метаболіт грибів *Penicillium funiculosum* та *Talaromyces wortmannii* [42].

Дослідження показали, що, не дивлячись на численність мітогенних сигналів, у клітинах існує єдиний універсальний механізм передачі проліферативного сигналу. Цю роль виконує сигнальний шлях PI3K/Akt/ mTOR, відповідальний за інтеграцію проліферативних стимулів і одночасну активацію трансляції, у якому ключовим сигнальним білком є mTOR. Це висококонсервативна серин-треонінова протеїнкіназа (mechanic target of rapamycin, раніше – mammalian target of rapamycin, з тим самим скороченням).

Відкриття mTOR сталося в результаті вивчення протигрибкового агента – рапаміцину з бактерій *Streptomyces higroscopicus*, знайдених у ґрунті острова Рапа Нуї з архіпелагу островів Пасхи [43].

Як субодинаця mTOR входить до складу двох функціонально різних гетероолігомерних комплексів mTORC1 та mTORC2, що мають різний склад і регулюють різні процеси клітинної життєдіяльності [44]. Активация кінази mTOR спостерігається при пухлинному рості. Під контролем mTORC1 знаходяться процеси трансляції, транскрипції, біогенезу рибосом і автофагії [44]. Комплекс mTORC2 модулює клітинну проліферацію та виживання [44]. Під контролем mTOR знаходиться фосфорилування основних факторів трансляції. На mTOR замикаються багато сигнальних шляхів у пухлинній клітині, у тому числі мітогенні.

Ураховуючи виключне значення PI3K/ АКТ /mTOR сигнального шляху в регуляції основних функцій пухлинної клітини, розробка підходів до пригнічення його активності є одним з пріоритетних напрямів сучасної онкології. Активация PI3K/ АКТ – шляху

призводить до активації mTORC1 шляхом фосфорилювання білків туберозного склерозу (TSC1-TSC2) – головного репресора mTORC1.

Комплекс mTORC2 здатний фосфорилювати кіназу АКТ. Каскад mTOR детально вивчається з метою розробки стратегій терапії раку.

Розроблено велику кількість похідних рапаміцину: еверолімус, ридафолімус, темсиролімус та ін. Препарат темсиролімус впроваджений в клінічну практику для лікування нирково-клітинної карциноми (2007 р.). Сам рапаміцин має невелику протипухлинну дію. Його комбінації з інгібітором аутофагії – хлорохіном призводить до підсилення протипухлинного ефекту [45].

У цей час розроблено інгібітори каталітичного сайту кінази mTOR (PP242, PP30, Torin1, Torin2), які інгібують mTORC1 та mTORC2 і мають виражений антипроліферативний ефект. Одержані декілька подвійних інгібіторів проти mTOR та PI3K (NVP-BEZ 235, NVP-BBD130 (Exelixis)) [46].

Слід відмітити здатність інгібувати активність mTOR протидіабетичних препаратів Метформіну та Фенформіну, які призводять до зниження респіраторної активності мітохондрій на рівні АТФ [47]. Препарати в експерименті подовжують тривалість життя, вірогідно знижують ризик розвитку пухлинних захворювань у людей. Аналогічна активність відмічена в Кофеїну та Аспіріну [48].

Надані відомості свідчать, що рецептори ERBB як ключові елементи передачі сигналу із зовнішнього середовища всередину клітини пов'язані з подальшою сигнальною трансдукцією і активацією транскрипції у відповідь на сигнал чи транспорт ліганду в ядро.

NF-κB – гетеродимерний комплекс білків, який у нормальних клітинах неактивний та знаходиться в цитоплазмі в комплексі з інгібіторами IκB. NF-κB активується при надходженні регуляторного стимулу. Має місце фосфорилювання інгібіторного білка IκB специфічними кіназами, умбіквітінатія його та повна деградація в протеосомах з вивільненням NF-κB та входом в ядро [49].

Показано, що регуляція транскрипційного фактора NF-κB у багатьох пух-

линах людини порушена. При цьому NF-κB постійно активований і знаходиться в ядрі з гіперактивацією сигнального шляху PI3K/Akt/NF-κB [50]. Уважають, що створення протипухлинних агентів, які блокують NF-κB-шлях, дозволить підвищити чутливість клітин до існуючих видів терапії, а також може мати самостійне терапевтичне значення.

Натепер відомо декілька десятків екзогенних та ендогенних агентів, здатних пригнічувати активність NF-κB. До найперспективніших препаратів відноситься інгібітор протеосом Бортезоміб, який використовується для лікування множинної мієломи, та інгібітор IκB – активуючої кінази Партенолід [51].

Важливими терапевтичними мішенями вважають гени сімейства мус, які кодують транскрипційні фактори та білки сімейства MYC за допомогою мутантних білків, пептидів та низькомолекулярних сполук [52].

Сьогодні існують стратегії, які спрямовані на блокування функцій мус у пухлинних клітинах, а саме на інгібування експресії генів мус на рівні транскрипції, трансляції чи на білок-білкові взаємодії, необхідні для виконання функцій мус як транскрипційного фактора [53].

Одним з підходів до блокування транскрипції с-мус є використання катіонних порфіринів, здатних зв'язуватися з ДНК і стабілізувати утворення G-тетраплексних структур промотора гена с-мус [54].

Широке використання в генній терапії знаходять антизмістові олігонуклеотиди, їхні похідні та аналоги завдяки універсальній здатності зв'язуватися з нуклеїновими кислотами та впливати на їхні функції в клітинах. Такий вплив може здійснюватися шляхом блокування транскрипції (антигенний підхід) чи трансляції (антизмістовий підхід) [55, 56].

Ефективність комплексу олігомери-мРНК залежить, головним чином, від вторинної структури мРНК, що враховується при виборі антисенсового нуклеотиду. Одержано антисенсові інгібітори до сигнальних білків H-RAS (ISIS 2503), RAF-1 (ISIS 5132), протеїнкінази C_α (ISIS 3521), які проходять клінічну

апробацію. При цьому ISIS 3521 (Афінітан) одержав від FDA статус «швидкий трек» – найшвидший маршрут для затвердження при лікуванні раку легень. Проходять клінічну апробацію Облімерсен (Генасенс) при лімфомах та МУ-98 – олігонуклеотид, комплементарний ДНК – метилтрансферазній іРНК.

Деякі анти-с-тус препаратів успішно пройшли першу фазу клінічних випробувань, показали свою безпечність [56, 57].

Ще одним підходом, що широко розвивається, є вплив на пухлинний ріст та процеси передачі мітогенних сигналів антизмістових РНК до різних компонентів цієї системи, які мають пригнічувати біосинтез відповідних білків. У цей час вже сконструйовані такі РНК для рецептора EGF, α -ТФР та інших регуляторних молекул.

Оцінено перспективність сучасного підходу, спрямованого на специфічне РНК-залежне інгібування експресії генів-мішеней, РНК-інтерференція [58]. Процес РНК-інтерференції притаманний клітинам усіх багатоклітинних організмів і є природним механізмом клітинного захисту від вірусної інфекції, активності транспозонів та ретро-транспозонів. В еукаріотичних клітинах присутні гени, які кодуєть особливий тип нетранслюємих РНК (малі інтерферуючі та мікро-РНК). При цьому РНК-залежний інгібуючий комплекс (РІЗК) зв'язується з комплементарною РНК-мішенню та призводить до її спрямованої деградації. Короткі синтетичні дуплекси, які імітують фрагменти РНК, одержують у ході її фрагментації ферментом дайсер-міРНК. Ефективність міРНК суттєво вища за

ефективність дії антисенсових олігонуклеотидів чи рибозидів. Так, міРНК у 10–100 разів більше інгібує експресію гена-мішені, ніж антисенсовий нуклеотид [59]. Мікро-РНК приєднуються до 3'-НТТ (3'-кінцевої ділянки, що не транслюється) міРНК і викликають видалення полі(А)-хвоста або пригнічення трансляції іншим шляхом [60].

Здійснено інгібування експресії генів сімейства тус за допомогою інтерферуючих РНК карциноми легень людини А549, гепатоми Нер 92, аденокарциноми молочної залози МСF-7, у яких суттєво знижений рівень білка с-МУС.

Деякі препарати міРНК уже знаходяться на II стадії клінічних досліджень. Вирішується спектр питань для переходу міРНК із категорії ефективного інструмента біомедичних досліджень у категорію лікарських засобів: забезпечення спрямованої та ефективної доставки в органи та тканини, безпечного дозування та ін.

Загалом, підсумовуючи викладене, можна констатувати, що з розвитком фундаментальної науки відкриваються нові перспективи використання ліків при злоякісних новоутвореннях.

Таргетна терапія знаходиться на самому початку свого розвитку в напрямі розробки нового покоління проти-пухлинних сполук, які успішно впроваджуються в клінічну практику.

Продовжується пошук нових перспективних мішеней, рецепторного статусу пухлин, нових лікарських субстанцій та їхніх комбінацій з класичними хімотерапевтичними режимами. Усе це дозволяє сподіватися на суттєве підвищення ефективності лікування онкологічних хворих.

1. Targeting HER2 as a therapeutic strategy for breast cancer: a paradigmatic shift of drug development in oncology / De Laurentis M., Canello G., Zinno L. [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2005. – V. 16, Suppl 4. – P. 7–13.
2. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fa / Cho H. S., Mason K., Ramyar K. X. [et al.] // *Nature.* – 2003. – V. 421, № 6924. – P. 756–760.
3. Clifford A. Hudis Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice / Clifford A. // *N Engl J. Med.* – 2007. – V. 1, № 357. – P. 39–51.
4. Herceptin / Shepard H. M., Jin P., Slamon D. J. [et al.] // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2008. – V. 181 – P. 183–219.
5. Human monoclonal antibodies in cancer therapy: a review of recent developments / Xin L., Cao J., Cheng H. [et al.] // *Front Biosci (Landmark Ed).* – 2013. – № 18. – P. 765–772.
6. Hocking C. M. Panitumumab in metastatic colorectal cancer / Hocking C. M., Townsend A. R., Price T. J. // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2013. – V. 13, № 7. – P. 781–793.
7. Pertuzumab: development beyond breast cancer / Barthélémy P., Leblanc J., Goldberg V. [et al.] // *Anticancer Res.* – 2014. – V. 34, № 4. – P. 1483–1491.
8. Steins M. Erlotinib / Steins M., Thomas M., Geißler M. // *Recent Results Cancer Res.* – 2014. – № 201. – P. 109–123.

9. *Rahman A. F.* Gefitinib / Rahman A. F., Korashy H. M., Kassem M. G. // Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol. – 2014. – № 39. – P. 239–264.
10. *Harari P. M.* Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology / Harari P. M. // Endocr Relat Cancer. – 2004. – V. 11, № 4. – P. 689–708.
11. *Takeuchi K.* Receptor tyrosine kinases and targeted cancer therapeutics / Takeuchi K., Ito F. // Biol Pharm Bull. – 2011. – V. 34, № 12. – P. 1774–1780.
12. Tyrosine kinase inhibitors / Natoli C., Perrucci B., Perrotti F. [et al.] // Curr. Cancer Drug Targets. – 2010. – V. 10, № 5. – P. 462–483.
13. *Имянитов Е. Н.* Молекулярная патология рака легкого: клинические аспекты / Имянитов Е. Н. // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7. № 3 (27). – С. 131–137.
14. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib / Lynch T. J., Bell D. W., Sordella R. [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – V. 350, № 21. – P. 2129–2139.
15. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy / Paez J. G., Janne P. A., Lee J. C. [et al.] // Science. – 2004. – V. 304, № 5676. – P. 1497–1500.
16. Smoking history and epidermal growth factor receptor expression as predictors of survival benefit from erlotinib for patients with non-small-cell lung cancer in the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21 / Clark G. M., Zborowski D. M., Santabarbara P. [et al.] // Clin. Lung Cancer. – 2004. – V. 7, № 6. – P. 389–394.
17. Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study / Chang A., Parikh P., Thongprasert S. [et al.] // J. Thorac. Oncol. – 2006. – V. 1, № 8. – P. 847–855.
18. Tyrosine kinase blockers: new hope for successful cancer therapy / Pytel D., Sliwinski T., Poplawski T. [et al.] // Anticancer Agents Med.Chem. – 2009. – V. 9, № 1. – P. 66–76.
19. *Nolting M.* Lapatinib / Nolting M., Schneider-Merck T., Trepel M. // Recent Results Cancer Res. – 2014. – № 201. – P. 125–143.
20. Neratinib (HKI-272) in the treatment of breast cancer / López-Tarruella S., Jerez Y., Márquez-Rodas I. [et al.] // Future Oncol. – 2012. – V. 8, № 6. – P. 671–681.
21. *Поляновский О. Л.* ERBB-онкогены – мишени моноклональных антител / Поляновский О. Л., Лебедево Е. Н., Деев С. М. // Биохимия. – 2012. – Т. 77, № 3. – С. 289–311.
22. *Hasskar J.* Sorafenib: targeting multiple tyrosine kinases in cancer / Hasskar J. // Recent Results Cancer Res. – 2014. – № 201. – P. 145–164.
23. *Al-Hadiya B. M.* Imatinib mesylate / Al-Hadiya B. M., Bakheit A. H., Abd-Elgalil A. A. // Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol. – 2014. – № 39. – P. 265–297.
24. *Yayoi Fukuyo, Clayton R. Hunt, Nobuo Horikoshi* Geldanamycin and its anti-cancer activities // Cancer Letters – 2010. – № 290, №1. – P. 24–35.
25. *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.
26. *Weber S.* Ectodomain shedding and ADAMs in development / Weber S., Saftig P. // Development. – 2012. – V. 139, № 20. – P. 3693–3709.
27. *Carl P.* Blobel ADAMs: key components in EGFR signalling and development / Carl P. // Nature Reviews Molecular Cell Biology. – 2005. – V. 6. – P. 32–43.
28. 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.
29. Inhibitory effect of recombinant transforming growth factor alpha-pseudomonas exotoxin 40 on human bladder cancer cell proliferation / Yan X., Ding Q., Zhang Y. F. [et al.] // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2004. – V. 42, № 23. – P. 1457–1459.
30. *Weldon J. E.* A guide to taming a toxin-recombinant immunotoxins constructed from Pseudomonas exotoxin A for the treatment of cancer / Weldon J. E., Pastan I. // FEBS J. – 2011. – V. 278, № 23. – P. 4683–4700.
31. Diphtheria toxin-epidermal growth factor fusion protein DAB389EGF for the treatment of bladder cancer / Yang X., Kessler E., Su L.J. [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2013. – V. 19, № 1. – P. 148–157.
32. *Mishra G.* Recombinant toxin DAB389EGF is cytotoxic to human pancreatic cancer cells / Mishra G., Liu T. F., Frankel A. E. // Expert Opin. Biol. Ther. – 2003. – V. 3, № 7. – P. 1173–1180.
33. Der Inhibition of Ras for cancer treatment: the search continues / Antonio T. Baines, Dapeng Xu, Channing J. // Future Med Chem. – 2011. – V. 3, № 14. – P. 1787–1808.
34. *Shujuan Liu* The structural basis of PI3K cancer mutations: from mechanism to therapy / Shujuan Liu, Stefan Knapp, Ahmed Ashour Ahmed // Cancer Res. – 2014. – V. 74, № 3. – P. 641–646.
35. RAS: target for cancer therapy / Saxena N., Lahiri S. S., Hambarde S. [et al.] // Cancer Invest. – 2008. – V. 26, № 9. – P. 948–955.
36. *Roberts P. J.* Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer / Roberts P. J., Der C. J. // Oncogene. – 2007. – V. 26, № 22. – P. 3291–3310.
37. *Hasskarl J.* Sorafenib: targeting multiple tyrosine kinases in cancer / Hasskarl J. // Recent Results Cancer Res. – 2014. – № 201. – P. 145–164.
38. *Wang A. X.* Targeting RAS/RAF/MEK/ERK signaling in metastatic melanoma / Wang A. X., Qi X. Y. // IUBMB Life. – 2013. – V. 65, № 9. – P. 748–758.
39. *Porta C.* Targeting PI3K/Akt/mTOR Signaling in Cancer / Porta C., Paglino C., Mosca A. // Front. Oncol. – 2014. – V. 4. – P. 1–11.
40. *Jiri Polivka Jr.* Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway / Jiri Polivka Jr., Filip Janku // Pharmacology & Therapeutics – 2014. – V. 142, № 2. – P. 164–175.

41. *Brendan D. Manning*. AKT/PKB Signaling: Navigating Downstream / *Brendan D. Manning, Lewis C. Cantley* // *Cell*. – 2007. – V. 129, № 7. – P. 1261–1274.
42. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors as cancer therapeutics / *Akintunde Akinleye, Parthu Awaru, Muhammad Furqan* [et al.] // *J. Hematol. Oncol.* – 2013. – V. 6. – P. 1–17.
43. *Зубова С. Г.* TOR-центрична концепція регуляції мітогенних, метаболічних і енергетичних сигнальних шляхів в клітці / *Зубова С. Г., Шитикова Ж. В., Поспелова Т. В.* // *Цитологія*. – 2012. – Т. 54. № 8. – С. 589–602.
44. *Helena Pópulo* The mTOR Signalling Pathway in Human Cancer / *Helena Pópulo, José Manuel Lopes, Paula Soares* // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – V. 13. – P. 1886–1918.
45. Targeting autophagic pathways for cancer drug discovery / *Liu B., Bao J. K., Yang J. M.* [et al.] // *Chin J. Cancer.* – 2013. – V. 32, № 3. – P. 113–120.
46. *Colleen R McNamara*. Small-molecule inhibitors of the PI3K signaling network / *Colleen R McNamara, Alexei Degtrev* // *Future Med. Chem.* – 2011. – V. 3, № 5. – P. 549–565.
47. Metformin, Independent of AMPK, Inhibits mTORC1 In a Rag GTPase-Dependent Manner / *Adem Kalender, Anand Selvaraj, So Young Kim* [et al.] // *Cell Metab.* – 2010. – V. 11, № 5. – P. 390–401.
48. Aspirin Inhibits mTOR Signaling, Activates AMP-Activated Protein Kinase, and Induces Autophagy in Colorectal Cancer Cells / *Farhat V. N. Din, Asta Valanciute, Vanessa P. Houde* [et al.] // *Gastroenterology*. – 2012. – V. 142, № 7. – P. 1504–1515.
49. *Erstad D. J., Cusack J. C. Jr.* Targeting the NF- κ B pathway in cancer therapy // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2013. – V. 22, № 4. – P. 705–746.
50. NF- κ B in development and progression of human cancer / *Dolcet X., Llobet D., Pallares J.* [et al.] // *Virchows Arch.* – 2005. – V. 446, № 5. – P. 475–482.
51. *Gilmore T. D.* Inhibitors of NF- κ B signaling: 785 and counting / *Gilmore T. D., Herscovitch M.* // *Oncogene*. – 2006. – V. 25, № 51. – P. 6887–6899.
52. *Dang C. V.* MYC on the path to cancer / *Dang C. V.* // *Cell*. – 2012. – V. 149, № 1. – P. 22–35.
53. *Albihn A.* MYC in oncogenesis and as a target for cancer therapies / *Albihn A., Johnsen J. I., Henriksen M. A.* // *Adv Cancer Res.* – 2010. – V. 107. – P. 163–224.
54. Direct evidence for a G-quadruplex in a promoter region and its targeting with a small molecule to repress c-MYC transcription / *Siddiqui-Jain A., Grand C. L., Bearss D. J.* [et al.] // *Proc Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2002. – V. 99, № 18. – P. 11593–11598.
55. *Wacheck V.* Antisense molecules for targeted cancer therapy / *Wacheck V., Zangemeister-Wittke U.* // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2006. – V. 59, № 1. – P. 65–73.
56. *Gleave M. E.* Antisense therapy for cancer / *Gleave M. E., Monia B. P.* // *Nat Rev Cancer.* – 2005. – V. 5, № 6. – P. 468–479.
57. *Orr R. M.* Clinical studies of antisense oligonucleotides for cancer therapy / *Orr R. M., Dorr F. A.* // *Methods Mol. Med.* – 2005. – V. 106. – P. 85–111.
58. RNA interference and personalized cancer therapy / *Rao D. D., Wang Z., Senzer N.* [et al.] // *Discov. Med.* – 2013. – V. 15, № 81. – P. 101–110.
59. *Dykxhoorn D. M.* The silent revolution: RNA interference as basic biology, research tool, and therapeutic / *Dykxhoorn D. M., Lieberman J.* // *Ann. Rev. Med.* – 2005. – V. 56. – P. 401–423.
60. *Pillai R. S.* Repression of protein synthesis by miRNAs: how many mechanisms? / *Pillai R. S., Bhat-tacharyya S. N., Filipowicz W.* // *Trends Cell Biol.* – 2007. – V. 17, № 3. – P. 118–126.

***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 II)

У частині II огляду означено підходи та наведено результати досліджень щодо створення блокторів рецепторів епідермального фактора росту з використанням моноклональних антитіл (трастузумаб, цетуксимаб, панітумумаб, пертузумаб). Означено основні механізми, які пов'язані з блокадою ділянки в гідрофобній частині молекули та інгібуванням автофосфорилювання рецепторів, порушенням активності нижче розташованих сигнальних молекул у каскадах реакцій трансдукції сигналів (гефітиніб, ерлотиніб, лапатиніб, канертиніб, нератиніб, сорафеніб – інгібітор усього сімейства EGFR). Дія препаратів спрямована на значну кількість форм зляксісного росту.

До низькомолекулярних інгібіторів тирозинкінази відносяться іматиніб, активний при хронічному мієлолейкозі.

Становлять інтерес інгібування шаперона HSP90 (гельданамін, танеспіміцин), гальмування транскрипції генів за допомогою шедаз-ферментів.

Створюються гібридні молекули з використанням факторів росту та бактеріальних токсинів (TP-40, TP-38 та ін.).

Проводиться пошук інгібіторів елементів кіназних каскадів (RAS – білок – інгібітори фарнезилування – типіфарніб; RAF – кіназа – сорафеніб). Вивчаються інгібітори PI3K, сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR – похідні рапаміцину – еверолімус, ридафолорімум, темсіролімум та ін.

Триває пошук регуляторів транскрипційних факторів: NF- κ B (бортезоміб), антисенсові олігонуклеотиди до сигнальних білків H-RAS (ISIS 2503), RAF-1 (ISIS 5132), протеїнкінази C $_{\alpha}$ (ISIS 3521), анти-с-тум препаратів.

Сучасним підходом є використання РНК-інтерференції. Декілька препаратів мРНК знаходяться на стадії клінічних випробувань.

Вважають, що таргетна терапія знаходиться на самому початку свого розвитку. Інтенсивність досліджень передбачає її значний вплив на лікування онкологічних хворих.

Ключові слова: трансдукція мітогенних сигналів, таргетні препарати, механізми дії

**Н. І. Шарькіна, Н. А. Мешкова, О. В. Мищенко, О. А. Хавич,
І. Г. Кудрявцева, С. І. Пенделюк**

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

В части II обзора определены подходы и приведены результаты исследований по созданию блокаторов рецепторов эпидермального фактора роста с использованием моноклональных антител (трастузумаб, цетуксимаб, панитумумаб, пертузумаб). Указаны основные механизмы, связанные с блокадой участка в гидрофобной части молекулы и ингибированием аутофосфорилирования рецепторов, нарушением активности нижележащих сигнальных молекул в каскадах реакций трансдукции сигналов (гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, канертиниб, нератиниб, сорафениб – ингибитор всего семейства EGFR). Действие препаратов направлено на значительное количество форм злокачественного роста.

К низкомолекулярным ингибиторам тирозинкиназ относится иматиниб, активный при хроническом миелолейкозе.

Представляет интерес ингибирование шаперона HSP90 (гельданамицин, танеспимицин), торможение транскрипции генов с помощью шедаз-ферментов.

Создаются гибридные молекулы с использованием факторов роста и бактериальных токсинов (TR-40, TR-38 и др.).

Проводится поиск ингибиторов элементов киназных каскадов (RAS – белок – ингибиторы фарнезилации – типифарниб; RAF – киназа – сорафениб). Изучается ряд ингибиторов PI3K, сигнального пути PI3K / Akt / mTOR – производные рапамицина – эверолимус, ридафоролimus, темсиролимус и др.

Продолжается поиск регуляторов транскрипционных факторов: NF-κB (бортезомиб), антисмысловые олигонуклеотиды к сигнальным белкам H-RAS (ISIS 2503), RAF-1 (ISIS 5132), протеинкиназы C_α (ISIS 3521), анти-c-myc препаратов.

Современным подходом является использование РНК-интерференции. Несколько препаратов миРНК находятся на стадии клинических испытаний.

Считают, что таргетная терапия находится в самом начале своего развития, а интенсивность исследований будет иметь огромное влияние на лечение онкологических больных.

Ключевые слова: трансдукция митогенных сигналов, таргетные препараты, 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 II)

The second part of the review defines approaches and their results on creation of epidermal growth factor receptor blockers using a monoclonal antibodies (trastuzumab, cetuximab, panitumumab, pertuzumab). The basic mechanisms of these compounds related to the blockade of the site in the hydrophobic part of the molecule and the inhibition of receptor autophosphorylation, aberrant activity of the underlying signal molecules in the signal transduction pathways (gefitinib, erlotinib, lapatinib, kanertinib, neratinib, sorafenib – an inhibitor of the entire EGFR family). Drugs are affected a significant number of tumors.

Small molecular inhibitors of tyrosine kinase include such compound as imatinib which, is effective at chronic myeloid leukemia.

Novel approaches in cancer therapy is the inhibition of the chaperone HSP90 (geldanamycin, tanespimycin), inhibition of gene transcription by sheddase enzymes.

The new fused molecules consisted of growth factors and bacterial toxins (TR-40, TR-38, etc.) are creating.

It is continuing the search for inhibitors of the tyrosine kinase signaling cascade (RAS – protein – inhibitor of farnesylation – tipifarnib; RAF – kinase – sorafenib). It is studied a number of PI3K inhibitors, PI3K / Akt / mTOR signaling pathway – rapamycin derivatives – everolimus, ridaforolimus, temsirolimus.

The search of transcription regulators: NF-κB (bortezomib), antisense oligonucleotides to the signal proteins H-RAS (ISIS 2503), RAF-1 (ISIS 5132), protein kinase C_α (ISIS 3521), anti-c-myc drugs is conducted.

Modern approach is using of RNA interference technique. Several siRNA-related drugs are undergoing clinical trials.

It is concluded that the targeted therapy is at the beginning of its development. The intensity of the research in this field induces is due to its huge influence on the treatment of cancer patients.

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

Надійшла: 23.09.2014 р.

Контактна особа: Шарикіна Надія Іванівна, доктор медичних наук, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Е. Потье, м. Київ, 03680. Тел.: + 38 0 44 456-42-56.