

УДК 571.27

Белки семейства Snail: роль в канцерогенезе и перспективы противоопухолевой терапии

М. А. Ястребова^{1*}, А. И. Хамидуллина¹, В. В. Татарский^{1,2}, А. М. Щербаков²¹Институт биологии гена РАН, Москва, 119334 Россия²Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, 115478 Россия

*E-mail: ritayastrebova2009@gmail.com

Поступила в редакцию 29.06.2020

Принята к печати 04.09.2020

DOI: 10.32607/actanaturae.11062

РЕФЕРАТ В обзоре рассмотрены белки семейства Snail – транскрипционные факторы, регулирующие эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП). Описана структура белков Snail, посттрансляционные модификации и механизмы Snail-зависимой регуляции генов. Проанализирована роль белков семейства Snail в канцерогенезе, инвазии и метастазировании опухолей. Детально охарактеризованы сигнальные механизмы, опосредующие прохождение ЭМП, в которых участвуют белки семейства Snail. Рассмотрены изменения Snail-зависимых сигналов при снижении парциального давления кислорода в опухоли (гипоксии) – условия, отягощающем течение заболевания. Описаны химические соединения, блокирующие транскрипционную активность Snail. Важная роль Snail в биологии опухолей и возможность фармакологического ингибирования белков этого семейства позволяют считать их перспективными мишенями для противоопухолевой терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА транскрипционные факторы, Snail, Slug, эпителиально-мезенхимальный переход, мезенхимально-эпителиальный переход, рак молочной железы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ВКМ – внеклеточный матрикс; ММП – матриксные металлопротеиназы; МЭП – мезенхимально-эпителиальный переход; ОСК – опухолевые стволовые клетки; РМЖ – рак молочной железы; ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход.

ВВЕДЕНИЕ

В процессе метастазирования опухолевые клетки приобретают локомоторный фенотип и появляются в сосудистом русле [1, 2]. Процесс, в результате которого высокодифференцированные поляризованные эпителиальные клетки приобретают локомоторный фенотип мезенхимальных клеток, называется эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП) [3]. В регуляции этого процесса ключевую роль играют белки семейства Snail – транскрипционные факторы, контролирующие экспрессию генов, продукты которых реализуют фенотип/фенотипы ЭМП и, в итоге, прогрессию новообразований [4]. За последние 15 лет созданы противоопухолевые средства нового поколения. Терапия опухолей становится мишень-направленной и ориентированной на отдельные механизмы регуляции жизнедеятельности опухолевых клеток. В практику вошли ингибиторы протеинкиназ, модуляторы баланса «выжи-

вание-гибель», ингибиторы протеасом и др. – эти средства позволяют получить значимые терапевтические эффекты в отдельных группах больных [5–8]. Наряду с «классическими» схемами химиотерапии испытываются персонализированные подходы, учитывающие биологические характеристики конкретного новообразования. Такие подходы особенно важны при разработке оптимальных схем терапии больных с метастатическими опухолями.

Несмотря на прогресс в понимании механизмов метастазирования, эффективные антиметастатические препараты по-прежнему отсутствуют, поэтому актуальным остается изучение молекул, снижающих метастатический потенциал опухоли.

В обзоре обсуждаются сигнальные пути белков семейства Snail, их роль в поддержании агрессивного поведения опухолевой клетки, а также перспективы фармакологического воздействия на ЭМП для решения клинических вопросов.

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ И ЭМП

За время, прошедшее после первого описания феномена ЭМП [3], были выяснены его основные механизмы. К основным критериям ЭМП относятся изменение экспрессии генов-маркеров эпителиальных и мезенхимальных клеток, а также морфологии клеток и увеличение их миграционной способности. Цитокины, факторы роста, молекулы внеклеточного матрикса (ВКМ) активируют сигнальные пути, запускающие программу ЭМП. Эти пути реализуются посредством ряда транскрипционных факторов (Slug, Snail, ZEB1/2, Twist1/2 и др.), связывающихся с регуляторными областями генов-мишеней. Регуляция ЭМП продуктами этих генов приводит к ингибированию эпителиальных маркеров (Е-кадгерин, клаудины, окклюдин и др.) и активации мезенхимальных (виментин, фибронектин, N-кадгерин и др.). Мезенхимальные клетки обладают повышенной подвижностью, инвазивностью, устойчивостью к апоптозу, в них увеличена продукция компонентов ВКМ [9, 10].

После приобретения мезенхимального фенотипа опухолевые клетки могут мигрировать из эпителиального пласта по кровеносному руслу, а достигая метастатической ниши путем мезенхимально-эпителиального перехода (МЭП), возвращаются к исходному фенотипу, что ведет к образованию метастазов. Изучены некоторые механизмы, регулирующие МЭП, включая динамическую регуляцию факторов, индуцирующих ЭМП во время метастатического каскада. Постепенное снижение экспрессии Snail в опухолевых клетках в процессе колонизации, обусловленное ингибированием с помощью микроРНК, приводит к индукции МЭП. В частности, miR-34 и miR-200 подавляют транскрипционные факторы Snail и ZEB1/2 [11–13]. Однако не до конца ясно, является ли МЭП активно регулируемым процессом, запускаемым определенными сигнальными молекулами, или же происходит пассивно при отсутствии факторов, стимулирующих и поддерживающих ЭМП в метастатическом очаге, по сравнению с первичной опухолью.

ЭМП встречается при многих процессах в эмбриональном (формирование мезодермы, миграция клеток нервного гребня, определение лево-правой асимметрии, а также образование париетальной энтодермы) и постнатальном развитии [14, 15]. В патологических условиях ЭМП сопровождает злокачественную трансформацию и прогрессию опухолей, а также развитие фиброза. Белки Snail и Slug исследованы в качестве регуляторов ЭМП при прогрессии опухолей, где они участвуют в регуляции выживания и пролиферации клеток, инвазии и формировании метастазов [16–18], а также регулируют энергетиче-

ческий метаболизм и поддерживают резистентность к терапии [19].

Новая классификация ЭМП включает четыре стадии: эпителиальную, раннюю гибридную, позднюю гибридную и мезенхимальную. Показано, что активность Snail возрастает, начиная с ранней гибридной стадии, тогда как изменения формы клеток от округлой к вытянутой наступают только на поздней гибридной стадии. Эти изменения сопровождаются постепенной утратой межклеточной адгезии [20].

СТРУКТУРА БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА Snail

Белки семейства Snail – Snail/SNAI1 и Slug/SNAI2 – являются репрессорами транскрипции [21]. Эти белки имеют высококонсервативную С-концевую область, включающую четыре (Snail) и пять (Slug) «цинковых пальцев», которая участвует в связывании белков с промоторами генов-мишеней, содержащими последовательность E-box. N-Концевые участки содержат эволюционно консервативный домен SNAG, необходимый для репрессии транскрипции; к нему могут присоединяться метилтрансферазы и деацетилазы гистонов [4]. Несмотря на сходство N- и С-концевых областей Snail и Slug, центральные обогащенные пролином области, опосредующие убиквитинирование и протеолитическую деградацию этих белков, различаются. Snail содержит область для деградации белка (DB) и последовательность (сигнал) ядерного экспорта NES, а Slug несет специфическую последовательность SLUG. Домены SNAG и SLUG белка Slug необходимы для репрессии промотора гена E-кадгерина. Домен SLUG взаимодействует с корепрессором CtBP1, а домен SNAG с корепрессором NCoR [22]. Интересно, что домен SNAG необходим для индукции ЭМП, в то время как домен SLUG, возможно, осуществляет негативную регуляцию Slug-опосредованного ЭМП [23] (рис. 1).

Функциональная активность белков определяется их структурой, конфигурацией и посттрансляционными модификациями [24].

ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА Snail

Snail – лабильный белок, время полужизни которого не превышает 4 ч [25]. Как и многие белки, Snail подвергается различным посттрансляционным модификациям, влияющим на его стабильность, внутриклеточную локализацию и транскрипционную активность. Выявлены два сайта фосфорилирования Snail – один определяет его протеолиз в протеасоме, другой – внутриклеточную локализацию. Протеинкиназа GSK-3 β (киназа гликогенсинтазы-3 β) связывается со Snail и фосфорилирует его, что приводит к экспорту белка из ядра в цитоплазму.

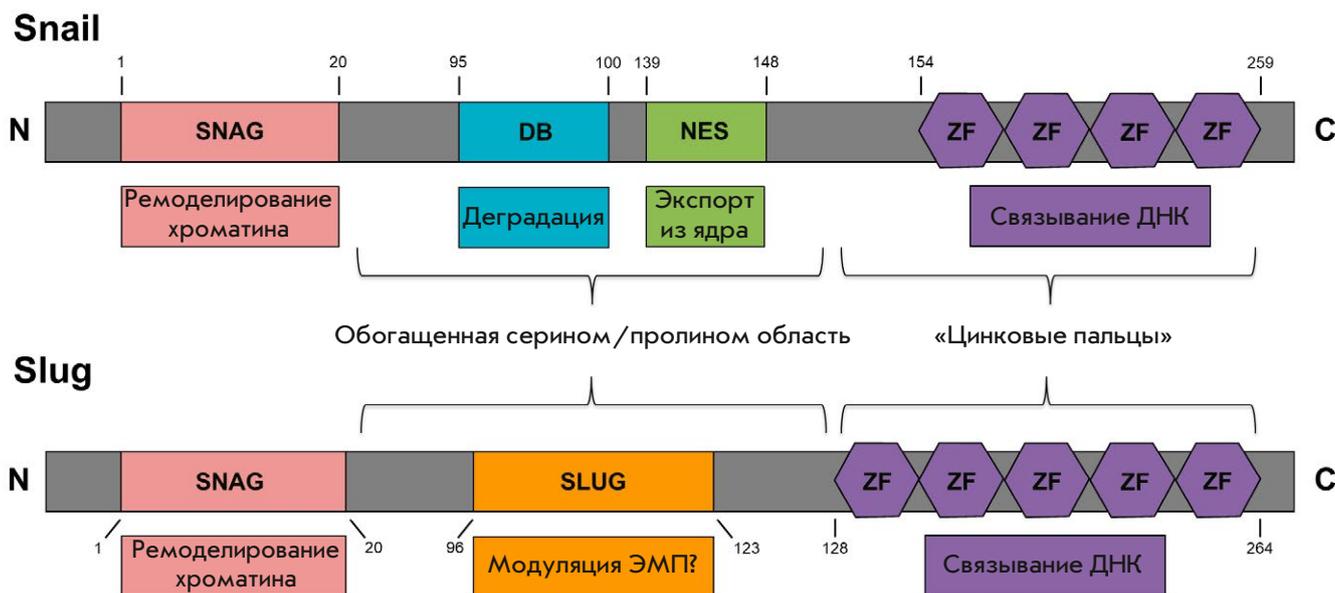


Рис. 1. Структура белков Snail и Slug

Последующее фосфорилирование посредством GSK-3 β уже в цитоплазме обеспечивает связывание Snail с E3-убиквитинлигазой β -TrCP и деградацию Snail в протеасоме [26]. С убиквитинлигазой FBXL14 могут связываться как фосфорилированные, так и нефосфорилированные формы Snail, что также приводит к его протеасомной деградаци. Показано, что деубиквитиназа DUB3 способна «уберегать» Snail от деградаци в протеасоме, тем самым стабилизируя его [27]. Для стабилизации Snail в ядре также необходима протеинкиназа PAK1, обеспечивающая его фосфорилирование по остатку серина в положении 246. В свою очередь, протеинкиназа A (PKA) фосфорилирует Snail по остаткам серина в положениях 11 и 92, усиливая его трансактивацию [28].

Стабильность транскрипционного фактора Slug регулируется схожим образом и зависит от фосфорилирования протеинкиназой GSK-3 β . Идентифицированы сайты фосфорилирования Slug (Ser-4 и 88). Для индукции ЭМП посредством Slug необходимо фосфорилирование серина-4 [23].

Кроме фосфорилирования протеинкиназами, в стабилизации Snail/Slug участвуют ацетилтрансферазы гистонов (НАТ), которые обеспечивают их ядерную локализацию и взаимодействие с коактиваторами [29]. E3-убиквитинлигаза A20 моноубиквитинирует Snail по трем остаткам лизина, что снижает его аффинность к GSK-3 β и поддерживает ядерную локализацию, облегчая ЭМП клеток рака молочной железы (РМЖ), индуцированный трансформирующим фактором роста β (TGF- β 1). Нокдаун A20 или повышенная экспрессия Snail с заменой

моноубиквитинированных остатков лизина на аргинин предотвращает развитие метастазов в моделях РМЖ [30].

МИШЕНИ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ СЕМЕЙСТВА Snail

Между белками Slug и Snail, несмотря на значительную (~ 70%) гомологию их аминокислотных последовательностей, имеются важные функциональные различия. Например, активность Snail необходима в раннем эмбриогенезе, так как эмбрионы мышей с нокаутом гена *snail* погибают на стадии гаструляции: у них нарушается образование слоя мезодермы, в котором клетки сохраняют эпителиальные признаки – полярность, плотные межклеточные контакты и экспрессию E-кадгерина [31]. Мыши с нокаутом *snai2* жизнеспособны, но у них нарушено образование клеток нервного гребня и формирование мезодермы [32]. Как Snail, так и Slug, необходимы для формирования костной ткани, хондрогенеза [33] и сомитогенеза [34].

Snail и Slug необходимы для регенерации тканей взрослого организма, в частности, для заживления ран [15]. Ключевую роль здесь играет именно Slug, который находится под контролем фактора роста эпидермиса (EGF), секретируемого при заживлении [35]. У мышей с нокаутом *snai2* отсутствует миграция кератиноцитов в рану при сохранении маркеров пролиферации K6 и Ki-67 и высоких уровнях E-кадгерина и K8 [36].

На модели колоректального рака человека с помощью ChIPseq показано, что транскрипционный

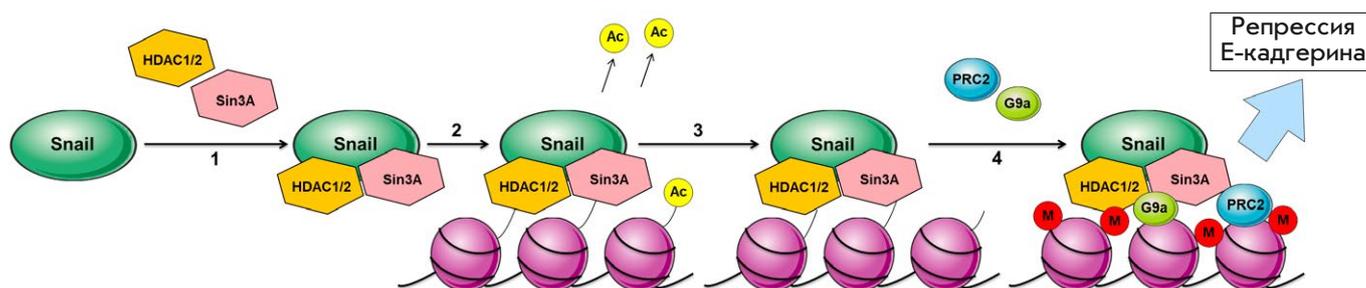


Рис. 2. Snail-опосредованная репрессия E-кадгерина. 1 – образование репрессорного комплекса (Snail, деацетилаза, Sin3A); 2 – деацетилирование гистонов H3 и H4; 3 – присоединение ингибирующего комплекса PRC2 и метилтрансферазы G9a; 4 – гиперметилирование ДНК. Адаптировано из [42]

фактор Snail в основном связывается с областями, расположенными выше сайта старта транскрипции (в пределах 1 т.п.н.), а также в межгенных участках и интронах, дистальных по отношению к промотору. Таким образом, Snail контролирует транскрипцию в большей степени, связываясь с отдаленными регуляторными элементами ДНК [37]. Оказалось, что Snail преимущественно связывается с генами, ответственными за дифференцировку, морфогенез, органогенез, передачу сигнала и клеточные контакты, что хорошо согласуется с его известными биологическими функциями [37]. В клетках трижды негативного РМЖ идентифицированы два дополнительных сайта связывания Snail: мотивы TAL / GATA1 и TGG RREB1 / RUNX2 / PAX4, что обеспечивает более специфичное узнавание генов-мишеней по сравнению с другими факторами транскрипции [38].

Snail и Slug могут действовать и как транскрипционные репрессоры и служить активаторами транскрипции генов, кодирующих мезенхимальные белки – N-кадгерин, виментин, фибронектин и др. [39, 40]. Snail может также индуцировать транскрипцию путем взаимодействия с транскрипционными факторами EGR1 и SP1 [41].

Snail-опосредованный механизм репрессии экспрессии генов детально изучен на примере E-кадгерина – маркера эпителиальных клеток (рис. 2).

Домен SNAG белка Snail взаимодействует с гистондеацетилазами HDAC1 и 2, а также с белком Sin3A. Образовавшийся комплекс связывается с областью E-box в промоторе гена E-кадгерина – *CDH1*, что приводит к деацетилированию гистонов H3 и H4. Эта модификация облегчает присоединение ингибиторного комплекса PRC2 и гистон-метилтрансферазы G9a: второй акт ингибирования экспрессии E-кадгерина происходит путем гиперметилирования ДНК. После первоначального подавления E-кадгерина Snail индуциру-

ет экспрессию транскрипционного фактора ZEB1, что приводит к дальнейшему торможению экспрессии E-кадгерина, но уже посредством PRC2-независимого механизма, детали которого пока неизвестны [42].

Snail/Slug-зависимая транскрипция приводит не только к репрессии E-кадгерина, но и к разборке десмосом и плотных межклеточных контактов вследствие репрессии генов окклюдина, клаудинов типа 3, 4, 7 и десмоплакинов [43, 44]. Snail и Slug также увеличивают синтез матриксных металлопротеиназ (ММП), способствуя тем самым деградации компонентов ВКМ [45, 46].

Изменение подвижности клеток при ЭМП и образование локомоторного фенотипа связаны с активностью белков Rho-семейства – малых GTP-аз Rac1, RhoA, RhoV и Cdc42, контролирующей динамику актина [47]. Rac1 регулирует TGF-β-зависимую активацию Snail: нокдаун Rac1 приводит к снижению активности Snail и MMP9 [48]. Напротив, ингибирование RhoA увеличивает уровень Snail [49]. RhoV вместе со Snail индуцируют Slug при ЭМП в ходе эмбрионального развития [50]. Увеличение подвижности клеток рака поджелудочной железы с повышенным уровнем Snail зависит от Rac1 [45], а повышение уровня Slug приводит к подавлению ROCK1/2 [46]. Подавление Snail значительно снижает подвижность клеток за счет меньшей активности Cdc42 и одновременного увеличения активности RhoA [51]. Таким образом, оба белка – Snail и Slug – контролируются малыми GTP-азами, отвечающими за подвижность клеток, и сами способны регулировать их активность, позволяя координировать изменения фенотипов клеток в эмбриогенезе и при прогрессии опухолей.

Snail играет важную роль в клеточном цикле и выживании клеток. Во время эмбрионального развития Snail репрессирует транскрипцию гена циклина D2 и увеличивает экспрессию гена p21^{Cip1/WAF1} для регуляции перехода от ранней фазы G1 к поздней. Повышение экспрессии циклинзависимых киназ

CDK4/6 способствует стабилизации Snail через опосредованное DUB3 деубиквитинирование [27]. В клетках эпителия почки (линия MDCK), стабильно экспрессирующих экзогенный Snail, около 90% клеток находились в фазе G0/G1 после 72 ч культивирования. Сверхэкспрессия Snail приводит к снижению CDK4 и фосфорилирования Rb, а также к увеличению уровня p21^{Cip1/WAF1} [52]. Таким образом, с помощью Snail можно вызвать задержку или остановку продвижения клеток по клеточному циклу.

Slug также участвует в регуляции смены фаз клеточного цикла. Показано, что Slug действует в функциональной кооперации с циклином D1. Нокдаун Slug в линии клеток трижды негативного РМЖ MDA-MB-231 снижает скорость пролиферации клеток, вероятно, за счет снижения уровня циклина D1 [53]. Согласно другому исследованию, индуцированная экспрессия Slug может привести к ингибированию циклина D1 и остановке клеток рака предстательной железы в фазе G0/G1. Таким образом, в клетках разного тканевого происхождения Slug играет разную роль [54].

Snail регулирует выживание клеток при снижении концентрации сыворотки в культуральной среде, активируя сигнальные пути MAPK (Mek/Erk) и PI3K. Snail и Slug подавляют экспрессию ряда проапоптотических факторов на уровне транскрипции, таких, как: p53, BID, каспаза 6, PUMA/BBC3, ATM, DFF40 (фактор фрагментации ДНК), PTEN (фосфатаза в каскаде PI3K) [52, 55–57]. Интересно, что с опухолевым супрессором p53 белок Snail может взаимодействовать напрямую, блокируя его ДНК-связывающий домен [58].

Интересно отметить, что транскрипционные мишени Snail и Slug схожи, но сведений о взаимной регуляции этих белков недостаточно. По нашим данным, экспрессия Snail и Slug взаимозависима. Так, при сверхэкспрессии Snail в клетках линии MDA-MB-231 наблюдается резкое снижение уровня белка Slug, а при ингибировании Snail малыми интерферирующими РНК уровень Slug повышается. Возможно, Snail и Slug компенсируют друг друга в определенных условиях [59].

Активировать транскрипционные факторы семейства Snail могут различные экзогенные стимулы. Ниже приведены результаты анализа основных сигнальных путей, регулирующих Snail и Slug.

РЕГУЛЯЦИЯ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА Snail ПРИ ЭМП

ЭМП – это динамичный процесс, который может инициироваться, например, белками ВКМ и секретруемыми растворимыми факторами роста: эпидермиса (EGF), гепатоцитов (HGF), фибробластов (FGF), морфогенетическими белками костной ткани

(BMP), TGF- β , Wnt, Notch, фактором некроза опухоли α (TNF- α), цитокинами [60, 61]. Многие из этих сигнальных молекул микроокружения опухолевых клеток индуцируют экспрессию белков семейства Snail (рис. 3).

Сигнальные каскады, инициируемые активацией рецепторных тирозинкиназ (RTK) и факторами роста, приводят к увеличению уровня Snail, а также его стабилизации и транслокации в ядро. Сигнальные каскады MAPK или PI3K участвуют в регуляции ЭМП в кооперации с TGF- β [62]. Репрессия MAPK в некоторых моделях опухолей достаточна для снижения экспрессии Snail и Slug и ингибирования ЭМП [63–65].

Многофункциональный белок TGF- β регулирует пролиферацию, дифференцировку и апоптоз. На ранних стадиях канцерогенеза TGF- β выступает как супрессор опухолевого роста, а на более поздних способствует формированию злокачественного фенотипа [66]. Snail играет важную роль в регуляции ответа клеток на TGF- β , обеспечивая их устойчивость к TGF- β -опосредованному апоптозу и прогрессию опухоли. На поздних стадиях TGF- β индуцирует ЭМП, действуя SMAD-зависимым способом через Snail. Белки SMAD взаимодействуют с промотором гена *SNAIL1* и индуцируют экспрессию Snail, что приводит к репрессии E-кадгерина и инвазивному фенотипу [4]. Показано, что при TGF- β -индуцированном ЭМП Snail образует комплекс со SMAD3/4. Этот комплекс связывается с областями E-box и SMAD-связывающими элементами в промоторах генов, кодирующих белки межклеточных контактов, и репрессирует эти гены [67].

Активация сигнального пути Notch индуцирует ЭМП, опосредованный Snail/Slug, что способствует инвазии и метастазированию клеток РМЖ [68]. Notch контролирует экспрессию Snail с помощью двух синергичных механизмов: прямой активации транскрипции и непрямого воздействия через лизилоксидазу (LOX), стабилизирующую Snail. Notch рекрутирует индуцируемый гипоксией фактор 1 α (HIF-1 α) на промотор *LOX*, активируя этот ген [67]. Кроме того, Notch, активируемый лигандом Jagged1, стимулирует репрессор Slug и подавляет E-кадгерин, что приводит к так называемому гибриднему (промежуточному) фенотипу ЭМП. Для этого фенотипа характерны частичное увеличение экспрессии мезенхимальных маркеров и снижение экспрессии эпителиальных маркеров. При этом отсутствуют значительные морфологические изменения клеток и нет полной потери межклеточных контактов [69].

Регулировать экспрессию гена *SNAIL1* также может ядерный фактор NF- κ B/p65. NF- κ B, после его

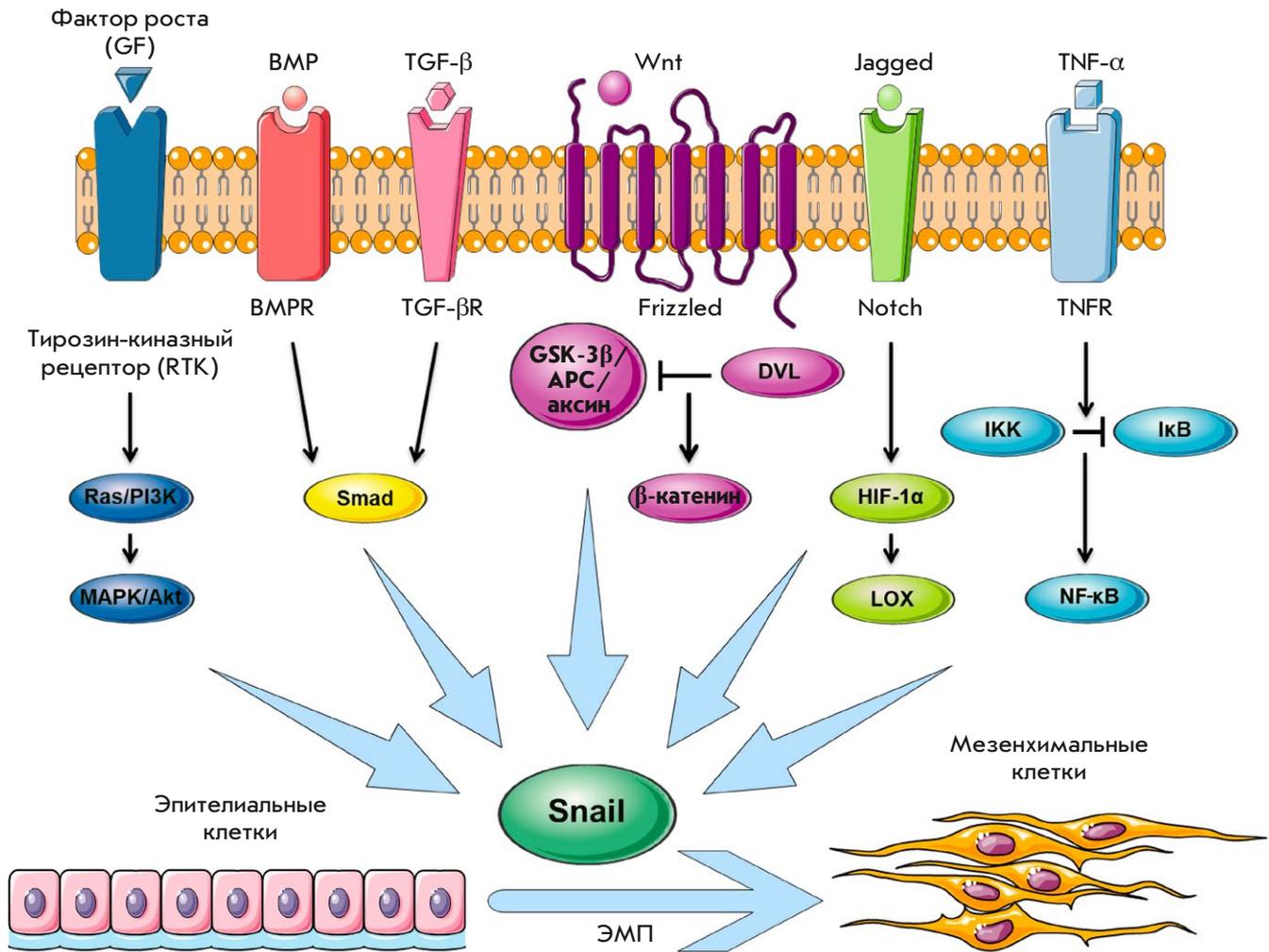


Рис. 3. Механизмы Snail-индуцированного ЭМП

активации цитокином TNF- α , связывается с промотором *SNAIL1*; активация транскрипции этого гена индуцирует ЭМП [25]. Экспрессия *SNAIL1* может увеличиваться и через сигнальный путь Akt: протеинкиназа Akt1 фосфорилирует IKK α , что приводит к протеолитической деградации ингибиторной субъединицы I κ B, высвобождению димеров NF- κ B, их транслокации в ядро и трансактивации *SNAIL1* [70]. Показано, что одновременное подавление Snail и NF- κ B повышает чувствительность клеток РМЖ к антиэстрогенам [71]. Одновременное воздействие на эти два фактора транскрипции может представлять интерес для разработки подходов к противоопухолевой терапии.

При активации сигнального пути Wnt наблюдается ингибирование фосфорилирования β -катенина и Snail посредством GSK-3 β , что приводит к накоплению β -катенина и Snail в ядре. β -катенин, действующий как фактор транскрипции во взаимодействии

с TCF/LEF, необходим для индукции ЭМП в эпителиоцитах. Синергический эффект Snail и β -катенина позволяет опухолевым клеткам выживать при инвазии и метастазировании [72].

Свою роль в ЭМП играет также белок MDM2. Повышенная экспрессия MDM2 в линии клеток MCF7 РМЖ приводит к изменению их морфологии с эпителиальной на мезенхимальную. Нокдаун MDM2 в клетках MDA-MB-231, напротив, изменяет морфологию клеток с мезенхимальной на эпителиальную (МЭП). Кроме того, повышенная экспрессия MDM2 увеличивает экспрессию N-кадгерина и виментина, а также снижает экспрессию E-кадгерина на уровне мРНК и белка. Понижение экспрессии MDM2 уменьшает экспрессию N-кадгерина и виментина и увеличивает экспрессию E-кадгерина. MDM2 увеличивает уровень как мРНК, так и белка Snail путем активации сигнального пути TGF- β -SMAD. Показано, что нокдаун *SNAIL1* в клетках, вступивших

в индуцированный MDM2 ЭМП, приводит к возвращению этих клеток к исходному эпителиальному фенотипу. Таким образом, MDM2, как и Snail, можно рассматривать в качестве терапевтической мишени при метастатическом РМЖ [73].

Важно, что ключевые транскрипционные факторы, опосредующие ЭМП, могут влиять на экспрессию друг друга. Нами показано, что нокдаун генов *TWIST1* и *ZEB1* малыми интерферирующими РНК приводит к снижению уровня белка Slug, однако обратный эффект при этом не наблюдался [59].

ГИПОКСИЯ И ЭМП

Одним из факторов регуляции ЭМП является гипоксия. Увеличение массы опухоли по мере ее роста приводит к дефициту кислорода и питательных веществ в ней. Этот «голод», с одной стороны, тормозит пролиферацию клеток, с другой – индуцирует в них «адаптационные» процессы, в частности, ЭМП, который позволяет опухолевым клеткам мигрировать к кровеносным сосудам. В адаптации клеток к гипоксии участвуют такие индуцируемые гипоксией белки, как транскрипционный фактор HIF-1 – гетеродимер, состоящий из субъединиц HIF-1 α и HIF-1 β [74, 75]. В условиях нормоксии HIF-1 α гидроксимируется пролилгидроксилазой, что обуславливает его связывание с белком Хиппеля–Линдау (VHL) – маркером убиквитинирования. Взаимодействие VHL с HIF-1 α приводит к деградации HIF-1 α в протеасоме. При недостатке кислорода активность пролилгидроксилазы снижается, и HIF-1 α не подвергается быстрой деградации, поскольку отсутствие гидроксимированных остатков пролина стабилизирует HIF-1 α [76]. HIF-1 α накапливается в клетке и димеризуется с HIF-1 β , образуя активный транскрипционный фактор, который транслоцируется в ядро, связывается там с участками HRE (hypoxia responsive element) на ДНК и активирует транскрипцию генов-мишеней.

Регуляция ЭМП при гипоксии обеспечивается, главным образом, факторами HIF-1 и Snail/Slug. Индукция ЭМП в условиях гипоксии показана на различных линиях опухолевых клеток [77, 78]. Гипоксия снижает экспрессию E-кадгерина, действуя через HIF-1 α -опосредованную экспрессию *SNAIL1*. Кроме того, HIF-1 α индуцирует экспрессию *LOX*, что приводит к стабилизации Snail [79].

В ответ на гипоксию в опухолевых клетках повышается уровень белка LOX, а подавление экспрессии/активности *LOX* предотвращает развитие метастазов. Высокий уровень LOX считается фактором клинически неблагоприятного прогноза, ассоциированным с метастазированием РМЖ и опухолей головы и шеи [80].

Yang и соавт. показано, что HIF-1 α регулирует активацию ЭМП, повышая уровень Snail в стволовых клетках рака желудка. Экспрессия HIF-1 α в этих клетках значительно возрастает в условиях гипоксии. С увеличением HIF-1 α повышается экспрессия Snail, виментина и N-кадгерина, а также снижается уровень E-кадгерина, что указывает на инициацию ЭМП. При гипоксии значительно увеличивается возможность миграции и инвазии стволовых клеток рака желудка [81].

Мы изучали взаимосвязь β -катенин- и Snail-зависимых путей в клетках РМЖ при гипоксии. И обнаружили Snail-зависимую активацию β -катенина. Активированный β -катенин регулирует экспрессию генов ответа на гипоксию и поддерживает устойчивость клеток РМЖ к пониженному парциальному давлению кислорода. Координированная активация системы белков Snail/ β -катенин/HIF-1 α может рассматриваться как важный фактор, определяющий устойчивость опухоли к гипоксии [82].

Нами показано, что клеточная линия HBL-100 РМЖ с нокдауном Snail более чувствительна к гипоксии, при которой наблюдается блок репликации и уменьшение доли митотических клеток. Кроме того, на чувствительность клеток РМЖ к гипоксии прямо влияет плотность культуры [83].

Таким образом, в результате ответа на гипоксию клетки приобретают мезенхимальный фенотип через ЭМП, индуцированный HIF-1,2 α и Snail/Slug. Эти фенотипические изменения могут регулироваться различными эпигенетическими факторами [76].

На рис. 4 показана регуляция многочисленных процессов, опосредованных Snail.

ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА Snail В ОПУХОЛЯХ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР

Snail и Slug абберрантно экспрессируются во многих опухолях, а также в опухоль-ассоциированных фибробластах и в макрофагах, заселяющих поврежденные ткани [84–86]. Многочисленные исследования показывают, что в прогрессии опухоли эти белки играют разную роль.

Экспрессия как *SNAIL1*, так и *SNAIL2* в опухолевых клетках может характеризовать степень злокачественности и служить прогностическим маркером заболевания. Распространение открытых баз с результатами секвенирования позволяет использовать различные биоинформатические инструменты для предварительной оценки прогноза заболевания. Подобный анализ проводят на начальном этапе поиска и валидации новых маркеров, а также клинически значимых критериев. Одна из таких баз – KM-plotter – содержит профили экспрессии

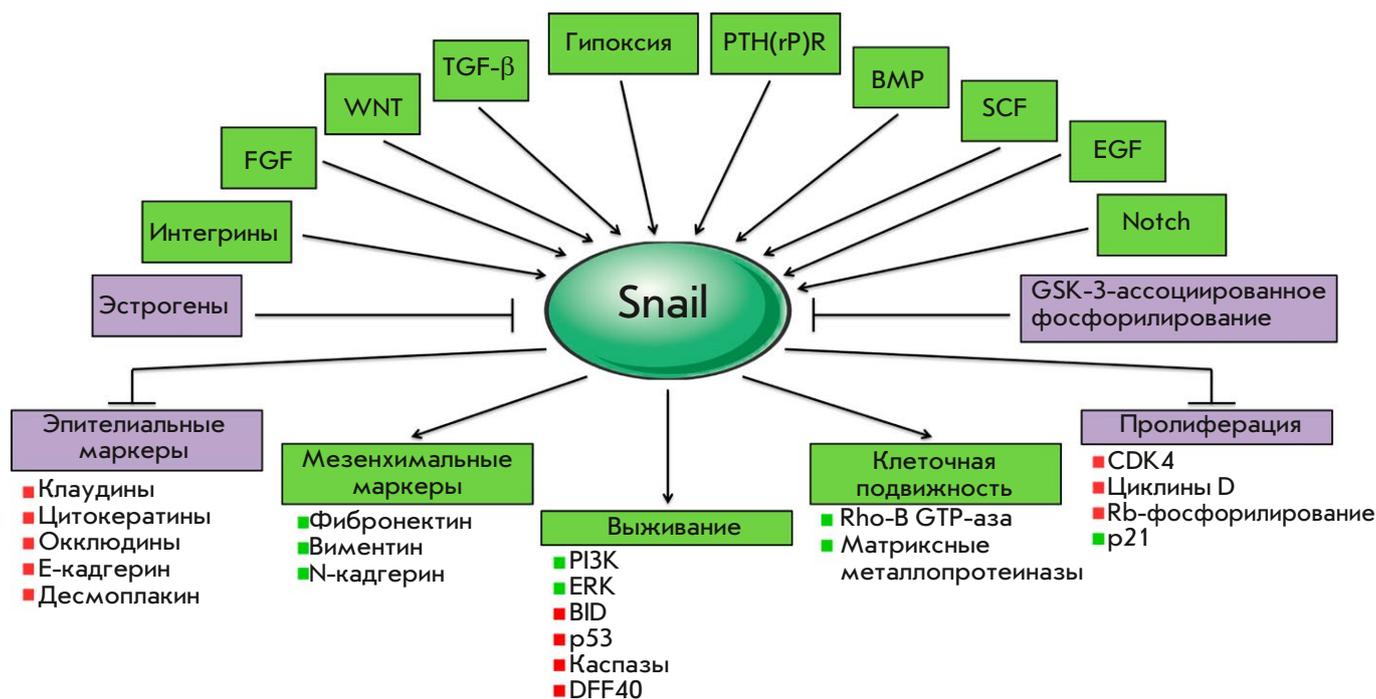


Рис. 4. Регуляция и основные мишени транскрипционного фактора Snail

генов из баз GEO, EGA и TCGA [87]. В KM-plotter можно оценить влияние экспрессии генов на общую выживаемость больных методом Каплана–Мейера [88]. Всего доступен анализ 54000 генов в новообразованиях 21 типа. Совокупные данные по экспрессии *SNAI1* и *SNAI2* в опухолях каждого типа представлены в таблице. В анализ включены данные по экспрессии этих генов в 19 типах новообразований, и для четырех из них не найдено статистически значимых отличий (хотя бы по одному из показателей) в общей выживаемости. Показано статистически значимое влияние экспрессии *SNAI1* на медиану общей выживаемости при 12 типах новообразований. Наибольшее отличие медианы общей выживаемости обнаружено в случае плоскоклеточного рака шейки матки – медиана выживаемости в группе с низкой экспрессией *SNAI1* была в 2.4 раза выше, чем в группе с высокой экспрессией этого гена. Эти данные согласуются с результатами, представленными в недавней публикации Huilun Yang и соавт. [89], которые доказывают взаимосвязь *SNAI1* и *TWIST1* с активным метастазированием рака шейки матки. Кроме того, эти данные подтверждены с помощью иммуногистохимического анализа [90] 154 образцов опухолей шейки матки. Наименьшее (значимое) отличие в общей выживаемости в зависимости от уровня *SNAI1* выявлено для аденокарциномы желудка и прямой кишки. Интересно, что экспрессия *SNAI2* не влияет на показатели общей выживаемости при аденокар-

циноме прямой кишки. На ограниченность использования Snail в качестве отдельного (независимого) прогностического маркера рака прямой кишки указывают результаты [91], где маркеры ЭМП предлагают комбинировать с маркерами стволовых клеток, чтобы повысить прогностическую значимость каждого из показателей в отдельности. Схожие закономерности получены при изучении взаимосвязи экспрессии *SNAI2* с общей выживаемостью при 10 типах опухолей. В большинстве типов опухолей изменение экспрессии *SNAI2* имеет такую же тенденцию, как и у *SNAI1*, – высокая экспрессия маркера считается фактором неблагоприятного прогноза. Исключение из этого правила представляет рак тела матки: высокая экспрессия *SNAI2* при этом новообразовании соответствует более продолжительной общей выживаемости. Одним из объяснений такого наблюдения может быть низкая активность Slug в клетках рака тела матки. Так, ядерная локализация Slug выявлена лишь в 3.7% опухолевых образцов, т.е. клиническое значение этого показателя весьма ограничено [92]. По другим данным, в 25% случаев рака тела матки выявлена высокая экспрессия Slug, этот показатель связан с низкой выживаемостью, следовательно, его можно считать фактором неблагоприятного прогноза [93]. Уточнить прогностическую роль Slug (или доказать ее отсутствие) при раке тела матки еще предстоит.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в общей выживаемости больных РМЖ

Экспрессия *SNAI1* и *SNAI2* и общая выживаемость больных онкологическими заболеваниями: анализ данных, представленных в базе KM-plotter

Опухоль	Показатель			
	<i>SNAI1</i> *		<i>SNAI2</i> *	
	Общая выживаемость (медиана)	Статистическая значимость	Общая выживаемость (медиана)	Статистическая значимость
Рак мочевого пузыря	Низкая экспрессия (эксп.) = 42.33 мес., высокая эксп. = 28.63 мес.	$P = 0.0264, q > 0.5$	Низкая экспрессия (эксп.) = 47.33 мес., высокая эксп. = 20.77 мес.	$P = 0.0008, q = 0.2$
Плоскоклеточный рак шейки матки	Низкая эксп. = 68.4 мес., высокая эксп. = 27.9 мес.	$P = 0.027, q > 0.5$	Разница статистически незначима	
Аденокарцинома пищевода	Низкая эксп. = 46.83 мес., высокая эксп. = 20.33 мес.	$P = 0.0449, q > 0.5$	Разница статистически незначима	
Плоскоклеточный рак головы и шеи	Низкая эксп. = 58.73 мес., высокая эксп. = 46.6 мес.	$P = 0.0398, q > 0.5$	Низкая эксп. = 58.73 мес., высокая эксп. = 37.77 мес.	$P = 0.0174, q > 0.5$
Светлоклеточный рак почки	Низкая эксп. = 73 мес., высокая эксп. = 37.03 мес.	$P = 0.0058, q > 0.5$	Низкая эксп. = 52.8 мес., высокая эксп. = 37.03 мес.	$P = 0.0323, q > 0.5$
Папиллярный почечно-клеточный рак почки	Низкая эксп. = 89.47 мес., высокая эксп. = 43.53 мес.	$P = 8.2e-5, q = 0.02$	Низкая эксп. = 86.97 мес., высокая эксп. = 43.8 мес.	$P = 0.0014, q > 0.2$
Аденокарцинома легкого	Низкая эксп. = 50.93 мес., высокая эксп. = 40.3 мес.	$P = 0.0124, q > 0.5$	Низкая эксп. = 54.4 мес., высокая эксп. = 35.77 мес.	$P = 0.0014, q > 0.5$
Плоскоклеточный рак легкого	Низкая эксп. = 72.33 мес., высокая эксп. = 35.83 мес.	$P = 0.0002, q = 0.05$	Разница статистически незначима	
Рак яичника	Низкая эксп. = 49.97 мес., высокая эксп. = 38.97 мес.	$P = 0.0089, q > 0.5$	Низкая эксп. = 46.13 мес., высокая эксп. = 38.7 мес.	$P = 0.0192, q > 0.5$
Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы	Разница статистически незначима		Низкая эксп. = 37.67 мес., высокая эксп. = 18.93 мес.	$P = 0.0006, q = 0.2$
Аденокарцинома прямой кишки	Низкая эксп. = 43.8 мес., высокая эксп. = 41.93 мес.	$P = 0.0384, q > 0.5$	Разница статистически незначима	
Саркома	Разница статистически незначима		Низкая эксп. = 86.63 мес., высокая эксп. = 48.87 мес.	$P = 0.001, q = 0.2$
Аденокарцинома желудка	Низкая эксп. = 43.8 мес., высокая эксп. = 41.93 мес.	$P = 0.0384, q > 0.5$	Низкая эксп. = 46.9 мес., высокая эксп. = 20.23 мес.	$P = 0.0013, q = 0.2$
Рак щитовидной железы	Низкая эксп. = не достигнута, высокая эксп. = не достигнута	$P = 3.3-6, q = 0.01$	Разница статистически незначима	
Рак тела матки	Низкая эксп. = 114.1 мес., высокая эксп. = 51.6 мес.	$P = 0.0614, q = 0.01$	Низкая эксп. = 36.87 мес., высокая эксп. = 78.4 мес.	$P = 0.0113, q \geq 0.01$

*При плоскоклеточном раке пищевода, раке печени, молочной железы и эндометриальном раке тела матки различия в экспрессии *SNAI1* и *SNAI2* статистически незначимы.

в группах с различным уровнем *SNAI1* и *SNAI2* (база KM-plotter), в ряде работ показано важное клиническое значение маркеров ЭМП, в частности Snail, при этом заболевании. В клетках РМЖ наблюдается высокая экспрессия Notch (74%), Slug (36%), Snail (62%), N-кадгерина (77%), в то время как экспрессия E-кадгерина повышена примерно в 20% случаев [68]. Анализ 157 образцов РМЖ выявил статистически значимую корреляцию между экспрессией Snail и Slug и их коактиватора – фактора NF- κ B [94]. По данным Cao и соавт., высокая экспрессия Snail и низкий уровень E-кадгерина коррелируют с количеством метастазов РМЖ в лимфатических узлах. Кроме того, высокий уровень Snail в значительной

степени связан с низкой экспрессией E-кадгерина, а повышенная экспрессия Slug – с увеличением N-кадгерина у пациентов с РМЖ [68].

В опухолевых клетках, имеющих морфологические признаки ЭМП (способность к миграции и инвазии), уровень Snail, Slug, ZEB1 выше, чем в клетках без признаков ЭМП [95]. Нокдаун генов *SNAI1* и *SNAI2* приводит к возвращению эпителиальной морфологии и существенному снижению количества клеток, мигрирующих в камере Бойдена. Feng и соавт. показали, что уровни Snail, E-кадгерина, Slug и Twist, но не N-кадгерина, в озлокачествленных эпителиальных клетках выше, чем в клетках доброкачественных новообразований [96].

Низкий уровень экспрессии E-кадгерина и высокий уровень N-кадгерина характерны для метастазов рака желудка и для недифференцированных опухолевых клеток, что коррелирует с плохим прогнозом. Высокая экспрессия Snail в первичной опухоли и низкая в метастазах коррелирует с дальнейшим увеличением метастазирования и негативным прогнозом [97].

Высокая экспрессия Snail, но не Slug, и низкая экспрессия E-кадгерина связаны с худшей выживаемостью при раке мочевого пузыря [98]. При раке шейки матки увеличение Snail и снижение E-кадгерина являются негативными прогностическими факторами. По последним данным экспрессия Snail является более значимым фактором прогноза этого заболевания, чем экспрессия других регуляторов ЭМП (Slug, ZEB1 и Twist) [99].

Сверхэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста Her2/Neu стабилизирует Snail, способствуя лекарственной устойчивости рака желудка [100] и РМЖ [101]. Используя индуцибельную модель РМЖ с экспрессией Her2/Neu, Moody и соавт. обнаружили, что частота рецидивирования опухоли коррелирует с высоким уровнем Snail [102]. С повышением экспрессии Snail и Twist ассоциирован неблагоприятный прогноз эстрогенположительных форм РМЖ [103].

Таким образом, экспрессия маркеров ЭМП, в частности белков семейства Snail, связана со степенью злокачественности и, в целом, с прогрессией заболевания. Правомерно полагать, что исследованные маркеры ЭМП в ряде случаев могут быть прогностически значимыми [96]. Однако для внедрения в клиническую практику нужно выбрать методы анализа, валидировать их и доказать экономическую целесообразность использования новых маркеров.

БЕЛКИ СЕМЕЙСТВА Snail И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ХИМИОТЕРАПИИ

Белки-регуляторы ЭМП могут определять не только способность опухолевых клеток к метастазированию и инвазии, но и их устойчивость к генотоксическим и таргетным противоопухолевым препаратам. Механизмы такой резистентности опосредуются антиапоптотическим действием, снижением пролиферации и индукцией множественной лекарственной устойчивости. Роль Slug и Snail в формировании устойчивости к химио- и лучевой терапии показана в ряде исследований [104].

Так, уровень белка Snail повышен в опухолях и линиях клеток, устойчивых к цисплатину [105]. Кроме этого, Snail вызывает устойчивость к гемцитабину в моделях рака поджелудочной железы [106] и РМЖ [107], к этопозиду – в модели мелкоклеточного рака легкого [108].

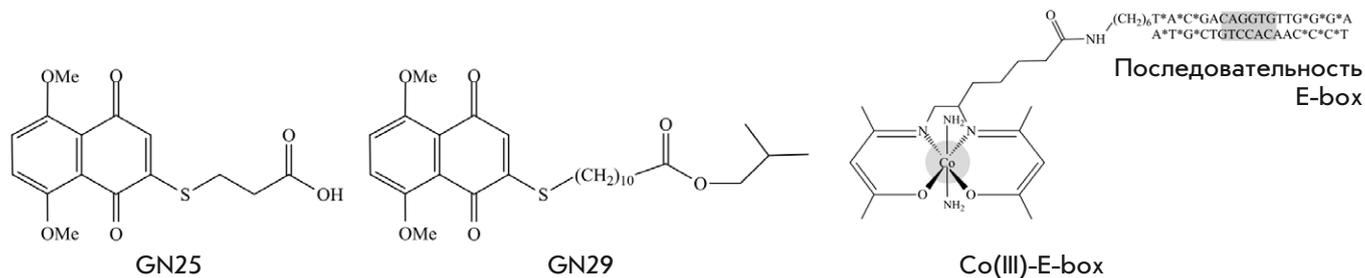
Haslehurst и соавт. показано, что в линии клеток рака яичника A2780, устойчивой к цисплатину, повышена экспрессия генов *SNAI1*, *SNAI2*, *TWIST* и *ZEB2*. Резистентные к цисплатину клетки имели мезенхимальный фенотип, межклеточные контакты отсутствовали, в то время как чувствительные клетки сохраняли эпителиальную морфологию. При нокадауне генов ключевых регуляторов ЭМП – Snail и Slug – клетки возвращались к исходному эпителиальному фенотипу [42].

Стабильность Snail при действии цисплатина обусловлена деубиквитинированием Snail белком USP1, который индуцируется при повреждении ДНК и стабилизирует ряд репарационных и антиапоптотических белков [109]. Сходным образом Snail стабилизируется деубиквитиназой USP27х, индуцируемой TGF-β, в модели устойчивости к цисплатину [110]. Репарационные ферменты PARP-1 и PARP-3 являются еще одним механизмом взаимосвязи повреждения ДНК и экспрессии Snail в ответ на химиотерапию. PARP-1 контролирует экспрессию Snail на уровне транскрипции в клетках, подвергшихся воздействию доксорубина, а АВТ-888, ингибитор PARP-1, способен усиливать ответ клеток РМЖ (линия MDA-MB-231) на доксорубин. Ингибирование PARP-1 может повысить чувствительность опухолевых клеток *in vivo*, снижая экспрессию Snail [111]. Сходным образом истощение PARP-3 ингибирует TGF-β-зависимый ЭМП клеток РМЖ, предотвращая связывание Snail с E-кадгерином и повышая чувствительность к химиопрепаратам [112].

Факторы транскрипции семейства Snail также опосредуют резистентность клеток к отдельным таргетным препаратам. Экспрессия Slug повышена в модели рака легкого, устойчивой к ингибитору EGFR gefitinibu, и в биоптатах пациентов, получавших ингибиторы EGFR. В этой модели Slug репрессировал каспазу-9 и проапоптотический белок Vim, а подавление Slug повышало чувствительность клеток к ингибиторам EGFR [113]. Snail определяет устойчивость клеток трижды негативного РМЖ к рапамицину и эверолимусу – ингибиторам протеинкиназы mTOR. В этой модели ингибитор гистондеацетилаз траметиниб подавлял Snail-индуцированный ЭМП [102].

Роль Snail и Slug в лекарственной устойчивости опухолевых клеток связана с репрессией генов проапоптотических белков PUMA, ATM, PTEN, p53, BID, каспазы-6 и дерепрессией генов белков, связанных с фенотипом стволовости [52, 55, 57]. Помимо антиапоптотического действия Snail также повышает экспрессию ABC-транспортеров – важнейший механизм множественной лекарственной устойчивости [114].

ПРЯМОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ Snail



ОПОСРЕДОВАННОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ Snail

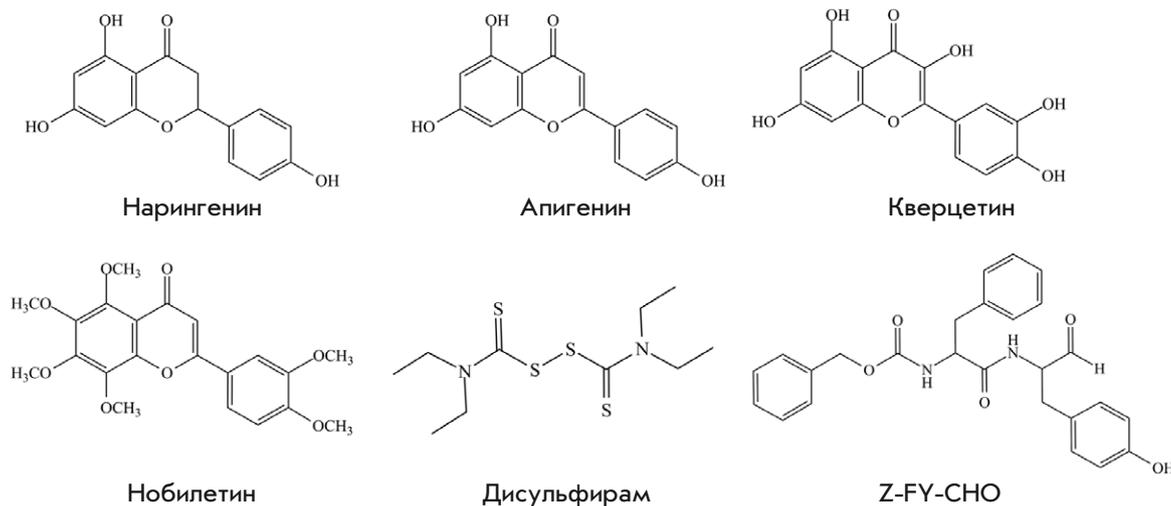


Рис. 5. Фармакологические ингибиторы функций Snail

Snail может регулировать иммунные реакции. Так, TGF- β индуцирует Snail в макрофагах, мигрирующих в очаг воспаления и в рану [81]. Опухоли с высоким уровнем экспрессии Snail содержат мало инфильтрирующих CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов и повышенное количество проопухолевых макрофагов M2 [115]. Snail также индуцирует иммуносупрессию и иммунорезистентность через цитокин TSP1 и активируемые TGF- β регуляторные Т-клетки, снижающие экспрессию стимулирующих молекул в дендритных клетках, что подавляет цитотоксические Т-лимфоциты [116].

Опухолевые стволовые клетки (ОСК) – небольшая популяция клеток, для которых характерны экспрессия маркеров стволовости и плюрипотентность. Считают, что ОСК – источник гетерогенности опухоли. В частности, клональность опухоли, поддерживаемая популяцией ОСК, является фактором химио- и радиорезистентности. Получены свидетельства в пользу того, что ОСК имеют повышенный метастатический потенциал, но механизмы этого процесса изучены недостаточно [117–119]. Показано,

что регулятор стволовости SOX2, индуцируемый фактором роста эндотелия сосудов (VEGF-A), запускает ЭМП и метастазирование. В линиях РМЖ и клетках нативных опухолей VEGF-A активирует экспрессию SOX2, что приводит к индукции *SNAI2* через miR-452, запуску ЭМП, увеличению инвазии и метастазированию. Таким образом, VEGF-A стимулирует SOX2- и Slug-зависимую инвазию [120]. Следовательно, сверхэкспрессия транскрипционного фактора ЭМП Slug повышает миграционную активность ОСК [96].

В результате активации сигнального пути SCF/c-Kit происходит увеличение уровня Slug, что обуславливает устойчивость клеток рака яичника к радиотерапии и способствует выживанию ОСК [57]. Кроме того, SCF/c-Kit/Slug опосредует лекарственную устойчивость клеток мезотелиомы человека. Нокдаун c-Kit/*KIT* или *SNAI2* увеличивает чувствительность клеток мезотелиомы к химиотерапевтическим агентам доксорубицину, паклитакселу и винкрестину. Трансфекция c-Kit/*KIT* в клетки мезотелиомы в присутствии SCF усиливает активность

Slug и повышает устойчивость к этим препаратам. Клетки мезотелиомы с высоким уровнем Slug устойчивы к лекарственной терапии [121].

Таким образом, белки семейства Snail могут принимать непосредственное участие в развитии резистентности к терапии и подавлении противоопухолевого иммунитета. Эти свойства Snail, наряду с участием в ЭМП, указывают на необходимость фармакологического ингибирования этих белков.

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ИНГИБИРОВАНИЯ Snail

Сигнальные пути с участием белков семейства Snail представляют интерес для поиска новых подходов в химиотерапии. Прямое фармакологическое ингибирование затруднено сложностью выбора функционального домена белка в качестве мишени. Тем не менее отдельные попытки успешно реализованы (рис. 5).

В качестве мишени Vistain и соавт. [122] предложили E-box – последовательность, с которой связывается Snail. Синтезирован комплекс Co(III), конъюгированный с гексануклеотидом CAGGTG. Проникая в клетку, комплекс Co(III)-E-box связывает Snail и препятствует его взаимодействию с ДНК. Созданные конструкции значительно понижали инвазивный потенциал опухолевых клеток. Таким образом, авторы надеются на высокую эффективность данного соединения в качестве терапевтического ингибитора прогрессирования опухоли и метастазирования РМЖ.

Проведен поиск химического ингибитора Snail [123]. В качестве мишени выбран комплекс Snail с p53. Была синтезирована серия соединений и найдены два лидерных (GN25 и GN29), которые увеличивали экспрессию p53 и разобщали его со Snail. Соединения GN25 и GN29 показали селективность для клеток с мутацией K-Ras и низкую токсичность для неопухолевых клеток. Однако влияние этих соединений на опухолевые клетки неоднозначно, а механизм их действия изучен недостаточно, поэтому еще рано говорить о клинических испытаниях этих веществ.

Описан ряд соединений, которые влияют на экспрессию Snail, но при этом не являются его прямыми ингибиторами. Дисульфирам (DSF), использующийся в терапии алкогольной зависимости, ингибирует NF- κ B. DSF ингибирует TGF- β -индуцированный ЭМП в клетках РМЖ, миграцию и инвазию, а также рост опухолевых трансплантатов. DSF подавляет сигнальный путь ERK/NF- κ B/Snail, приводя к МЭП [124]. На данный момент DSF проходит фазу 2 клинических испытаний для лечения пациентов со стадией 4 РМЖ в Чехии. Обнаружено, что Z-FY-CHO – се-

лективный ингибитор катепсина L, протеазы компонентов ВКМ – снижает экспрессию Snail и запускает МЭП в клетках рака предстательной железы с мезенхимальным фенотипом [125].

Способностью инициировать МЭП обладают фитоэстрогены, которые модулируют передачу сигналов посредством Snail и Twist1. Флавонон нарингенин понижал инвазивность клеток рака предстательной железы, блокируя Snail и Twist1 [126]. Схожая активность описана для нобилетина – флавоноида из цитрусовых растений. Это соединение влияет на сигнальные пути TGF- β , ZEB, Slug и Snail, оно способно подавлять инвазию и миграцию опухолевых клеток [127]. Интерес исследователей к потенциальным ингибиторам ЭМП природного происхождения подкреплен относительно низкой токсичностью этих соединений для неопухолевых тканей, а также антиканцерогенными свойствами [128–130]. Действительно, флавонон апигенин проявляет антипролиферативное действие на клетках РМЖ с мезенхимальными характеристиками [131]. Описано подавление экспрессии Snail, ЭМП и метастазирования клеток этим фитоэстрогеном [132–134]. Антиметастатическим эффектом обладает также флавоноид кверцетин [135]. Обработка клеток рака легкого кверцетином приводила к снижению их инвазивной и миграционной активности. Кверцетин влиял на сигнальный путь Akt-Snail, поддерживающий выживаемость клеток и способность к метастазированию. Кверцетин проходит ряд клинических испытаний в качестве средства для лечения пациентов с раком предстательной железы (фаза 2), легкого (фаза не указана) и почки (фаза 2). Для предотвращения ЭМП актуальным представляется создание соединений, инактивирующих белки семейства Snail и предотвращающих трансактивацию их генов-мишеней.

Способность перечисленных соединений ингибировать функции и активность Snail вселяет надежду, что эти вещества после более детального и тщательного изучения механизмов их действия будут участвовать в клинических испытаниях в качестве средств для лечения прогрессирующих и метастазирующих опухолей.

В настоящее время перед исследователями стоит задача модифицировать соединения, найти наилучший способ их доставки, а также разработать методы терапии совместно с другими цитотоксическими препаратами [136].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Белки семейства Snail – ключевые регуляторы ЭМП – модулируют множество процессов в онтогенезе и онкобиологии. Подробное изучение ЭМП

в опухолевых клетках определило важную роль этого процесса в инвазии и метастазировании. Транскрипционные факторы Snail являются специфическими «переключателями» эпителиального, более благоприятного фенотипа клеток, на агрессивный прометастатический. Именно поэтому молекулярные события, опосредованные этими белками, представляют интерес как мишени терапии, в частности, резистентных метастатических форм опухолей. Разработка фармакологических подходов к ингибированию Snail только начинается. Тем не менее охарактеризованы химические классы синтетических и природных соединений, воздействующих на транскрипционную активность, экспрессию Snail и иницирующих МЭП. Дальнейшее исследование ЭМП и его регуляторов перспективно для персонализированной терапии опухолей. ●

Авторы выражают благодарность А.А. Штилю за обсуждение работы и Е.А. Варламовой за помощь в оформлении рукописи.

Иллюстрации созданы с использованием шаблонов Servier Medical Art (лицензия Creative Commons Attribution 3.0 Unported); <https://smart.servier.com>.

При написании обзора использованы данные, находящиеся в открытом доступе (<https://clinicaltrials.gov/>; <https://www.uniprot.org/>; <https://kmpplot.com/analysis/>).

Работа поддержана грантом Минобрнауки Российской Федерации (соглашение № 14.W03.31.0020 с Институтом биологии гена РАН).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Heerboth S., Housman G., Leary M., Longacre M., Byler S., Lapinska K., Willbanks A., Sarkar S. // *Clin. Transl. Med.* 2015. V. 4. P. 1–13.
- Slatum G., Rosenblatt J. // *Cancer.* 2014. V. 14. № 7. P. 495–501.
- Hay E. // *Dev. Dyn.* 2005. V. 233. № 3. P. 706–720.
- Wang Y., Shi J., Chai K., Ying X., Zhou B. // *Curr. Cancer Drug Targets.* 2013. V. 13. № 9. P. 963–972.
- Murtuza A., Bulbul A., Shen J., Keshavarzian P., Woodward B., Lopez-Diaz F., Lippman S., Husain H. // *Cancer Res.* 2019. V. 79. № 4. P. 689–698.
- Vasiliou S., Diamandis E. // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2019. V. 56. № 3. P. 200–223.
- Aubry A., Galiacy S., Allouche M. // *Cancers.* 2019. V. 11. № 3. P. 275.
- Ukrainskaya V., Stepanov A., Glagoleva I., Knorre V., Belogurov A., Gabibov A. // *Acta Naturae.* 2017. V. 9. № 3. P. 55–63.
- Gonzalez D., Medici D. // *Sci. Signal.* 2014. V. 7. № 344. P. re8.
- Peinado H., Olmeda D., Cano A. // *Nat. Rev. Cancer.* 2007. V. 7. № 6. P. 415–428.
- Stankic M., Pavlovic S., Chin Y., Brogi E., Padua D., Norton L., Massagué J., Benezra R. // *Cell Rep.* 2013. V. 5. № 5. P. 1228–1242.
- Kim N.H., Kim H.S., Li X.Y., Lee I., Choi H.S., Kang S.E., Cha S.Y., Ryu J.K., Yoon D., Fearon E.R., et al. // *Cell Biol.* 2011. V. 195. № 3. P. 417–433.
- Siemens H., Jackstadt R., Hunten S., Kaller M., Menssen A., Gotz U., Hermeking H. // *Cell Cycle.* 2011. V. 10. № 24. P. 4256–4271.
- Murray S., Gridley T. // *Cell Cycle.* 2006. V. 5. № 22. P. 2566–2570.
- Haensel D., Dai X. // *Dev. Dyn. Off. Publ. Am. Assoc. Anat.* 2018. V. 247. № 3. P. 473–480.
- Nieto M. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002. V. 3. № 3. P. 155–166.
- Nishioka R., Itoh S., Gui T., Gai Z., Oikawa K., Kawai M., Tani M., Yamaue H., Muragaki Y. // *Exp. Mol. Pathol.* 2010. V. 89. № 2. P. 149–157.
- Veltmaat J., Orelia C., Ward-Van Oostwaard D., van Rooijen M., Mummery C., Defize L.H. // *Int. J. Dev. Biol.* 2000. V. 44. № 3. P. 297–307.
- Georgakopoulos-Soares I., Chartoumpakis D., Kyriazopoulou V., Zaravinos A. // *Front. Oncol.* 2020. V. 10. P. 499.
- Pastushenko I., Blanpain C. // *Trends Cell Biol.* 2019. V. 29. № 3. P. 212–226.
- Katoh M., Katoh M. // *Int. J. Mol. Med.* 2003. V. 11. № 3. P. 383–388.
- Phillips S., Kuperwasser C. // *Cell Adhes. Migr.* 2014. V. 8. № 6. P. 578–587.
- Molina-Ortiz P., Villarejo A., MacPherson M., Santos V., Montes A., Souchelnytskyi S., Portillo F., Cano A. // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 5. P. e36132.
- Knorre D., Kudryashova N., Godovikova T. // *Acta Naturae.* 2009. V. 1. № 3. P. 29–51.
- Wu Y., Deng J., Rychahou P., Qiu S., Evers B., Zhou B. // *Cancer Cell.* 2009. V. 15. № 5. P. 416–428.
- Zhou B., Deng J., Xia W., Xu J., Li Y., Gunduz M., Hung M. // *Nat. Cell Biol.* 2004. V. 6. № 10. P. 931–940.
- Liu T., Yu J., Deng M., Yin Y., Zhang H., Luo K., Qin B., Li Y., Wu C., Ren T., et al. // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. № 1. P. 13923.
- Zhang K., Rodriguez-Aznar E., Yabuta N., Owen R., Mingot J., Nojima H., Nieto M., Longmore G. // *EMBO J.* 2012. V. 31. № 1. P. 29–43.
- Chang R., Zhang P., You J. // *Open Life Sci.* 2016. V. 11. № 1. P. 237–243.
- Lee J., Jung S., Yang K., Bae E., Ahn S., Park J., Seo D., Kim M., Ha J., Lee J., et al. // *Nat. Cell Biol.* 2017. V. 19. № 10. P. 1260–1273.
- Carver E., Jiang R., Lan Y., Oram K., Gridley T. // *Mol. Cell Biol.* 2001. V. 21. № 23. P. 8184–8188.
- Jiang R., Lan Y., Norton C., Sundberg J., Gridley T. // *Dev. Biol.* 1998. V. 198. № 2. P. 277–285.
- Chen Y., Gridley T. // *Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* 2013. V. 28. № 6. P. 1412–1421.
- Dale J., Malapert P., Chal J., Vilhais-Neto G., Maroto M., Johnson T., Jayasinghe S., Trainor P., Herrmann B., Pourquie O. // *Dev. Cell.* 2006. V. 10. № 3. P. 355–366.
- Arnoux V., Nassour M., L’Helgoualc’h A., Hipskind R., Savagner P. // *Mol. Biol. Cell.* 2008. V. 19. № 11. P. 4738–4749.

36. Hudson L., Newkirk K., Chandler H., Choi C., Fossey S., Parent A., Kusewitt D. // *J. Dermatol. Sci.* 2009. V. 56. № 1. P. 19–26.
37. Beyes S., Andrieux G., Schrempp M., Aicher D., Wenzel J., Antón-García V., Boerries M., Hecht A. // *Oncogene*. 2019. V. 38. P. 6647–6661.
38. Maturi V., Morén A., Enroth S., Heldin C.-H., Moustakas A. // *Mol. Oncol.* 2018. V. 12. № 7. P. 1153–1174.
39. Strouhalova K., Přečková M., Gandalovičová A., Brábek J., Gregor M., Rosel D. // *Cancers*. 2020. V. 12. № 1. P. 184. doi: 10.3390/cancers12010184
40. Wang Y., Zhao X., Shuai Z., Li C., Bai Q., Yu X., Wen Q. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. V. 8. № 5. P. 7388–7393.
41. Wu W., You R., Cheng C., Lee M., Lin T., Hu C. // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 17753.
42. Haslehurst A.M. The role of the epithelial-mesenchymal transition in aggressive tumour phenotypes. Dissertation. Queen's University. Kingston, Ontario, Canada, 2014.
43. LaBonne C., Bronner-Fraser M. // *Dev. Biol.* 2000. V. 221. № 1. P. 195–205.
44. Batlle E., Sancho E., Francí C., Domínguez D., Monfar M., Baulida J., García De Herreros A. // *Nat. Cell. Biol.* 2000. V. 2. № 2. P. 84–89.
45. Shields M.A., Krantz S.B., Bentrem D.J., Dangi-Garimella S., Munshi H.G. // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. № 9. P. 6218–6229.
46. Shields M.A., Dangi-Garimella S., Krantz S.B., Bentrem D.J., Munshi H.G. // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 12. P. 10495–10504.
47. del Barrio M.G., Nieto M.A. // *Dev. Camb. Engl.* 2002. V. 129. № 7. P. 1583–1593.
48. Fan M., Xu Y., Hong F., Gao X., Xin G., Hong H., Dong L., Zhao X // *Cell. Physiol. Biochem. Int. J. Exp. Cell. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2016. V. 38. № 4. P. 1319–1332.
49. Ungefroren H., Witte D., Lehnert H. // *Dev. Dyn. Off. Publ. Am. Assoc. Anat.* 2018. V. 247. № 3. P. 451–461.
50. Faure S., Fort P. // *Small GTPases*. 2011. V. 2. № 6. P. 310–313.
51. Li Y., Zhou C., Gao Y. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014. V. 452. № 3. P. 490–496.
52. Vega S., Morales A., Ocaña O.H., Valdés F., Fabregat I., Niet M.A. // *Genes Dev.* 2004. V. 18. № 10. P. 1131–1143.
53. Mittal M.K., Singh K., Misra S., Chaudhuri G. // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 1. P. 469–479.
54. Assani G., Zhou Y. // *Oncol. Lett.* 2018. V. 17. № 1. P. 23–30.
55. Kajita M., McClinic K.N., Wade P.A. // *Mol. Cell. Biol.* 2004. V. 24. № 17. P. 7559–7566.
56. Escrivà M., Peiró S., Herranz N., Villagrasa P., Dave N., Montserrat-Sentís B., Murray S.A., Francí C., Gridley T., Virtanen I., et al. // *Mol. Cell. Biol.* 2008. V. 28. № 5. P. 1528–1540.
57. Kurrey N.K., Jalgaonkar S.P., Joglekar A.V., Ghanate A.D., Chaskar P., Doiphode R.Y., Bapat S.A. // *Stem Cells Dayt. Ohio.* 2009. V. 27. № 9. P. 2059–2068.
58. Lee S., Lee S., Jung Y., Xu Y., Kang H.S., Ha N., Park B. // *Neoplasia*. 2009. V. 11. № 1. P. 22–31.
59. Khamidullina A.I., Yastrebova M.A., Scherbakov A.M., Tatarskiy V.V. // *Ann. Oncol.* 2019. V. 30. Sup. 5. P. v24.
60. Gavert N., Ben-Ze'ev A. // *Trends Mol. Med.* 2008. V. 14. № 5. P. 199–209.
61. Piedra M.E., Ros M.A. // *Dev. Camb. Engl.* 2002. V. 129. № 14. P. 3431–3440.
62. Gotzmann J., Mikula M., Eger A., Schulte-Hermann R., Foisner R., Beug H., Mikulits W. // *Mutat. Res.* 2004. V. 566. № 1. P. 9–20.
63. Wu X., Cai J., Zuo Z., Li J. // *Biomed. Pharmacother.* 2019. V. 114. P. 108708.
64. Liu J.-Y., Jiang L., He T., Liu J., Fan J., Xu X., Tang B., Shi Y., Zhao Y.-L., Qian F., et al. // *Cell Death Dis.* 2019. V. 10. № 3. P. 162.
65. Li J., Xu H., Wang Q., Wang S., Xiong N. // *Cancer Med.* 2019. V. 8. № 2. P. 783–794.
66. Massagué J. // *Cell.* 2008. V. 134. № 2. P. 215–230.
67. Vincent T., Neve E., Johnson J.R., Kukalev A., Rojo F., Albanell J., Pietras K., Virtanen I., Philipson L., Leopold P.L., et al. // *Nat. Cell Biol.* 2009. V. 11. № 8. P. 943–950.
68. Cao Y., Wan G.X., Sun J.P., Cui X.B., Hu J.M., Liang W.H., Zheng Y.Q., Li W.Q., Li F. // *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2015. V. 31. № 2. P. 70–76.
69. Leong K.G., Niessen K., Kulic I., Raouf A., Eaves C., Pollet I., Karsan A. // *J. Exp. Med.* 2007. V. 204. № 12. P. 2935–2948.
70. Julien S., Puig I., Caretti E., Bonaventure J., Nelles L., van Roy F., Dargemont C., de Herreros A.G., Bellacosa A., Larue L. // *Oncogene*. 2007. V. 26. № 53. P. 7445–7456.
71. Scherbakov A., Andreeva O., Shatskaya V., Krasil'nikov M. // *J. Cell. Biochem.* 2012. V. 113. № 6. P. 2147–2155.
72. Stemmer V., de Craene B., Berx G., Behrens J. // *Oncogene* 2008. V. 27. № 37. P. 5075–5080.
73. Lu X., Yan C., Huang Y., Shi D., Fu Z., Qiu J., Yin Y. // *Oncotarget*. 2016. V. 7. № 24. P. 37177–37191.
74. Al Tameemi W., Dale T.P., Al-Jumaily R., Forsyth N.R. // *Front. Cell Dev. Biol.* 2019. V. 7. P. 4.
75. Semenza G.L. // *Nat. Rev. Cancer*. 2003. V. 3. № 10. P. 721–732.
76. Yeo C.D., Kang N., Choi S.Y., Kim B.N., Park C.K., Kim J.W., Kim Y.K., Kim S.J. // *Korean J. Intern. Med.* 2017. V. 32. № 4. P. 589–599.
77. Hill R.P., Marie-Egyptienne D.T., Hedley D.W. // *Semin. Radiat. Oncol.* 2009. V. 19. № 2. P. 106–111.
78. Kim W.Y., Perera S., Zhou B., Carretero J., Yeh J.J., Heathcote S.A., Jackson A.L., Nikolinakos P., Ospina B., Naumov G., et al. // *J. Clin. Invest.* 2009. V. 119. № 8. P. 2160–2170.
79. Krishnamachary B., Zagzag D., Nagasawa H., Rainey K., Okuyama H., Baek J.H., Semenza G.L. // *Cancer Res.* 2006. V. 66. № 5. P. 2725–2731.
80. Erler J.T., Bennewith K.L., Cox T.R., Lang G., Bird D., Koong A., Le Q.T., Giaccia A.J. // *Cancer Cell.* 2009. V. 15. № 1. P. 35–44.
81. Yang S.W., Zhang Z.G., Hao Y.X., Zhao Y.L., Qian F., Shi Y., Li P.-A., Liu C.Y., Yu P.W. // *Oncotarget*. 2017. V. 8. № 6. P. 9535–9545.
82. Scherbakov A., Stefanova L., Sorokin D., Semina S., Berstein L., Krasil'nikov M. // *Exp. Cell Res.* 2013. V. 319. № 20. P. 3150–3159.
83. Yastrebova M., Khamidullina A., Scherbakov A., Tatarskiy V. Transcription factor Snail leads to resistance of breast cancer cells to hypoxia. // *Proc. 44th FEBS congress.* July 6–11. 2019. Krakow, Poland.
84. Grubben C., Fryns J.P., De Zegher F., Van Den Berghe H. // *Genet. Couns. Geneva Switz.* 1990. V. 1. № 2. P. 103–109.
85. Shirley S.H., Greene V.R., Duncan L.M., Torres Cabala C., Grimm E.A., Kusewitt D.F. // *Am. J. Pathol.* 2012. V. 180. № 6. P. 2479–2489.
86. Zhang T., Chen X.U., Chu X., Shen Y.I., Jiao W., Wei Y., Qiu T., Yan G., Wang X., Xu L. // *Oncol. Lett.* 2016. V. 11. № 1. P. 306–310.
87. Nagy Á., Lániczky A., Menyhárt O., Gyórfy B. // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 9227.
88. Lira R.P.C., Antunes-Foschini R., Rocha E.M. // *Arq. Bras. Oftalmol.* 2020. V. 83. № 2. P. 5–7.
89. Yang H., Hu H., Gou Y., Hu Y., Li H., Zhao H., Wang B., Li P,

- Zhang Z. // *Int. J. Clin. Oncol.* 2018. V. 23. № 2. P. 321–328.
90. Gong X., Tao Y., Zhou L., Yu L., Wu S., Song W., Wang D., Cheng Z. // *J. Southern Med. Univ.* 2015. V. 35. № 12. P. 1733–1738.
91. Choi J.E., Bae J.S., Kang M.J., Chung M.J., Jang K.Y., Park H.S., Moon W.S. // *Oncol. Rep.* 2017. V. 38. № 3. P. 1695–1705.
92. Tanaka Y., Kawaguchi Y.T., Fujiwara S., Yoo S., Tsunetoh S., Takai M., Kanemura M., Tanabe A., Ohmichi M. // *Cancer Biol. Ther.* 2013. V. 14. № 1. P. 13–19.
93. Kihara A., Wakana K., Kubota T., Kitagawa M. // *Histopathology.* 2016. V. 69. № 3. P. 374–382.
94. Scherbakov A., Gershtein E., Korotkova E., Ovchinnikova L., Ovsii O., Ermilova V., Gens G., Kushlinskii N. // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. V. 160. № 6. P. 802–806.
95. Noh H.S., Hah Y.S., Ha J.H., Kang M.Y., Zada S., Rha S.Y., Kang S.S., Kim H.J., Park J.Y., Byun J.H., et al. // *Oncotarget.* 2016. V. 7. № 4. P. 4632–4646.
96. Feng X., Zhao L., Shen H., Liu X., Yang Y., Lv S., Niu Y. // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 20. P. 33365–33374.
97. Okubo K., Uenosono Y., Arigami T., Yanagita S., Matsushita D., Kijima T., Amatatsu M., Uchikado Y., Kijima Y., Maemura K., et al. // *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 2017. V. 20. № 5. P. 802–810.
98. Yu Q., Zhang K., Wang X., Liu X., Zhang Z. // *J. Exp. Clin. Cancer Res. CR.* 2010. V. 29. P. 119.
99. Tian Y., Qi P., Niu Q., Hu X. // *Front. Mol. Biosci.* 2020. V. 7. P. 22.
100. Huang D., Duan H., Huang H., Tong X., Han Y., Ru G., Qu L., Shou C., Zhao Z. // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 20502.
101. Desai K., Aiyappa R., Prabhu J.S., Nair M.G., Lawrence P.V., Korlimarla A., Ce A., Alexander A., Kaluve R.S., Manjunath S., et al. // *Tumour Biol.* 2017. V. 39. № 3. P. 1010428317695028. Doi: 10.1177/1010428317695028.
102. Moody S.E., Perez D., Pan T., Sarkisian C.J., Portocarrero C.P., Sterner C.J., Notorfrancesco K.L., Cardiff R.D., Chodosh L.A. // *Cancer Cell.* 2005. V. 8. № 3. P. 197–209.
103. van Nes J.G., de Kruijff E.M., Putter H., Faratian D., Munro A., Campbell F., Smit V., Liefers G.J., Kuppen P., van de Velde C.J.H., et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* 2012. V. 133 (1). P. 49–59.
104. Du B., Shim J.S. // *Molecules.* 2016. V. 21. № 7. P. 965. Doi: 10.3390/molecules21070965.
105. Cao L., Wan Q., Li F., Tang C.E. // *BMB Rep.* 2018. V. 51. № 9. P. 456–461.
106. Zheng X., Carstens J.L., Kim J., Scheible M., Kaye J., Sugimoto H., Wu C.C., LeBleu V.S., Kalluri R. // *Nature.* 2015. V. 527. № 7579. P. 525–530.
107. Olmeda D., Moreno-Bueno G., Flores J.M., Fabra A., Portillo F., Cano A. // *Cancer Res.* 2007. V. 67. № 24. P. 11721–11731.
108. Cañadas I., Rojo F., Taus Á., Arpí O., Arumí-Uría M., Pijuan L., Menéndez S., Zazo S., Dómine M., Salido M., et al. // *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2014. V. 20. № 4. P. 938–950.
109. Sonogo M., Pellarin I., Costa A., Vinciguerra G.L., Coan M., Kraut A., D'Andrea S., Dall'Acqua A., Castillo-Tong D.C., Califano D., et al. // *Sci. Adv.* 2019. V. 5. № 5. P. eaav3235.
110. Lambies G., Miceli M., Martínez-Guillamon C., Olivera-Salguero R., Peña R., Frías C.P., Calderón I., Atanassov B.S., Dent S.Y., Arribas J., et al. // *Cancer Res.* 2019. V. 79. № 1. P. 33–46.
111. Mariano G., Ricciardi M.R., Trisciuglio D., Zampieri M., Ciccarone F., Guastafierro T., Calabrese R., Valentini E., Tafuri A., Del Bufalo D., et al. // *Oncotarget.* 2015. V. 6. № 17. P. 15008–15021.
112. Karicheva O., Rodriguez-Vargas J.M., Wadier N., Martin-Hernandez K., Vauchelles R., Magroun N., Tissier A., Schreiber V., Dantzer F. // *Oncotarget.* 2016. V. 7. № 39. P. 64109–64123.
113. Chang T.H., Tsai M.F., Su K.Y., Wu S.G., Huang C.P., Yu S.L., Yu Y.L., Lan C.C., Yang C.H., et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. V. 183. № 8. P. 1071–1079.
114. Saxena M., Stephens M.A., Pathak H., Rangarajan A. // *Cell Death Dis.* 2011. V. 2. P. 179.
115. Dongre A., Rashidian M., Reinhardt F., Bagnato A., Keckesova Z., Ploegh H.L., Weinberg R.A. // *Cancer Res.* 2017. V. 77. № 15. P. 3982–3989.
116. Kudo-Saito C., Shirako H., Takeuchi T., Kawakami Y. // *Cancer Cell.* 2009. V. 15. № 3. P. 195–206.
117. Lee K.S., Choi J.S., Cho Y.W. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019. V. 512. № 3. P. 511–516.
118. Srivastava A.K., Banerjee A., Cui T., Han C., Cai S., Liu L., Wu D., Cui R., Li Z., Zhang X., et al. // *Cancer Res.* 2019. V. 79. № 9. P. 2314–2326.
119. Izumi D., Toden S., Ureta E., Ishimoto T., Baba H., Goel A. // *Cell Death Dis.* 2019. V. 10. № 4. P. 267.
120. Kim M., Jang K., Miller P., Picon-Ruiz M., Yeasky T.M., El-Ashry D., Slingerland J.M. // *Oncogene.* 2017. V. 36. № 36. P. 5199–5211.
121. Catalano A., Rodilossi S., Rippo M.R., Caprari P., Procopio A. // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 45. P. 46706–46714.
122. Vistain L.F., Yamamoto N., Rathore R., Cha P., Meade T.J. // *Chembiochem. Eur. J. Chem. Biol.* 2015. V. 16. № 14. P. 2065–2072.
123. Lee S.H., Shen G.N., Jung Y.S., Lee S.J., Chung J.Y., Kim H.S., Xu Y., Choi Y., Lee J.W., Ha N.C., et al. // *Oncogene.* 2010. V. 29. № 32. P. 4576–4587.
124. Han D., Wu G., Chang C., Zhu F., Xiao Y., Li Q., Zhang T., Zhang L. // *Oncotarget.* 2015. V. 6. № 38. P. 40907–40919.
125. Burton L.J., Dougan J., Jones J., Smith B.N., Randle D., Henderson V., Odero-Marah V.A. // *Mol. Cell. Biol.* 2017. V. 37. № 5. P. e00297-16.
126. Han K.Y., Chen P.N., Hong M.C., Hseu Y.C., Chen K.M., Hsu L.S., Chen W.J. // *Anticancer Res.* 2018. V. 38. № 12. P. 6753–6758.
127. Ashrafizadeh M., Zarrabi A., Saberifar S., Hashemi F., Hushmandi K., Hashemi F., Moghadam E.R., Mohammadinejad R., Najafi M., Garg M. // *Biomedicines.* 2020. V. 8. № 5. P. 110.
128. Lamartiniere C.A., Wang J., Smith-Johnson M., Eltoum I.E. // *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.* 2002. V. 65. № 2. P. 228–238.
129. Martinović L.S., Peršurić Ž., Pavelić K. // *Molecules.* 2020. V. 25. № 9. P. 2222.
130. Amawi H., Ashby C.R., Samuel T., Peraman R., Tiwari A.K. // *Nutrients.* 2017. V. 9. № 8. P. 911.
131. Scherbakov A., Andreeva O. // *Acta Naturae.* 2015. V. 7. № 3. P. 133–139.
132. Qin Y., Zhao D., Zhou H., Wang X.H., Zhong W.L., Chen S., Gu W.G., Wang W., Zhang C.H., Liu Y.R., et al. // *Oncotarget.* 2016. V. 7. № 27. P. 41421–41431.
133. Chang J.H., Cheng C.W., Yang Y.C., Chen W.S., Hung W.Y., Chow J.M., Chen P.S., Hsiao M., Lee W.J., Chien M.H. // *Exp. Clin. Cancer Res. CR.* 2018. V. 37. № 1. P. 199.
134. Erdogan S., Doganlar O., Doganlar Z.B., Serttas R., Turkecul K., Dibirdik I., Bilir A. // *Life Sci.* 2016. V. 162. P. 77–86.
135. Chang J.H., Lai S.L., Chen W.S., Hung W.Y., Chow J., Hsiao M., Lee W., Chien M. // *Biochim. Biophys. Acta BBA – Mol. Cell Res.* 2017. V. 1864. № 10. P. 1746–1758.
136. Kothari A.N., Mi Z., Zapf M., Kuo P.C. // *Clin. Transl. Med.* 2014. V. 3. P. 35.