

## ОБЗОРЫ

УДК 577.24

© Коллектив авторов

### ИНТЕГРИНЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ЦЕЛЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА

*А.Е. Берман\*, Н.И. Козлова, Г.Е. Морозевич*

Учреждение Российской академии медицинских наук  
Научно-исследовательский институт биомедицинской химии  
имени В.Н. Ореховича РАМН, 119121, Москва, Погодинская ул., 10;  
тел.: (499) 246-33-45; эл. почта: [berman@ibmc.msk.ru](mailto:berman@ibmc.msk.ru)

В обзоре представлены краткие сведения о структуре интегринов, и их участии в развитии и злокачественной прогрессии опухолей. Рассмотрены разрабатываемые в современной экспериментальной биологии и перспективные для клинического применения способы противодействия росту и прогрессии опухолей, основанные на модификации функциональных свойства интегринов.

**Ключевые слова:** структура и функции интегринов, интегрин-специфические иммунопрепараты, пептидные антагонисты интегринов, терапия рака.

### 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТЕГРИНОВ.

#### 1.1. Структура.

Интегрины представляют большое семейство поверхностных, интегрированных в плазматическую мембрану рецепторов (это отражает их название), которые обладают общими особенностями молекулярной структуры и во многом сходными функциями [1-4].

Все интегрины являются димерами, состоящими из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц, связанных между собой нековалентными связями. Каждая субъединица представляет интегральный трансмембранный полипептид I типа (т.е.  $\text{NH}_2$ -конец пептида расположен вне клетки, а  $\text{COOH}$ -конец обращён в цитоплазму). Соответственно, каждая субъединица состоит из трёх доменов – гликозилированного внеклеточного экзодомена, гидрофобного трансмембранного домена, фиксирующего рецептор в мембране; эндо (или цито) домена, локализованного в цитоплазме [1, 4, 5].

К настоящему времени идентифицировано 18  $\alpha$ - и 8  $\beta$ -интегриновых субъединиц, которые формируют 24 различных димера, хотя теоретически они могли бы сформировать более 100 гетеродимеров. Это различие обусловлено тем, что существуют ограничения на образование комплексов между определёнными  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицами. Как правило, с одной  $\beta$ -субъединицей связываются несколько  $\alpha$ -партнёров. На этом свойстве основано разделение

\* - адресат для переписки

## ИНТЕГРИНЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ЦЕЛЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА

интегринового семейства на  $\beta$ -субсемейства, из которых наиболее представительными является  $\beta 1$  (таблица). В этой таблице представлены интегриновые субсемейства и их лигандные характеристики, а также сайты связывания в молекулах лигандов, ответственные за взаимодействие с рецепторами. Видно, что преобладающими лигандами интегринов являются белки матрикса, что соответствует их посреднической роли в матрикс-клеточном взаимодействии. Особняком стоят члены субсемейства  $\beta 2$ , лигандами которых являются другие интегральные белки клеточной мембраны некоторых специализированных клеток (например, эндотелиальных клеток кровеносных капилляров). Так, интегрины  $\alpha L \beta 2$  и  $\alpha M \beta 2$  (в литературе встречаются более ранние названия – LFA-1 и Mac-1), которые экспрессированы на лейкоцитах, осуществляют взаимодействие этих клеток с рецепторами иммуноглобулинового семейства – ICAM-1 и ICAM-2, локализованными в мембране эндотелиальных клеток [6, 7]. Рецепторы  $\beta 2$ -субсемейства играют ключевую роль в межклеточных взаимодействиях, в которых участвуют клетки крови, и определяют течение (или нарушение) таких физиологических реакций, как воспаление, фагоцитоз, свёртывание крови, реакции иммунного ответа и др.

Таблица. Интегриновые субсемейства и их лиганды.

ИНТЕГРИНЫ, СУБСЕМЕЙСТВА	ЛИГАНДЫ	САЙТЫ СВЯЗЫВАНИЯ
$\beta 1 \alpha 1$	Нативный коллаген, ламинин	
$\beta 1 \alpha 2$	Нативный коллаген, ламинин	DGEA
$\beta 1 \alpha 3$	Фибронектин, ламинин, нативный коллаген	
$\beta 1 \alpha 4$	Фибронектин (домен сплайсинга)	EILDV
$\beta 1 \alpha 5$	Фибронектин (RGD-содержащий-домен)	RGD
$\beta 1 \alpha 6$	Ламинин	
$\beta 1 \alpha 7$	Ламинин	
$\beta 1 \alpha 8$	Фибронектин, витронектин	RGD
$\beta 1 \alpha 9$	Тенасцин	
$\beta 1 \alpha 10$	Коллаген	
$\beta 1 \alpha 11$	Коллаген	
$\beta 1 \alpha v$	Витронектин, фибронектин, остеоонитин	
$\beta 2 \alpha L$	ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3	
$\beta 2 \alpha M$	C3b компл., фибринген, ICAM-1, VCAM-1	
$\beta 2 \alpha X$	C3b компл., фибринген	
$\beta 2 \alpha D$	ICAM-3, VCAM-1	
$\beta 3 \alpha Ib$	Фибринген, фибронектин, ф-р Виллебранда, витронектин, тромбоспондин	RGD, KQAGDV (фибринген)
$\beta 3 \alpha v$	Витронектин, денатурированный коллаген, ф-р Виллебранда, фибринген, тромбоспондин, фибрулин, остеоонитин	RGD
$\beta 4 \alpha 6$	Ламинин, десмин	
$\beta 5 \alpha v$	Витронектин	
$\beta 6 \alpha v$	Фибронектин	
$\beta 7 \alpha 4$	Фибронектин (сплайсинг), VCAM-1, MAdCAM-1	EILDV
$\beta 7 \alpha E$	E-кадгерин	
$\beta 8 \alpha v$	Витронектин	RGD

Примечание. RGD - Arg-Gly-Asp; DGEA - Asp-Gly-Glu-Ala; EILDV - Glu-Ile-Leu-Asp-Val; KQAGDV - Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val; ICAM - поверхностные рецепторы, участвующие в межклеточных взаимодействиях; MAdCAM-1 - адресин.

При электронномикроскопическом анализе молекулы всех интегринов обнаруживаются в виде стержнеобразных структур с расширением (глобулой) на одном из концов. Глобулярная часть формируется за счёт взаимодействия N-концевых последовательностей обеих субъединиц.

Интегрины являются главными посредниками во взаимодействии клеток многоклеточного организма с гликопротеинами межклеточного матрикса (коллагеном, фибронектином, ламинином и др.), а некоторые из них участвуют и в межклеточных взаимодействиях [2, 5].

Известно, что каждый тип клеток (в том числе все анализируемые линии опухолевых клеток и клетки исходных опухолей) экспрессируют не один, а несколько интегринов. Установлено также, что большинство идентифицированных к настоящему времени интегринов могут связывать не один, а несколько матриксных белков [2, 5].

Схематически особенности доменной структуры интегриновых субъединиц и их топография в клетке представлены на рисунке. Можно видеть, что внеклеточные домены субъединиц, каждый из которых составляет более 90% размера полипептидной цепи субъединицы, ответственны за связывание рецептора с белками матрикса. Взаимодействие рецептора с матриксом осуществляется N-глобулой и зависит от двухвалентных катионов ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), в фиксации которых принимают участие обе субъединицы. Таким образом, благодаря кооперации внеклеточных доменов осуществляется взаимодействие клетки с внеклеточным матриксом – адгезия клеток на матриксе. Это одна из функций интегринов, которая определяет их участие в механизмах метастазирования опухолей [3, 8, 9].

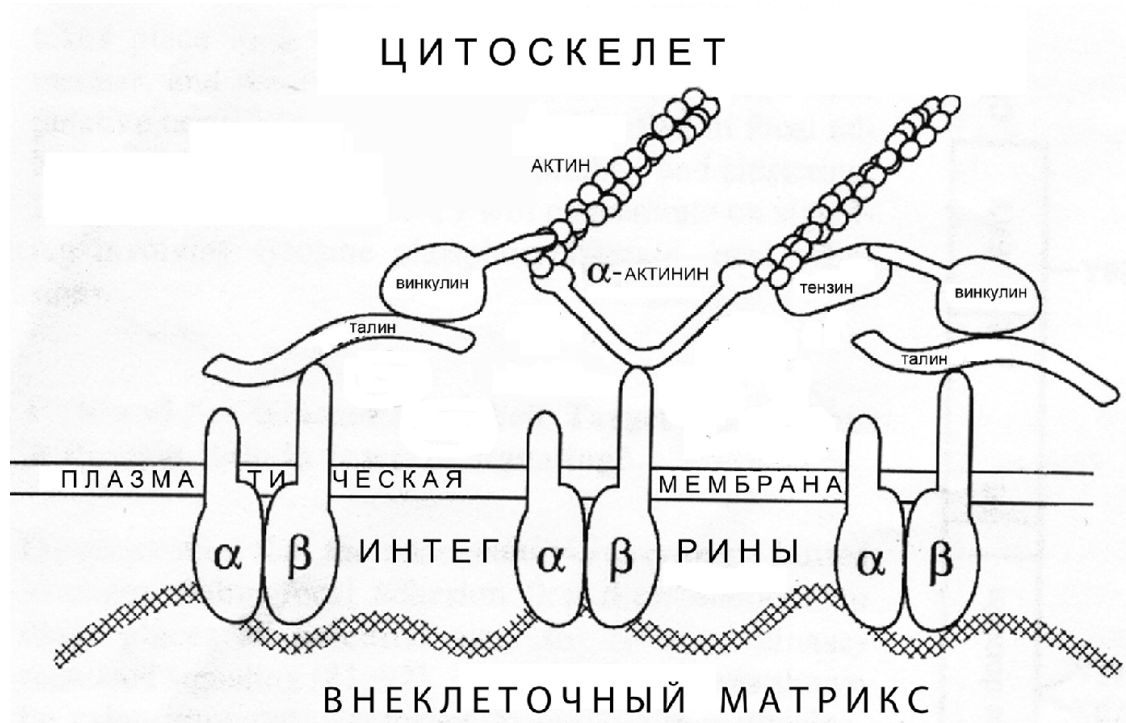


Рисунок.

Доменная структура интегринов и образование комплексов с белками цитоскелета.

### 1.2. Функции.

Известно, что прогрессия опухолей, в частности метастазирование – многоэтапный процесс, который включает открепление опухолевой клетки от первичного очага, преодоление тканевого барьера, интравазацию (вхождение в кровеносные и лимфатические сосуды), экстравазацию в ткани-мишени и рост метастатических узлов. На каждом из этих этапов первостепенное значение имеет взаимодействие опухолевой клетки с макромолекулами внеклеточного матрикса [3, 10].

Помимо участия в адгезии, другой функцией интегринов, важной для опухолевой прогрессии, является сигнальная функция (сигналинг) – проведение индуцированных матриксом сигналов, контролируемых ключевые реакции клеток – пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, – роль которых в механизмах онкогенной трансформации и прогрессии опухолевых клеток общеизвестна [3, 11]. Из рисунка видно, что материальным субстратом в молекуле интегринов, через который реализуются их сигнальные функции, являются незначительные по размерам (в сравнении со всей молекулой) внутриклеточные домены  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц. Так, при размерах  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц, колеблющихся в пределах, соответственно, 1200–1500 и 900–1100 аминокислотных остатков, размеры соответствующих цитодоменов составляют 20–50 и 15–65 остатков [5]. Это означает, что весь поток сигнальной информации, проходящий в клетку от матрикса и регулирующий её базисные, жизненно важные реакции осуществляется через весьма малые по размеру олигопептидные “передатчики”. Как могут они обеспечивать тонкое, специфическое для разных клеточных типов и физиологических состояний регулирование? Этот вопрос в основном остается открытым. Но о том, что цитодомены интегринов выполняют эти функции, свидетельствует исключительно большое количество разнообразных внутриклеточных белков, которые с ними связываются. Часть из этих белков – это представленные на рисунке белки цитоскелета (далеко не все), которые совместно с интегринными и белками матрикса участвуют в морфогенетических реакциях клетки – движении, изменении формы, объема, образовании активных участков клеточной поверхности (филоподий, псевдоподий, инвадоподий), играющих ключевую роль в процессах трансформации и прогрессии опухолевых клеток.

Вывод о роли интегринов в механизмах опухолевого роста, инвазии и метастазирования опухолей основан на данных многих исследований [12–14].

Оказалось, что не только экспрессия различных интегринов существенно изменяется в опухолях различного происхождения, но путем модификации свойств этих рецепторов (средства к матриксу или сигнальной активности) можно влиять на фенотип злокачественных клеток – скорость пролиферации, инвазию, метастатическую активность.

Приведенные функциональные особенности интегринов делают их потенциальным объектом целевой (таргетной) терапии, направленной на блокирование метастатической активности опухолевых клеток.

Среди разнообразных функций интегринов, представляющих интерес для клинического применения, является их участие в механизмах, определяющих лекарственную устойчивость опухолей. Влияние интегринов на чувствительность клеток к лекарственным препаратам вытекает из их роли в физиологических реакциях клетки, ответственных за её выживание – делении, противодействии стрессовым факторам, (например, таким как радиация, гипоксия, изменение уровня факторов роста и гормонов и др.)

и апоптозе. В ряде исследований показано, что опосредуемые интегринами сигналы способствуют выживанию опухолевых клеток, которые подвергаются стрессу, вызванному химиотерапевтическими препаратами [15, 16].

Еще одна потенциально важная для клинической онкологии роль интегринов заключается в контроле экспрессии и активности протеолитических ферментов, которые участвуют в деструкции матрикса как при физиологических реакциях (например, при регенерации тканей) так и при развитии метастазов. Изменяя функциональное состояние поверхностных рецепторов, можно контролировать эти процессы

Мы кратко рассмотрим перспективы этих подходов, направленных на использование интегринов для целевой терапии рака.

## **2. ИНТЕГРИНЫ КАК ОБЪЕКТ ПРОТИВОПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ.**

Первые попытки ингибирования метастазирования путем блока интегрин-опосредованного взаимодействия клеток с матриксом, представляли собой т.н. антиадгезивную терапию. Оказалось, что введение животным-опухоленосителям олигопептидов, содержащих последовательность Арг-Гли-Асп (RGD-последовательность), которая конкурирует за связывание некоторых интегринов с RGD-сайтами в белках матрикса, тормозит метастазирование ряда опухолей [17, 18].

Это направление не получило развития в связи с низкой протеолитической устойчивостью RGD-пептидов в кровотоке и их быстрым выведением из организма.

Параллельно развивалось направление, основанное на блокировании активности интегринов биологически устойчивыми антагонистами. Развитие получили исследования трёх типов препаратов: антиинтегриновых антител, природных пептидов и синтетических соединений, имитирующих структуру RGD-пептида (пептидомиметиков).

### **2.1. Иммунопрепараты.**

Относительный успех был достигнут с препаратами, специфическими для интегрин  $\alpha v \beta 3$ . В отличие от других рецепторов, альфа-v/бета-3 связывает большинство белков матрикса и, следовательно, может служить мишенью на опухолевых клетках различного гистогенеза, локализации и прошедших разные стадии злокачественной прогрессии. Экспрессия  $\alpha v \beta 3$ , как правило, связана с усилением метастатического потенциала опухолевых клеток.

Роль  $\alpha v \beta 3$  в метастазировании обусловлена не только экспрессией в опухолевых клетках, но также высоким уровнем экспрессии на эндотелии сосудов, питающих опухоль, активный рост которых (ангиогенез) необходим для ее развития. Рецептор  $\alpha v \beta 3$ , как и другие RGD-связывающие интегрин (  $\alpha v \beta 5$ , VLA-5) опосредуют адгезию, движение и инвазию эндотелиальных клеток в матрикс, окружающий опухоль, и формирование сосудов [12]. В связи с этим эффект, наблюдаемый при блокировке  $\alpha v$ -интегринов и VLA-5, связывают как с нарушением сигналинга интегринов опухолевых клеток, так и с антиангиогенным действием, осуществляемым через интегрин эндотелиальных клеток.

Из иммунных препаратов – антагонистов  $\alpha v \beta 3$  – относительно детально охарактеризованы витаксин и абегрин. Оба препарата представляют гуманизированные моноклональные антитела мыши к  $\alpha v \beta 3$  человека. Оба прошли преклинические испытания на бестимусных мышах-носителях нескольких типов опухолей. Опубликованы данные I-й и 2-й фаз клинических испытаний витаксина [19, 20]. Они показали низкую токсичность препарата; однако существенного улучшения клинических показателей не обнаружили.



В то же время высокая толерантность к витаксину указывала на хорошую перспективу комбинированной с ним химио- и радиотерапии. Такой подход был реализован с использованием конъюгата абегрина с радиоактивным иттрием ( $^{90}\text{Y}$ -абегрин) в опытах на мышах с перевивной глиобластомой человека при подкожном росте опухоли и при ортотопическом (в субдуральном пространстве головного мозга) росте [21].  $^{90}\text{Y}$ -абегрин в дозировках радиоактивности существенно более низких МТД (максимальной толерантной дозировки) вызывал регрессию опухоли в обеих локализациях, в то время как в контролях (интактные животные, а также животные, получавшие эквивалентные по радиоактивности дозировки  $^{90}\text{Y}$ -IgG или нерадиоактивный абегрин) наблюдали существенный рост опухоли. Лечебный эффект обусловлен доставкой радиоисточника к опухолевым клеткам, экспрессирующим  $\alpha\nu\beta 3$ , “целевым” носителем – анти- $\alpha\nu\beta 3$ . Этот вывод следует из того, что у животных с перевивной опухолью, не экспрессирующей  $\alpha\nu\beta 3$ , эффект не обнаруживался. Однако и при лечении абегрином в сочетании с неконъюгированным с ним цитостатиком (паклитакселом) торможение роста перевивной опухоли человека (карциномы яичников) у мышей было существенно сильнее, чем при лечении только цитостатиком [22].

### **2.2. Природные пептиды.**

Из природных пептидов, обладающих антиметастатическим действием, основанном на блокировании ангиогенеза, довольно детально исследованы эндостатин и тумстатин. Эндостатин является фрагментом домена NC1  $\alpha 1$ -цепи коллагена XVIII-го типа и состоит из 183 аминокислотных остатков. Показана высокая противоопухолевая и антиметастатическая активность препаратов эндостатина при исследовании различных типов опухолей: трансплантата плоскоклеточного рака гортани человека у мышей [23], карциномы молочной железы мышей [24], метастазов в печень карциномы толстого кишечника у мышей [25]. В противоопухолевом действии эндостатина принимают участие различные механизмы, одним из которых является образование комплексов с интегрином  $\alpha 5\beta 1$  [26] и  $\alpha\nu\beta 3$  [27]. Результатом его взаимодействия с  $\alpha 5\beta 1$  является блокирование проведения внутриклеточного сигнала с участием ключевых в сигналинге фосфокиназ FAK, Mek, p38, Erk [28].

Тумстатин является фрагментом (232 а.о.) NC1 домена  $\alpha 3$ -цепи коллагена типа IV и содержит 232 аминокислотных остатков. Как и эндостатин, проявляет сильный ингибирующий эффект на формирование сосудов и рост опухоли [28]. Ингибирование ангиогенеза этим пептидом основано на подавлении пролиферации и стимулировании апоптоза эндотелиальных клеток. Ключевым звеном в механизме его действия является связывание интегрин  $\alpha\nu\beta 3$  и блокирование сигнального пути FAK/PI-3K/Akt [29].

Показано также образование комплекса тумстатина с интегрином  $\alpha 3\beta 1$  [28].

### **2.3. Пептидомиметики.**

Это весьма разнообразная по составу и строению группа низкомолекулярных соединений, которые обладают двумя общими свойствами: схожестью вторичной структуры с сайтами связывания интегринов в белках матрикса и внутримолекулярными связями, которые не гидролизуются природными протеазами. Благодаря этим качествам указанные соединения относительно устойчивы в организме и характеризуются удовлетворительной для лечебного эффекта фармакокинетикой.

Кроме того, они, как правило, мало токсичны. Из данной группы интегриновых антагонистов в литературе описаны несколько циклических RGD-подобных пептидов, среди которых более детально охарактеризовано

соединение EMD 121974 (выпускается фирмой Merck под названием циленгитид). Это соединение обладает высоким и специфическим сродством к интегринам  $\alpha v \beta 3$  и практически не связывается с другими рецепторами [30].

Влияние циленгитида на рост опухоли и формирование сосудов исследовали в разных моделях *in vitro* и на животных-опухоленосителях. У бестимусных мышей циленгитид в зависимости от дозы подавлял рост меланомы человека на 55–89% относительно контролей [31]. У этих же животных при ортотопическом росте медуллобластомы или глиобластомы человека продолжительность жизни после имплантации опухолевых клеток составляла не более 4–6 недель, в то время как все животные, получавшие циленгитид, выживали в течение 16 недель наблюдения. Однако при подкожном (гетеротопическом) росте опухолей лечение циленгитидом было не эффективно [32]. По данным другой работы [33], выживаемость крыс с ортотопической локализацией глиобластомы человека, как в контрольных группах, так и леченых циленгитидом, составляла 30 дней после прививки опухоли. Животные, получавшие радиотерапию, погибали через 110 дней. Однако при комбинированном применении циленгитида и радиотерапии все животные выживали в течение 200 дней.

Описаны попытки применения циленгитида в клинике. В первой фазе клинических испытаний не выявили токсических проявлений при разовых дозах от 30 до 1600 мг/м<sup>2</sup> [34]. Фармакокинетические параметры не зависели от дозы. Однако лечебный эффект оказался скромным. Из 37 пациентов с различными типами неоплазий длительную стабилизацию болезни наблюдали у двух больных раком почки и у одного больного раком толстого кишечника.

#### **2.4. Интегрины как мишень для преодоления лекарственной устойчивости опухолевых клеток.**

Как указывалось, интегрины опосредуют сигналы, спасающие клетку от апоптоза, вызванного многими стрессовыми воздействиями, в том числе и индуцированными лекарственными препаратами. Давно описана так называемая, опосредованная адгезией лекарственная резистентность – CAM-DR (cell adhesion mediated drug resistance) [35]. Так, адгезия клеток немелкоклеточного рака легкого на коллагене существенно повышала их резистентность к цисплатине [36]. Связывание клеток миеломы на фибронектиновом субстрате блокировало действие на них митоксантрона, причем блокирующий эффект проявлялся, если связь клеток с субстратом осуществлялась фибронектин-специфическим интегрином  $\alpha 4 \beta 1$ , но не интегрином  $\alpha 5 \beta 1$ , который обладает той же лигандной специфичностью [37]. Напротив, в наших исследованиях блокирование экспрессии рецептора  $\alpha 5 \beta 1$  в доксорубицин-резистентных клетках карциномы молочной железы существенно повышало их чувствительность к цитостатику (Козлова Н.И., в печати). Интересно, что одни и те же интегрины могут по-разному влиять на стрессовые эффекты в клетках разных типов. Нами на клетках карциномы кишечника и ВСП-трансформированных эмбриональных фибробластах было установлено, что интегрин  $\alpha v \beta 3$  может генерировать сигналы, усиливающие субстрат-зависимый апоптоз (аноикис) [38, 39], в то время как эндотелиальные клетки он защищает от аноикиса [40]. Проблема состоит в том, что отдельные члены интегринового семейства исследованы в рассматриваемом аспекте весьма слабо.

#### **2.5. Интегрины и матриксные металлопротеиназы.**

Как и интегрины, матриксные металлопротеиназы (ММП), составляют большое семейство, участие которого в прогрессии опухолей обусловлено

деградацией матрикса и формированием путей распространения опухолевых клеток. Кроме того, протеолиз матрикса увеличивает доступность факторов роста к клеткам и усиливает их пролиферацию [41]. В последнее время выясняется, что участие интегринов в прогрессии опухолей осуществляется путем контролирования экспрессии ММП.

В наших исследованиях линий фибробластов сирийского хомячка, трансформированных вирусом саркомы Рауса, выяснилось, что в линиях с высокой метастатической активностью резко увеличена экспрессия интегрин  $\alpha v\beta 3$  и секреция активной формы коллагеназы ММП-1 [42]. Клетки линии MCF-7, полученной из карциномы молочной железы человека, не экспрессируют фибронектин-специфический интегрин VLA-5 и проявляют слабую инвазивную активность *in vitro*, в то время как клетки производной линии MCF-7/Dox с высоким уровнем экспрессии VLA-5 обладают на порядок более высокой инвазивной активностью [40-43]. Параллельно выяснилось, что линия MCF-7 не активна, а линия MCF-7/Dox – высоко активна в экспрессии протеиназы ММП-2, роль которой в прогрессии опухолей документирована во многих работах. Блокирование экспрессии VLA-5 в клетках MCF-7/Dox с помощью специфической так называемой малой интерферирующей РНК (siRNA) приводило как к блокированию экспрессии ММП-2 на уровне гена и синтеза белка, так и резкому торможению инвазии *in vitro*. Ингибиторный анализ сигнальных белков цитоплазмы и оценка их роли с помощью соответствующих siRNA, а также исследование копреципитации VLA-5 и ММП-2 показали, что этот интегрин контролирует инвазию исследуемых клеток с помощью двух механизмов: путём инициирования последовательной передачи сигнала к гену ММП-2 через протеинкиназы PI-3K, Akt, Erk и онкобелок c-Jun и путём “рекрутирования” ММП-2 на клеточную поверхность, то есть “сближения” протеолитического фермента и субстрата – белков внеклеточного матрикса [44-46].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Eble J.A. (1997) in: Molecular biology intelligence unit. Integrin-ligand interaction (Eble J.A., Kunn K., eds). Chapman and Hall, New York., pp. 1-40.
2. Hynes R.O. (2002) Cell, **110**, 673-687.
3. Guo W., Giancotti F.G. (2004) Nat. Rev. Mol. Cell. Biol., **5**, 816-826.
4. Arnaout M.A., Mahalingam B., Xiong J.-P. (2005) Ann. Rev. Cell Dev. Biol., **21**, 381-410.
5. Берман А.Е., Козлова Н.И., Морозевич Г.Е. (2003) Биохимия, **68**, 1597-1615.
6. Lasky L.A. (1995) Ann. Rev. Biochem., **64**, 113-139.
7. Springer T.A. (1995) Ann. Rev. Physiol., **57**, 827-872.
8. Meyer T., Hart I.R. (1998) Eur. J. Cancer, **34**, 214-221.
9. Munshi H.G., Stack M.S. (2006) Cancer Metastasis Rev., **25**, 45-56.
10. White D.E., Muller W.J. (2007) J. Mammary Gland Biol Neoplasia, **12**, 135-142.
11. Lee J.W., Juliano R. (2004) Molecules and Cells, **17**, 188-202.
12. Hwang R., Varner J. (2004) Hematol. Oncol. Clin. N. Am., **18**, 991-1006.
13. Koistinen P., Ahonen M., Kahari V.M., Heino J. (2004) Int. J. Cancer, **112**, 61-70.
14. Kuphal S., Bauer R., Bosserhoff A.K. (2005) Cancer Metastasis Rev., **24**, 195-222.



15. Broxterman H.J., Lankelma J., Hoekman K. (2003) Drug Resistance Updates, **6**, 111-127.
16. Hazleherst L.A., Landowski T.H., Dalton W.S. (2003) Oncogene, **22**, 7396-7402.
17. Hodgkinson P.S., Mackinnon A.C., Sethi T. (2007) Int. J. Radiat. Biol., **83**, 733-741.
18. Humphries M.J., Yamada K.M., Olden K. (1988) J.Clin Invest., **81**, 782-790.
19. Cai W., Chen X. (2006) Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, **6**, 407-428.
20. Hehlhans S., Haase M., Cordes N. (2007) Biochim. Biophys. Acta, **1775**, 163-180.
21. Veeravagu A., Liu Z., Niu G., Chen K., Jia B., Cai W., Jin C., Hsu A.R., Connolly A.J., Tse V., Wang F., Chen X. (2008) Clin. Cancer Res., **14**, 7330-7339.
22. Landen C.N., Kim T.J., Lin Y.G., Merritt W.M., Kamat A.A., Han L.Y., Spannuth W.A., Nick A.M., Jennnings N.B., Kinch M.S., Tice D., Sood A.K. (2008) Neoplasia, **10**, 1259-1267.
23. Yao H.C., Jin D.J., Sun Y.N., Ren M.H., Li X.D. (2004) Chinese Journal of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, **39**, 394-398.
24. Calvo A., Yokoyama Y., Smith L.E., Ali I., Shih S.C., Feldman A.L., Libutti S.K., Sundaram R., Green J.E. (2002) Int. J. Cancer, **101**, 224-234.
25. Te Velde E.A., Reijerkerk A., Brandsma D., Vogten J.M., Wu Y., Kranenburg O., Voest E.E., Gebbink M., Borel Rinkes I.H. (2005) Br. J. Cancer, **92**, 729
26. Wickstrom S.A., Alitalo K., Keski-Oja J. (2002) Cancer Res., **62**, 5580-5589.
27. Ni Q., Zhao Z., Fan X., Xu C. (2009) Eur. J. Pharmacol., **614**, 1-6.
28. Sudhakar A., Sugimoto H., Yang C., Lively J., Zeisberg M., Kalluri R. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **100**, 4766-4771.
29. Boosani C.S., Mannam A.P., Cosgrove D., Silva R., Hodivala-Dilke K.M., Keshamouni V.G., Sudhakar A. (2007) Blood, **110**, 1168-1177.
30. Hariharan S., Gustafson D., Holden S., McConkey D., Davis D., Morrow M., Basche M., Gore L., Zang C., O'Bryant C.L., Baron A., Gallemann D., Colevas D., Eckhardt S.G. (2007) Ann. Oncol., **18**, 1400-1407.
31. Mitjans F., Meyer T., Fittschen C., Goodman S., Jonczyk A., Marshall J.F., Reyes G., Piulats J. (2000) Int. J. Cancer, **87**, 716-723.
32. MacDonald T.J., Taga T., Shimada H., Tabrizi P., Zlokovic B.V., Cheres D.A., Laug W.E. (2001) Neurosurgery, **48**, 151-157.
33. Mikkelsen T. Brodie C., Finniss S., Berens M.E., Rennert J.L., Nelson K., Lemke N., Brown S.L., Hahn D., Neuteboom B., Goodman S.L. (2009) Int. J. Cancer, **124**, 2719-2727.
34. Eskens F.A., Dumez H., Hoekstra R., Perschl A., Brindley C., Böttcher S., Wynendaele W., Dreys J., Verweij J., van Oosterom A.T. (2003) Eur. J. Cancer, **39**, 917-926.
35. Damiano J.S., Cress A.E., Hazlehurst L.A., Shtil A.A., Dalton W.S. (1999) Blood, **93**, 1658-1667.
36. Su C., Su B., Tang L., Zhao Y., Zhou C. (2007) Cancer Invest., **25**, 542-549.
37. Damiano J.S., Dalton W.S. (2000) Leuk. and Lymphoma, **38**, 71-81.
38. Kozlova N.I., Morozevich G.E., Chubukina A.N., Berman A.E. (2001) Oncogene, **20**, 4710-4717.
39. Kozlova N.I., Morozevich G.E., Shtil A.A., Berman A.E. (2004) Biochem., Biophys., Res. Commun., **316**, 1173-1177.
40. Brassard D.L., Maxwell E., Malkowski M., Nagabhushan T.L., Kumar C.C., Armstrong L. (1999) Exp. Cell Res., **251**, 33-45.

## ИНТЕГРИНЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ЦЕЛЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА

41. *Konstantinopoulos P.A., Karamouzis M.V., Papatsoris A.G., Papavassiliou A.G.* (2008) *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **40**, 1156-1168.
42. *Kozlova N.I., Morozevich G.E., Soloveyva N.I., Vinokurova S.V., Berman A.E.* (1997) *Biochem. Mol. Biol. Int.*, **43**, 529-539.
43. *Морозевич Г.Е., Козлова Н.И., Чубукина А.Н., Ельцов И.А., Берман А.Е.* (2004) *Биохимия*, **69**, 817-827.
44. *Морозевич Г.Е., Козлова Н.И., Чеглаков И.Б., Ушакова Н.А., Преображенская М.Е., Берман А.Е.* (2008) *Биохимия*, **73**, 981-988.
45. *Morozevich G., Kozlova N., Cheglakov I., Ushakova N., Berman A.* (2009) *Cell Cycle*, **8**, 2219-2225.
46. *Морозевич Г.Е., Козлова Н.И., Ушакова Н.А., Преображенская М.Е., Берман А.Е.* (2011) *Биомед. химия*, **57**, 77-84.

Поступила: 23. 12. 2010.

## INTEGRINS AS A POTENTIAL TARGET FOR TARGETED ANTICANCER THERAPY

*A.E. Berman, N.I. Kozlova, G E. Morozevich*

Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, ul. Pogodinskaya 10, Moscow, 119121 Russia;  
tel. (499) 246-33-45, e-mail: berman@ibmc.msk.ru

The review briefly summarizes information of structure of integrins and their involvement in the development and malignant progression of tumors. Special attention is paid to approaches based on modification of functional properties of integrins that prevent/antagonize tumor growth and progression; these approaches developed in modern experimental biology have certain perspective in clinical application.

**Key words:** structure and function of integrins, integrin-specific immune preparations, peptide-based integrin antagonists, anti-cancer therapy.