

©Коллектив авторов

АРИЛ-ГИДРОКАРБОНОВЫЙ РЕЦЕПТОР КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ПРОТИВОРАКОВОЙ ТЕРАПИИ

Ю.Е. Воронцова*, Р.О. Черезов, Б.А. Кузин, О.Б. Симонова

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,
119334, Москва, ул. Вавилова, 26; *эл. почта: vjul83@mail.ru

Арил-гидрокарбонный рецептор (Aryl Hydrocarbon Receptor, AHR) является лиганд-зависимым транскрипционным фактором, функции которого связаны с детоксикацией ксенобиотиков, ответом на воспалительные реакции и с поддержанием тканевого гомеостаза. Последние данные свидетельствуют о том, что AHR также играет важную роль в процессах канцерогенеза. Повышенная экспрессия AHR наблюдается в нескольких типах опухолей и клеточных линиях опухолевого происхождения. Кроме того, оказалось, что в состав фармацевтических препаратов, применяемых в онкотерапии, входят многие лиганды AHR. Эти факты позволяют рассматривать AHR как потенциальную мишень для противораковой терапии, особенно для лечения тяжелых форм раковых заболеваний, варианты лечения которых очень ограничены или их не существуют вообще. В этом обзоре рассмотрены примеры влияния лигандов AHR на клеточных культурах опухолевого происхождения и на модельных линиях мышей с описанием AHR-зависимого ответа.

Ключевые слова: арил-гидрокарбонный рецептор (AHR); противораковая терапия; лиганды; культура клеток; онкология

DOI: 10.18097/PBMC20186405397

1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АРИЛ-ГИДРОКАРБОНОВОМ РЕЦЕПТОРЕ И ЕГО ЛИГАНДАХ

Арил-гидрокарбонный рецептор (AHR) является лиганд-зависимым цитозольным транскрипционным фактором и относится к семейству гетеродимерных транскрипционных регуляторов, содержащих мотивы bHLH/PAS (basic-Helix-Loop-Helix/Period [Per]-Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator [ARNT] – Single minded [SIM]) [1].

На N-конце белка AHR расположен мотив bHLH, который включает в себя два функционально различных и высоко консервативных домена, лежащих на расстоянии 60 аминокислотных остатков (а.о.) друг от друга. На N-конце этого мотива расположен основной домен, который отвечает за связывание AHR со своей консенсусной последовательностью на ДНК (5'-T/GCGTG-3'). Этот консенсус встречается в литературе под названиями AHREs (Aryl Hydrocarbon Response Elements) или XREs (Xenobiotic Response Elements), или DREs (Dioxin Response Elements). Обычно он расположен в промоторной зоне генов-мишеней AHR. На C-конце мотива bHLH находится домен HLH, который отвечает за белок-белковое взаимодействие, необходимое для формирования гетеродимера с ARNT (Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator). Домены PAS-A и PAS-B участвуют во вторичных взаимодействиях с ARNT, поддерживая специфику этого белкового комплекса. Сайт связывания лиганда с AHR расположен внутри домена PAS-B. Этот сайт содержит несколько консервативных аминокислотных остатков, важных для связывания лиганда. Наконец, в C-концевой области белка расположен богатый глутамином (Q) домен, который

необходим для связывания коактиватора и участия в активации транскрипции (рисунок) [1, 2].

Согласно данным проекта "Human Protein Atlas" [3], мРНК гена *AHR* человека представлены во многих органах и тканях, в большей степени (>10 RPKM, Reads per kilo base per million) в мочевом пузыре, лёгких, печени, желудке, желчным пузыре, надпочечнике, аппендиксе, кишечнике, плаценте, коже, селезенке, щитовидной железе и костном мозге. В меньшей степени (<10 RPKM) транскрипты *AHR* представлены в мозге, сердце, почках, поджелудочной железе, слюнных железах и семенниках. Тканеспецифичное распределение белка AHR человека иное: больше всего AHR в мозге, лёгких, эндокринных железах (щитовидная железа, надпочечники), семенниках, мышцах, некоторых органах мочеполовой системы (почки, мочевой пузырь, фаллопиевые трубы), коже, некоторых органах желудочно-кишечного тракта. Не было детектировано экспрессии белка AHR в поджелудочной и предстательных железах, яичниках, а низкий уровень экспрессии определялся в желчном пузыре, желудке, лёгких, прямой кишке [3].

В отсутствие лиганда неактивный AHR локализуется в цитоплазме в составе мультипептидного комплекса, содержащего две молекулы шаперона HSP90 (Heat Shock Protein 90, белок теплового шока весом 90 кДа), кошаперон p23 и одну молекулу иммунофилин-подобного белка XAP2 (известного также как AIP, AHR Interacting Protein) (рисунок). Взаимодействие HSP90 с AHR осуществляется через домены bHLH и домен, содержащий лиганд-связывающий сайт PAS-B. Когда лиганд связывается с AHR, последний меняет свою конформацию. При этом его N-концевой сигнал

* - адресат для переписки

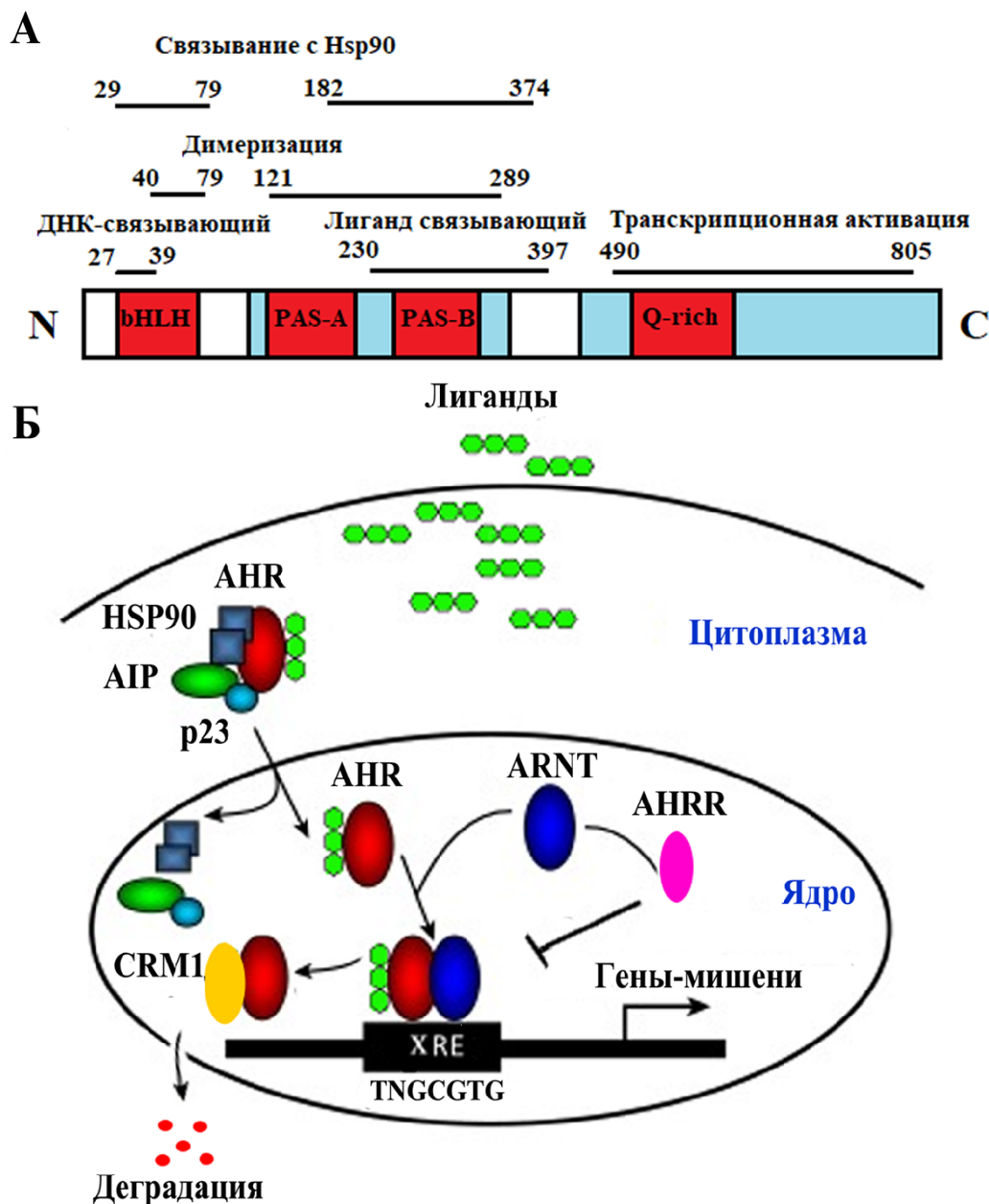


Рисунок. Доменная структура белка АНР и схема его активации лигандами. **А.** Доменная структура белка. Цифрами и линиями обозначены последовательности аминокислот, соответствующие функциональным доменам белка АНР. **Б.** Схема активации АНР (по: [2] с модификациями). Пояснения в тексте.

ядерной локализации (NLS) становится активным, поскольку он освобождается от XAP2. Далее АНР транспортируется в ядро, освобождается от шаперона HSP90 и димеризуется со своим партнёром ARNT. Гетеродимер АНР/ARNT взаимодействует с несколькими гистонацетилтрансферазами, хроматин-ремоделирующими факторами и рядом коактиваторов и/или корепрессоров. В результате мультипротеиновый комплекс связывается с XRE в районе энхансеров и ТАТА-боксов, мобилизует РНК-полимеразу II и инициирует транскрипцию генов-мишеней. На заключительном этапе транскрипционной регуляции, АНР быстро экспортируется в цитоплазму с помощью белка CRM1 (Chromosome Region Maintenance 1), где происходит

его убиквитин-зависимая дегградация с участием 26S-протеасомы [4] (рисунок).

Комплекс АНР/ARNT может влиять на транскрипцию через связывание с консенсусными последовательностями на ДНК, ограничивая доступ к промотору другим транскрипционным факторам [5]. Кроме того, активность АНР в клетке негативно регулирует белок-репрессор AHRR (AHR Repressor protein), экспрессия которого контролируется самим АНР. AHRR, также, как и АНР, является bHLH/PAS-транскрипционным фактором, который может димеризоваться с ARNT и конкурировать с ним за связь с XREs. В результате запускается механизм отрицательной обратной связи и происходит снижение активности целевых генов АНР [6].

С AHR также взаимодействуют несколько других коактиваторов ядерных рецепторов, в том числе ERAP140, RIP140, BRG1, Rb, PML, NEDD8, SUMO1 и три члена семейства коактиваторов p160: NCOA1, NCOA2 и NCOA3. Последовательная и циклическая ассоциация AHR и коактиваторов приводит к ацетилированию гистонов, активации PolII (РНК-полимеразы-II) и старту транскрипции генов. В других случаях активация AHR приводит к ингибированию транскрипционно активных генов. Среди них гены, кодирующие тяжёлую цепь иммуноглобулина, эстроген-индуцируемый p27, катепсин D и PS2 [7, 8].

Активация AHR индуцирует транскрипцию многих генов, участвующих в последовательных процессах детоксикации. Среди них гены, кодирующие ферменты фазы I (фазы метаболизма ксенобиотиков), например, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1* и *CYP2S1*. Другие гены-мишени AHR кодируют ферменты фазы II: UDP-глюкуронозилтрансферазу (*UGT1A6*), NAD(P)H-хинон-оксидоредуктазу 1 (*NQO1*), альдегиддегидрогеназу (*ALDH3A1*) и несколько глутатион-S-трансфераз. Наконец, третья группа целевых генов AHR кодирует транспортеры ксенобиотиков фазы III (фазы утилизации ксенобиотиков). К ним относятся гены, кодирующие Р-гликопротеин (*P-gp*), белки, ассоциированные с множественной лекарственной устойчивостью (*MRP*) и переносчики органических анионов 2 типа (*OATP2*). Все эти гены экспрессируются во многих тканях и органах (печень, кишечник, почки, головной мозг) и играют важную роль в абсорбции, распределении и выведении из организма лекарственных средств. Эта ферментная система играет центральную роль в обмене веществ, устранении и детоксикации (или активации) ксенобиотиков, а также препаратов, вводимых в организм человека [9]. Также существует множество других генов, чьи функции зависят от активности AHR. В основном, это гены, контролируемые гомеостаз и процессы детоксикации, а также деление [9, 10], дифференцировку, поляризацию и апоптоз клеток. Среди них и те, которые отвечают за формирование органно-тканевых структур, нервной, иммунной, сердечно-сосудистой, эндокринной, генеративной и выделительных систем у высших многоклеточных организмов. Самые известные из них: *Myc*, *Rb1*, *NFKB1*, *JUN*, *CDC42*, *p23*, *RELA*, *p53* (и мн. других) [10, 11].

Недавно, используя трансгенные линии *Drosophila melanogaster*, было изучено влияние эктопической экспрессии AHR человека на активность его генов-мишеней [12]. Было показано, что экзогенные лиганды-агонисты AHR способны как повышать, так и понижать уровень транскрипции целевых генов. Следует отметить, что эффект воздействия лигандов на экспрессию генов-мишеней AHR является тканеспецифическим и зависит от стадии развития. Также были получены некоторые свидетельства того, что активация целевых генов AHR, среди которых много онкогенов и генов, участвующих в регуляции гомеостаза и “развитийных” функций, зависит

от их эпигенетического статуса. Возможно, эпигенетические репрессивные метки в районе промоторов генов-мишеней ограничивают доступность AHR к своим сайтам связывания [12].

В течение многих лет основное внимание уделялось идентификации химических веществ, которые проявляют сильную агонистическую (повышающую) или антагонистическую (ингибирующую) активность к AHR. В таблице 1 представлены такие соединения как эндогенного, так и экзогенного происхождения. Несмотря на большое разнообразие лигандов, работ по изучению кинетики взаимодействия AHR с ними очень мало и все в основном посвящены 2,3,7,8-тетрахлородибензо-*p*-диоксину и его производным. В таблице 2 представлены результаты работ по изучению кинетики взаимодействия комплекса лиганд/рецептор и указаны их константы диссоциации.

Невзирая на колоссальное количество работ, посвященных исследованию действия лигандов AHR на протяжении многих десятков лет, до сих пор появляются новые вещества и фармакологические препараты, имеющие сродство к AHR. Тем не менее, выделить что-то общее между всеми лигандами практически невозможно. Обычно, чтобы понять, зависят ли эффекты данного лиганда от действия AHR, проводят дополнительные эксперименты с использованием известных ингибиторов AHR или его нокдаун. Если в таком случае эффект исчезает, то говорят об “AHR-зависимом эффекте”.

2. AHR И ЕГО ЛИГАНДЫ В ОПУХОЛЕГЕНЕЗЕ И ХИМИОТЕРАПИИ РАКА

Экспериментальные исследования накапливают всё больше доказательств важной роли AHR в канцерогенезе. В результате поиск селективных модуляторов AHR становится новой перспективной областью фармакологических исследований, направленных на создание препаратов для химиотерапии определенных видов рака [19].

Стандартная химиотерапия первой линии для большинства видов рака включает использование цитотоксических препаратов, которые избирательно воздействуют на быстро делящиеся клетки злокачественных опухолей и не повреждают здоровые клетки организма. Известно несколько генов-мишеней, активация которых применяется в терапии онкологических заболеваний. Это, например, гены, кодирующие мембранные рецепторы с тирозинкиназной активностью и их лиганды, транскрипционные факторы и ядерные рецепторы. Более 80 препаратов, предназначенных для активации 18 различных ядерных рецепторов, были одобрены для применения в онкологической терапии [20]. Напротив, соединения, способные активировать AHR, который также является лиганд-зависимым ядерным рецептором, не были одобрены для фармакологических применений. Лишь несколько лигандов AHR, такие как аминифлавоны и лаквинимид, были использованы в клинических испытаниях для лечения, соответственно, рака молочной железы и рассеянного склероза [21, 22].

АНР КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ПРОТИВОРАКОВОЙ ТЕРАПИИ

Таблица 1. Соединения, которые проявляют лигандную активность по отношению к арил-гидрокарбонному рецептору

Активность	Источник	Примеры
Агонисты	Ксенобиотики	Галогенированные ароматические углеводороды: ТХДД (2,3,7,8-тетрахлородибензодиоксин), ПХДД (полихлорированные дибензо- <i>n</i> -диоксины), ПХДФ (полихлорированные дибензофураны), МХДФ (метилхлорированные дибензофураны), бифенилы. Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ): бенз(а)пирен, метилхлорантрен, бензофлавоны, бензантрацен, 4,7- <i>o</i> -фенантролин. Фармацевтические препараты: страниласт лефлуномид, омепразол, эвгенол (4-аллил-2-метоксифенол), SU5416 (семаксаниб). Другие: икаридин (1-пиперидинкарбоксовая кислота 2-(2-гидроксиэтил)-1-метилпропилэфир).
	Пищевые продукты	Флавоноиды: кверцетин, галангин, карнитин, кризин (5,7-дигидроксифлавоны). Индолы: индол-3-карбинол, ДИМ (3-дииндоилметан), индоло [3, 2- <i>b</i>] карбазол. Куркумин (1,7-бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1,6-гептадиен-3,5-дион)
	Эндогенные	Метаболиты триптофана: кинуреновая кислота, кинуренин, FICZ (6-формилиндоло [3, 2- <i>b</i>] карбазол), индоксилсульфат. Другие: индирубин, 7-кетохолестерин, ПТЕ (эфир замещенной 2-(1'-Н-индол-3'-карбонил) тиазол-4-карбоновой кислоты).
	Микрофлора	3-метилиндол, триптантрин, 1, 4-дигидрокси-2-нафтойной кислоты, малассезин, АМЕ (микотоксин, простой монометиловый эфир)
Антагонисты	Ксенобиотики Пищевые продукты	ТМФ (6, 2, 4,-триметоксифлавоны), GNF351 (8-(2-(1Н-индол-3-ил)этил)-9-изопропил-2-(5-метилпиридин-3-ил)-9Н-пурин-6-амин), СН-223191 (2-метил-2Н-пирозол-3-карбоновой кислоты), ресвератрол, СВ7993113 (2 -((2-(5-бромфуран-2-ил)-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)окси)ацетамид).
Селективные модуляторы АНР	Ксенобиотики	SGA360, 3,4-диметоксинафтофлавоны, МХДФ (6-метокси-1,3,8-трихлордибензофуран), флутамид, ралоксифен, NK150460 (5S, 7S) -7-метил-3-(3-(трифторметил) фенил)-5,6,7,8-тетрагидроциннолин-5-ол).

Большинство первоначальных исследований АНР и его лигандов были посвящены влиянию ТХДД (2,3,7,8-тетрахлородибензодиоксин или тривиальное название – диоксин) на формирование опухоли после длительного кормления им грызунов. В большинстве случаев ТХДД оказывался гепатокарциногеном [23, 24]. Индуцированные ТХДД опухоли также наблюдались во многих других органах; однако, в течение всего времени кормления крыс линии Спрэг-Дулли было отмечено снижение возникновения спонтанных опухолей молочной железы и матки [25]. Активность АНР исследована на многих клеточных линиях и опухолях человека [19], и с развитием селективных модуляторов АНР (SAhRM), включая АНР-активирующие фармацевтические препараты, возникает необходимость использовать АНР как потенциальную мишень для лечения рака и других заболеваний. Рассмотрим роль АНР в канцерогенезе, изученную на культурах опухолевых клеток разного происхождения и на модельных линиях мышей.

2.1. Злокачественные опухоли мочеполовой системы

В таблице 3 приведены примеры влияния нескольких лигандов АНР на различные злокачественные опухоли мочеполовой системы,

а также в провоцировании рака предстательной железы с использованием модельной линии мышей TRAMP [26]. ТХДД и другие диоксиновые соединения ингибируют пролиферацию опухолевых клеток при раке предстательной железы, однако механизмы их действия в разных типах клеток различаются [27, 28]. Роль АНР и его лигандов в опухолевых клетках предстательной железы зависит от андрогенового рецептора (AR). С одной стороны, имеются данные о том, что лиганды АНР являются антиандрогенными в опухолевых клетках предстательной железы, экспрессирующих рецептор андрогена AR, а сам АНР является ингибитором роста опухоли [29]. По другим данным, нокдаун АНР с помощью малых РНК (siАНР) в мутантных по AR раковых клеток аденокарциномы простаты уменьшает пролиферацию [30]. Большинство лигандов АНР индуцируют активность матриксных металлопротеиназ (ММР), которые способны разрушать все типы белков внеклеточного матрикса [28], а антагонист СН223191 ингибирует деление клеток [31]. У мышей линии TRAMP с нормальной экспрессией AR, наблюдалось ингибирование роста опухоли под действием лигандов, но эти данные не согласуются с противоречивыми результатами воздействия ТХДД [26, 32, 33].

Таблица 2. Константы диссоциации комплексов АНР/лиганд

Лиганд АНР	Организм	Константа диссоциации (K_d)	Ссылка
[^3H]ТХДД	Культура клеток аденокарциномы кишечника человека LS180	5,6 нМ	[13]
[^3H]Метилхлорантрен	Культура клеток аденокарциномы кишечника человека LS180	5,8 нМ	[13]
ТХДД	Культура клеток гепатомы человека SKНер-1	14 нМ	[14]
ТХДД	Культура клеток гепатобластомы человека Нер G2	8,8 нМ	[14]
ТХДД	Культура клеток гепатомы человека Мз-Нер-1	5,4 нМ	[14]
2,3,7,8-тетрахлородибензо- <i>n</i> -диоксин (ТХДД)	Клеточная фракция печени мыши линии C57BL/6J	0,3 нМ	[15]
2-Азидо-3-[^{125}I]йодо-7,8-дибромодибензо- <i>n</i> -диоксин	Клеточная фракция печени мыши линии C57BL/6J	0,76 нМ	[15]
1-Азидо-3,7,8-трихлородибензо- <i>n</i> -диоксин	Клеточная фракция печени мыши линии C57BL/6J	0,44 нМ	[15]
1-Азидо-2-[^{125}I]йодо-3,7,8-трихлородибензо- <i>n</i> -диоксин	Клеточная фракция печени мыши линии C57BL/6J	2,1 нМ	[15]
2-Амино-3,7,8-трихлородибензо- <i>n</i> -диоксин	Клеточная фракция печени мыши линии C57BL/6J	0,49 нМ	[15]
1-(5'-Азидо-2'-нитробензамидометил)-2,3,7,8-тетрахлородибензо- <i>n</i> -диоксин	Клеточная фракция печени мыши линии C57BL/6J	13,0 нМ	[15]
1-(4-Азидобензамидометил)-2,3,7,8-тетрахлородибензо- <i>n</i> -диоксин	Клеточная фракция печени мыши линии C57BL/6J	8,1 нМ	[15]
1-(4-Азидо-2-гидроксibenзамидометил)-2,3,7,8-тетрахлородибензо- <i>n</i> -диоксин	Клеточная фракция печени мыши линии C57BL/6J	113 нМ	[15]
1-(6-(4-Азидо-2-нитрофениламино)гексамидометил)-2,3,7,8-тетрахлородибензо- <i>n</i> -диоксин	Клеточная фракция печени мыши линии C57BL/6J	11,0 нМ	[15]
[^3H]ТХДД	Клеточная фракция печени крысы линии Long-Evans и Han-Wistar	3,4–3,9 нМ	[16]
[^3H]ТХДД	Клеточная фракция печени морской свинки линии Hartley	4,6 нМ	[17]
ТХХД	Трансфицированные клетки зелёной мартышки COX-7 плазмидой, содержащей АНР мыши линии C57BL	0,27 нМ	[18]
ТХХД	Трансфицированные клетки зелёной мартышки COX-7 плазмидой, содержащей АНР мыши линии DBA	1,66 нМ	[18]

Интересны данные по изучению влияния АНР на экспрессию микроРНК на клеточных линиях рака предстательной железы. Активация АНР с помощью ТХХД (10 нМ) или ДИМ (25 нМ) приводила к повышению уровня экспрессии miR-150-5p, что отрицательно влияло на пролиферацию и инвазию раковых клеток предстательной железы [34].

Результаты исследований опухолей мочеполовых путей предполагают, что АНР и его лиганды усиливают инвазию раковых клеток [35], тогда как результаты, полученные на клеточных линиях рака почки, противоречивы и, скорее всего, зависят от линии культивируемых клеток [36, 37] (табл. 3).

2.2. Злокачественные опухоли центральной нервной системы

Глиобластома – это самая агрессивная форма злокачественной опухоли головного мозга с плохим прогнозом. Варианты её лечения ограничены и не очень эффективны. Первоначальные исследования показали увеличенную экспрессию АНР и в злокачественных опухолях ЦНС человека, и в клеточных культурах глиобластомы с активацией сигнального пути TGF β , вовлечённого в про-онкогенную активность АНР [38]. Нокдаун АНР (с помощью siАНР) или действие его антагониста СН223191 (10 мкМ) снижало жизнеспособность и миграцию клеток

АНР КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ПРОТИВОРАКОВОЙ ТЕРАПИИ

Таблица 3. Воздействие АНР и его лигандов на различные виды злокачественных опухолей

Культура клеток / Модельный организм	Лиганд/Воздействие (концентрация)	АНР-зависимый ответ	Ссылка
Злокачественные опухоли мочеполовой системы			
Культура клеток аденокарциномы простаты LNCaP	ТХДД (10 нМ)	Ингибирование пролиферации дегидростерон-индуцированных клеток	[27]
		Антиандроген (трансактивация)	[111]
	Бензо[а]пирен (10 мкМ)	Активация генов клеточного цикла, генов, участвующих в репликации и репарации ДНК	[112]
	Экспрессия АНР	Уменьшение пролиферации через β TrCP	[29]
	3-метилхолантрен (1 мкМ)	Ингибирование роста и инвазии клеток	[113]
	ТХДД (1 мкМ), индол-3-карбинол (1 мкМ), CH223191 (1 мкМ)	Активность АНР уменьшает инвазивность раковых клеток.	[114]
Культуры клеток аденокарциномы простаты PC-3, LNCaP, 22Rv1, DU145	–	Высокий уровень экспрессии белка АНР.	[114]
Культуры клеток аденокарциномы простаты PC3, DU145	ТХДД (100 нМ), бензо[а]пирен (100 нМ)	Усиление экспрессии матриксной протеиназы MP9	[28]
Культуры клеток аденокарциномы простаты DU145, PC3 и PC3M	Икаридин (30 мкМ)	Ингибирует рост раковых клеток <i>in vitro/in vivo</i> ; индуцирует апоптоз, уменьшение экспрессии андрогенного рецептора	[115]
	CH223191 (50 мкМ)	Ингибирует рост раковых клеток <i>in vitro/in vivo</i>	[31]
Культуры клеток аденокарциномы простаты PC3, DU145	ТХДД (10 нМ), ДИМ (25 нМ)	Ингибирование инвазии и пролиферации клеток. Повышение уровня экспрессии miR-150-5p	[34]
Культура клеток аденокарциномы простаты C4-2	siАНР	Уменьшение пролиферации	[30]
Культуры клеток аденокарциномы простаты PC3, LNCaP	Бензилбутилфталат (10 мкМ)	Регуляция экспрессии miR-34a. Индукция деления клеток. Усиление экспрессии cyclinD1 и PCNA, снижение экспрессии p21.	[116]
Линия мышей TRAMP	АНР ^{-/-} скрещивания	Уменьшение рака простаты	[32]
	МХДФ (10-40 мг/кг)	Уменьшение опухолевых метастазов	[26]
	ТХДД (1 мкг/кг)	Про- и анти- канцерогенный ответ	[33]
Линия мышей АНР ^{-/-}	Нокаут по АНР	Уменьшение экспрессии Ugt1a1 в мочевом пузыре	[117]
Культура клеток рака мочевого пузыря T24	ТХДД (0,1; 1; 10 нМ)	Увеличение инвазии и матриксных металлопротеиназ (MMP)	[35]
	siАНР	Уменьшение инвазии	
Культуры клеток рака почки человека 786-O, ACHN, 769-P	Индирубин (10 мкМ), ТХДД (0,1 и 1 нМ)	Увеличение инвазии и матриксных металлопротеиназ (MMP)	[37]
	siAhR	Уменьшение инвазии	
Культуры клеток рака почки человека TK-10, Saki-1, SN12-C	Аминофлавоны (1 мкМ)	Увеличение клеточной смерти	[36]
Культуры клеток рака почки человека TK-10, Saki-1, SN12-C и ACHN	Аминофлавоны: AFP 464 (10 нМ - 1 мкМ) и 5F 203 (100 нМ - 100 мкМ)	Снижение клеточной миграции, остановка клеточного цикла и индукция апоптоза.	[118]
Злокачественные опухоли центральной нервной системы			
Культуры клеток глиобластомы	CH223191 (10 мкМ), метилхолантрен (1 мкМ), siАНР/оверэкспрессия	АНР регулирует рост и инвазию раковых клеток; ингибирование роста антагонистами/siAhR	[38]
	Кинуренин (30-100 мкМ), ТХДД (1 нМ), siAhR/оверэкспрессия	АНР как про-онкоген; кинуренин активирует деление раковых клеток; супрессия иммунного ответа	[39]

Таблица 3. Воздействие AHR и его лигандов на различные виды злокачественных опухолей (продолжение)

Культура клеток / Моделльный организм	Лиганд/Воздействие (концентрация)	AHR-зависимый ответ	Ссылка
Культуры клеток глиобластомы. Культура астроцитов	siAHR	AHR регулирует интегрин- и TGFβ-индуцированный уровень злокачественности	[40]
Пациенты с глиобластомами	Полиморфизм <i>AHR</i>	Полиморфизм AHR коррелирует с риском возникновения глиом	[119]
Первичные культуры клеток глиобластомы	—	Прямая корреляция уровня экспрессии AHR со степенью злокачественности опухоли.	[120]
Аденомы гипофиза	AHR/AIP	Снижение уровня AHR и AIP коррелирует с увеличением агрессивности заболевания	[42]
Культура клеток нейробластомы SK-N-SH	AHR	AHR усиливает дифференцировку клеток	[43]
Культура клеток медуллобластомы DAOY	siAHR/оверэкспрессия	Нокдаун AHR уменьшает пролиферацию клеток	[41]
Культура клеток феохромоцитомы PC12	ТХДД (1, 10, 100, 250, 500 и 1000 нМ)	Индукция апоптоза	[44]
Биопсийный материал менингиомы у пациентов с разной степенью злокачественности опухоли	—	Прямая корреляция уровня экспрессии AHR со степенью злокачественности опухоли. AHR-зависимый уровень белка c-Fox	[45]
Рак лёгкого			
Культура клеток карциномы лёгких человека A549	Экспрессия AHR, β-нафтофлавон (10 мкМ)	Индукция роста раковых клеток	[47]
	ТХДД (1 нМ), бенз(а)пирен (1 мкМ), бензофуран (1 мкМ), ПЕ (10 мкМ), FICZ (10 нМ)	Выявлены новые гены-мишени AHR-пути: GREM1, HIPK2, ID1, SOX9, CDH1, BMP6, DKK1, ID3	[121]
Несколько культур клеток	ПАУ (0,1-10 мкМ)	Индукция фактора роста FGF9	[46]
Культура клеток карциномы лёгких человека H1299	Бенз(а)пирен (10 мкМ)	Индукция остеопонтина	[48]
Культура клеток карциномы лёгких человека CL15	Дымовые частицы	AHR защищает от окислительного стресса	[122]
Несколько культур клеток	Экстракты сигаретного дыма	Индукция аденомедуллина	[49]
Культура клеток карциномы лёгких человека H1355 и другие	Бенз(а)пирен (10 мкМ), siAHR	Снижение клеточного роста и уровня образования активных форм кислорода (siAhR)	[123]
Культура клеток карциномы лёгких человека 95 D	Кинуренин (10-100 мкМ)	Активация AHR усиливает метастазирование.	[124]
Пациенты с аденокарциномой лёгких	—	Высокий уровень белка AHR коррелирует с неблагоприятным прогнозом.	[125]
Лейкемия/лимфома			
Культура клеток лимфомы человека U937	ТХДД (10 нМ)	Индукция Cox2, повышенная устойчивость к апоптозу	[52]
Линия мышей C57BL/10J	ТХДД (20 мкг/кг)	Развитие лимфомы в поверхностные лимфатические узлы. Активности AHR и COX-2 повышают устойчивость к апоптозу при развитии лимфомы <i>in vivo</i>	[52]
Культура клеток промиелоцитарного лейкоза человека HL60	Без воздействия	Оверэкспрессия AHR снижала экспрессию Oct4	[126]
Первичные культуры клеток Т-клеточной лейкемии	—	Повышенная экспрессия AHR и его активность без экзогенных лигандов.	[127]
Несколько культур клеток	—	Низкая экспрессия AHR при остром лимфобластном лейкозе	[128]
Культура клеток острого миелоидного лейкоза THP-1	Индол-3-карбинол (1 мкМ – 1 мМ)	Ингибирование клеточной пролиферации, апоптоз, остановка клеточного цикла	[53]

АНР КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ПРОТИВОРАКОВОЙ ТЕРАПИИ

Таблица 3. Воздействие АНР и его лигандов на различные виды злокачественных опухолей (продолжение)

Культура клеток / Модельный организм	Лиганд/Воздействие (концентрация)	АНР-зависимый ответ	Ссылка
Культуры естественных киллеров (NK-клеток), полученных от пациентов с диагнозом острая миелоидная лейкемия	FICZ (30 нМ), CH223191 (3 мкМ)	Активирование АНР приводит к индукции экспрессии miR-29b в NK-клетках, тем самым, ухудшая созревание NK-клеток. Ингибирование АНР повышает апоптоз бластных клеток и снижает их резистентность к цитотоксичности NK-клеток	[54]
Рак пищевода			
Несколько культур клеток	Флавоноид кемпферол (10 мкМ). Салициламид (0,5 мМ)	Индукция гена множественной лекарственной устойчивости ABCG2	[129]
Ткани / несколько культур клеток	β-нафтофлаван, siАНР	Супрессия инвазии раковых клеток	[51]
Меланома			
Несколько культур клеток и линии мышей АНР ^{-/-}	siАНР, АНР-СА	Нокдаун АНР усиливает онкогенность	[55]
Культура клеток меланомы человека А375	Лефлуномид (100 мкМ)	Ингибирование пролиферации клеток	[56]
Культура клеток меланомы человека А205А	ТХДД (1 нМ)	Увеличение инвазии и уровня экспрессии матриксных металлопротеиназ	[58]
Культуры клеток IPC-398/SK-MEL2	siAhR	Нокдаун АНР уменьшает опухолевый рост	[57]
Рак толстой кишки и желудка			
Культура клеток карциномы толстой кишки человека Сасо-2	3'-метилхолантрен (1 мкМ)	Индукция генов <i>IL-1β</i> и <i>MMP9</i>	[130]
	Флавоноиды, 14 видов (10-100 мкМ)	АНР-зависимая индукция генов <i>CYP1A1</i> и <i>UGT1A1</i>	[131]
Культуры клеток колоректальной аденокарциномы человека H508, SNU-C4	ТХДД (1-30 нМ), индол-3-карбинол (1-100 нМ)	Усиление клеточной пролиферации и активация EGFR, ERK1/2 и киназы Src	[60]
Культура клеток карциномы толстой кишки человека LS174T	3'-метилхолантрен (1 и 5 мкМ)	Индукция ABCG2	[59]
Культура клеток карциномы толстой кишки человека LoVo	FICZ (100 нМ)	Ингибирование клеточного роста	[62]
Культуры клеток карциномы толстой кишки человека HCT116, DLD-1, SW837	Кризин (10, 50 и 100 мкМ)	Апоптоз и ингибирование клеточного роста	[61]
Культура клеток аденокарциномы желудка человека AGS	ТХДД (1-100 нМ)	Усиление экспрессии MMP9 и инвазии раковых клеток	[67]
Культуры клеток карциномы желудка человека SGC-7901, MKN45	siАНР	Уменьшение клеточного роста и экспрессии MMP9, индукция апоптоза	[66]
Культура клеток аденокарциномы желудка человека SGC-7901	ДИМ (1-50 мкМ)	Ингибирование пролиферации клеток, индукция апоптоза, замедление клеточного цикла	[68]
Ксенотрансплантация клеток аденокарциномы желудка человека SGC-7901 мышам линии Balb/c	ДИМ (0,5-20 мг/кг/д)	Размер опухоли существенно ниже по сравнению с контрольной группой и зависит от дозы ДИМ. Индукция апоптоза, замедление клеточного цикла	[69]
Культура клеток карциномы желудка человека MNK45 (+ ксенотрансплантация в мышей)	siAhR клетки	Уменьшение веса опухолей	[65]
	Эвгенол (80 мкМ)	Ингибирование ЭМП (эпителиально-мезенхимного перехода) и снижение экспрессии АНР	[65]
Линии мышей АНР ^{-/-}	—	Опухоли толстой / слепой кишки	[64]
	—	Увеличение опухолеобразования при раке, ассоциированном с колитом	[63]
	—	Усиление опухолей слепой кишки	[4]
Линии мышей APC ^{-/+} и АНР ^{-/-}	—	Уменьшение времени до образования опухоли	[64]

Таблица 3. Воздействие AHR и его лигандов на различные виды злокачественных опухолей (продолжение)

Культура клеток / Модельный организм	Лиганд/Воздействие (концентрация)	AHR-зависимый ответ	Ссылка
Линия мышей APC ^{min/+}	Индол-3-карбинол (0,1%), ДИМ (0,01%)	Ингибирование опухолеобразования	[64]
Линия мышей AHR ^{+/+}	Индол-3-карбинол (10 мг/кг)	Уменьшение опухолей при раке, ассоциированном с колитом	[63]
Линия мышей CA-AHR	-	Усиление опухолеобразования, уменьшение остеопонтина	[70, 71]
Линия мышей с колит-ассоциированным раком толстого кишечника	ТХДД (1 мкг)	Повышенная экспрессия miR-132, ингибирование опухолегенеза, супрессия противовоспалительных цитокинов	[132]
Рак печени			
Человек	ТХДД (100 нг/кг/д)	Нет усиления опухолей печени	[133]
Ксенотрансплантация клеток человека HCCLM3 в печень мышей линии Balb/c	ПТЕ (80 мг/кг)	Уменьшение опухолеобразования	[83]
Культура клеток гепатобластомы человека HepG2	Гексахлоробензол (0,05, 0,5 и 5 мкМ)	Пролиферация раковых клеток, регуляция прогрессии клеточного цикла. Индукция фосфорилирования ERK 1/2.	[134]
	Флутамид (20-50 мкМ)	Супрессия роста клеток, AHR-зависимая индукция TGFβ1	[79]
	ТХДД (0,1-100 нМ)	Супрессия пролиферации клеток, повышенная экспрессия p53, Rb, p21	[135]
	ТХДД (10 нМ), CH223191 (10 мкМ)	Экспрессия транспортера нейтральных аминокислот B0AT1 зависит от активности AHR	[136]
	Семаксаниб SU5416 (20 или 40 мкМ)	Ингибирование пролиферации, повышенная экспрессия ингибиторов клеточного цикла p21cip1/waf1	[137]
Несколько культур клеток	Ралоксифен (20 и 40 мкМ)	Ингибирование AHR-зависимого деления клеток, индукция апоптоза	[80]
Культура клеток гепатомы мыши Нера-1	Микотоксины АМЕ (20 и 40 мкМ)	Ингибирование пролиферации, индукция апоптоза	[138]
Линии мышей дикого типа и AHR ^{-/-}	Индукция опухолей печени с помощью диэтилнитросамин (20 мг/кг)	AHR-зависимая супрессия опухолей	[77]
Культура клеток гепатомы человека	ТХДД (0-1000 нМ)	AHR-зависимая индукция c-Jun и p38-митоген-активируемой протеинкиназы	[139]
Культура клеток гепатокарциномы человека Huh7	Куркумин (50 мг/кг)	Уменьшение опухолевого AHR-зависимого роста	[105]
Стволовые клетки печени крысы (rHrSCs)	ТХДД (1 нМ), ДИМ (1 и 10 мкМ), FICZ (10 нМ)	Стимуляция роста клеточных колоний	[140]
Линия мышей AHR ^{b1/b1}	ТХДД (10 мкг/кг)	Промоция опухоли, индуцированной диэтилнитрозамином (0.1 мклМ/г)	[141]
Культура клеток гепатомы 27 человека	Бензо/а/пирен (5 мкг/мл), 3-метилхолантрен (5 мкг/мл), ДМБА (5 мкг/мл)	AHR-независимая стимуляция пролиферации. Активация ЕКК 1/2-зависимого МАР-киназного пути.	[142]
Культуры клеток гепатомы человека и мыши	ТХДД (1 нМ)	Индукция активности N-миристоилтрансферазы 2 (NMT2)	[143]
Рак молочной железы			
Человек	Отдалённые последствия катастрофы в Севезо (Италия) в 1976 г с выбросом высокого уровня ТХДД	Не было избытка опухолей молочных желез и гинекологических органов	[144]

АНР КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ПРОТИВОРАКОВОЙ ТЕРАПИИ

Таблица 3. Воздействие АНР и его лигандов на различные виды злокачественных опухолей (продолжение)

Культура клеток / Модельный организм	Лиганд/Воздействие (концентрация)	АНР-зависимый ответ	Ссылка
Культура клеток аденокарциномы молочной железы MDA-MB-231	Ралоксифен (10 мкМ) Аналог ралоксифена Y134 (10 мкМ)	Индукция апоптоза	[80], [93]
Культуры клеток аденокарциномы молочной железы MCF-7, SK-BR-3	NK150460 (0,01-2,5 мкМ)	Индукция апоптоза	[145]
Культура клеток аденокарциномы молочной железы TNBC	shRNA	Супрессия АНР приводила к повышенной чувствительности клеточного апоптоза, уменьшению клеточной пролиферации, миграции и инвазии	[146]
Опухолевые ткани молочной железы пациентов с аденокарциномой	—	Экспрессия АНР обнаруживается в протоковой карциноме <i>in situ</i> , в инвазивной протоковой карциноме и инвазивной дольковой карциноме	[147]
Культуры клеток аденокарциномы молочной железы MDA-MB-468, Cal51	Аминофлавоны (100 нМ, 500 нМ, 1 мкМ, 10 мкМ)	Активация транскрипции АНР, но ингибирование клеточного роста не зависит от АНР	[148]
Культуры клеток аденокарциномы молочной железы MCF-7, MDA-MB-231	Омепразол (200 мкМ)	Ингибирование клеточной инвазии <i>in vitro</i>	[78]
Культура клеток аденокарциномы молочной железы MCF-7	Инсулин подобный ростовой фактор 2 (IGF-2) (100 нг/мл)	Пролиферация клеток, индуцированная IGF-2, зависела от экспрессии АНР	[149]
Культуры клеток аденокарциномы молочной железы MDA-MB-231, BT474	ТХДД (10 нМ), МХДФ (5 мкМ)	Индукция антиметастатической miR-335	[51]
Культуры клеток аденокарциномы молочной железы MDA-MB-453, HCC-38, MDA-MB-157, BT-474, MDAMB-435	ТХДД (10 и 20 нМ), МХДД (5 и 10 мкМ)	Ингибирование АНР-зависимого роста клеток	[150]
Культура клеток аденокарциномы молочной железы с нокаутом АНР (MCF-7 АНР ^{KO})	Бенз(а)пирен (10-50 мкМ), бенз(а)антрацен (10 мкМ)	АНР-зависимый контроль формирования эстрогенных метаболитов бенз(а)пирена, влияние на ER-зависимую индукцию клеточной пролиферации и прогрессию клеточного цикла	[151]
Культуры клеток аденокарциномы молочной железы BP1, Hs578T, MDA-MB-231, SUM149	siАНР, CH223191 (10 мкМ), CB7993113 (10 мкМ)	Ингибирование АНР приводило к уменьшению экспрессии маркеров опухолевой агрессивности. Уменьшение миграции, инвазии раковых клеток и метастазирование опухолей.	[94]
Культура клеток воспалительной аденокарциномы молочной железы человека SUM149	Кинуренин (100 мкМ) ксантуреновая кислота (50, 100 мкМ)	Увеличение метастазирования опухолей	[101]
Первичные культуры клеток аденокарциномы молочной железы разных типов	—	Уровень экспрессии АНР не зависит от типа рака молочной железы. Высокий уровень АНР коррелирует с экспрессией генов воспаления и метаболизма триптофана. Уровень мРНК репрессора АНР ассоциирован с безрецидивной выживаемостью пациентов.	[152]
Культуры клеток аденокарциномы молочной железы человека SKBR-3, MCF-7, T47D, MDA-MB-231, HS578	ТХДД (10 нМ), ДМБА (5 мкМ)	АНР контролирует пролиферацию, развитие, самообновление и хемотрезистентность раковые стволовые клетки молочной железы посредством ингибирования фосфатазы PTEN и активации путей β-катенина и Akt	[153]
Культуры клеток аденокарциномы молочной железы человека MDA-MB-231 и T47D	Флавоноид флавицин (50-300 мкМ)	Ингибирование миграции и инвазии раковых клеток. Супрессия прометастатического фактора Sox4 с помощью индукции кластера miR-212/132. Супрессия экспрессии генов B-cell lymphoma 2 (Bcl2) и integrinα4 (ITGA4)	[92]

Таблица 3. Воздействие AHR и его лигандов на различные виды злокачественных опухолей (продолжение)

Культура клеток / Модельный организм	Лиганд/Воздействие (концентрация)	AHR-зависимый ответ	Ссылка
Культуры клеток аденокарциномы молочной железы человека MCF-7, T47D, MDA-MB-231	ТХДД (10 нМ)	Экспрессия гена ароматазы, фермента, превращающего андрогены в эстрогены. AHR стимулирует эстроген-зависимую прогрессию рака молочной железы путём индукции экспрессии ароматазы.	[154]
Пациенты с диагнозом протоковая карцинома молочной железы	—	Позитивная корреляция между экспрессией AHR и ароматазы	[154]
Гибридный мыши CB6F1 (первое поколение от скрещивания самок линии Balb/c с самцами линии C57Bl/6)	ТХДД (10 мкг/кг) в течение 3 недель, потом ДМБА (1 мг) в течение 6 недель	Ингибирование роста опухоли	[87]
Линия мышей Balb/c с инъекцией раковых клеток 4T1.2	ТХДД (5 мг/кг)	Нет влияния на первичный рост опухоли. Уменьшение метастазирования опухолей в легкие и другие молочные железы. ТХДД не влиял на пролиферацию и миграцию клеток 4T1.2 <i>in vitro</i>	[89]

Примечание. **Линия мышей TRAMP** - трансгенная линия мышей C57BL/6, у которых развивается простатическая интраэпителиальная неоплазия. Используется как модель для изучения аденокарциномы простаты. **Линия мышей AHR^{+/+}** - особи дикого типа. **Линия мышей AHR^{-/-}** - особи с нокаутом *AHR* или нулевой мутацией *AHR*, полученные путём генетического таргетинга с заменой экзона 1 или 2 гена *AHR* на ген *Neo* (*Neomycin resistance gene*). **Линия мышей AHR-CA** - особи с конститутивно активным арил-гидрокарбоновым рецептором. **Линия мышей APC^{-/-} или APC^{min/+}** - гетерозиготная линия мышей с точечной мутацией гена *APC* (*Adenomatous polyposis coli*). Особи имеют множественные неоплазии кишечника (multiple intestinal neoplasia, Min). **Линия мышей AHR^{bl/bl}** - особи с аллелем гена *AHR^{bl}* с высокой аффинностью связывания для диоксина. **siAHR** - нокаунт *AHR* с помощью малых интерферирующих РНК. **shRNA** - small hairpin RNA - короткие РНК, образующие шпильки.

глиобластомы [38]. Последующее исследование авторов этой группы показало, что опосредованный триптофан-2,3-диоксигеназой метаболизм триптофана, превращающий его в кинуренин, является ключевым прокарциногенным событием, поскольку кинуренин провоцирует AHR-зависимую выживаемость и подвижность опухолевых клеток [39]. Недавно показано, что в глиобластоме существует взаимосвязь между AHR, интегрином и TGFβ [40]. Понятно, что эти исследования демонстрируют потенциальную клиническую роль антагонистов AHR в лечении глиобластомы. Исследования на других типах опухолей центральной нервной системы, включая медуллобластому и аденомы гипофиза, также показывают, что AHR является про-онкогеном [41, 42], тогда как в клетках нейробластомы AHR усиливает дифференцировку [43], а ТХДД индуцирует апоптоз культивируемых клеток феохромоцитомы PC12 [44]. В биопсийном материале менингиом, взятом у пациентов с разной степенью злокачественности, была выявлена прямая зависимость между уровнем экспрессии белка AHR и степенью злокачественности опухоли [45]. Эти исследования показывают разнополярные мнения о роли AHR и его лигандов в канцерогенезе головного мозга (табл. 3).

2.3. Рак лёгкого, пищевода. Меланома, лейкемия и лимфома

Рак лёгких является наиболее распространённым видом рака среди мужчин. Во всем мире ежегодно диагностируется более 1 миллиона новых случаев

заболевания, при этом примерно 60000 из них – в России. Уровень смертности при раке лёгких остаётся высоким на протяжении долгих лет (по данным ВОЗ, 2017). У пациентов с диагнозом “карцинома легких” выявляется повышенный уровень экспрессии AHR. Большинство исследований на культурах клеток рака лёгких показывают, что различные лиганды-агонисты AHR, например, экстракты табачного дыма, ПАУ (полициклические ароматические углеводороды), β-нафтофлавоны, ТХДТ, индуцируют рост раковых клеток через активацию экспрессии генов ростовых факторов и генов, активирующих деление клеток [46, 47]. Также было отмечено, что в клетках карциномы лёгких экспрессия AHR положительно коррелирует с экспрессией аденомедуллина и остеопонтина, которые способствуют росту и прогрессированию опухоли [48, 49] (табл. 3).

Используя линии мышей с нулевой мутацией *AHR* (*AHR^{-/-}*), было показано, что в фибробластах лёгких AHR регулирует экспрессию микроРНК, в частности miR-196a, которые контролируют пролиферацию и апоптоз клеток. Интересно, что эта регуляция была независимой от действия ксенобиотиков [50].

Во многих случаях избыточная экспрессия AHR обнаруживается при раке пищевода, лейкемии и лимфоме. Было показано, что β-нафтофлавоны значительно ингибируют инвазию раковых клеток пищевода [51]. Воздействие ТХДД на клетки лимфомы человека и мышей с лимфомой приводило к повышению активности циклооксигеназы (COX2) и усилению

устойчивости к апоптозу [52]. Индол-3-карбинол ингибировал клеточную пролиферацию, индуцировал апоптоз и остановку клеточного цикла клеток острого миелоидного лейкоза ТНР-1 [53]. При исследовании первичных культур НК-клеток (естественных киллеров) – лимфоцитов, полученных от пациентов с диагнозом острая миелоидная лейкемия, было выявлено, что активность АНР приводит к индукции miR-29b, тем самым ухудшает развитие и деление НК-клеток. Влияние антагониста СН223191 повышает апоптотические показатели бластных клеток и снижает их устойчивость к цитотоксичности НК-клеток. Авторы предлагают использовать антагонисты АНР в качестве терапевтических агентов для лечения лейкемии [54].

Противоречивые данные имеются о меланоме. Нокдаун *АНР* (с помощью siАНР) усиливал опухолеобразование *in vivo*, а ледфлуномид ингибировал пролиферацию клеток меланомы [55, 56]; однако сообщалось также, что нокдаун *АНР* снижал пролиферацию клеток [57] и ТХДД увеличивал инвазию опухоли и экспрессию металлопротеиназ MMP [58] (табл. 3). Различия в этих данных могут быть вызваны тем, что исследования выполнялись на разных культурах клеток и модельных линиях мышей. Очевидно, что результаты этих исследований нуждаются в дополнительной проверке.

2.4. Рак толстой кишки и желудка

Функции лигандов АНР в клетках рака толстой кишки зависят от типа клеток и лигандов (табл. 3). Несколько разных лигандов, например, 3-метилхолантрен (МС), в исследованиях на клеточных линиях Сасо-2, LS174Т и ТХДД – на клеточных линиях Н508, SN7-С4, проявляют проонкогенный потенциал, индуцируя деление клеток и экспрессию генов, связанных с ремоделированием структур внеклеточного матрикса (MMP9) и транспортом ксенобиотиков (ABCG2) [58-60]. Однако, в исследованиях на других клеточных линиях опухолей толстой кишки АНР-лиганды ингибировали деление клеток: FICZ (на линии LoVo) и кризин (на линиях НСТ116, DLD-1 и SW837) [61, 62]. Напротив, несколько исследований *in vivo* показывают, что у мышей с нулевой мутацией АНР (АНР^{-/-}) и у мышей с множественной неоплазией кишечника линии APC^{min/+} (с точечной мутацией гена *APC*) усиливает канцерогенез толстой и слепой кишки, а действие лигандов I3C и DIM ингибирует канцерогенез [4, 63, 64]. Таким образом, на модели мыши *in vivo* была ясно показана положительная опухолево-супрессорная активность АНР в развитии рака толстой/слепой кишки и положительная роль специфических лигандов АНР в ингибировании канцерогенеза.

Работы на культуре клеток карциномы желудка MNK5 *in vitro* и *in vivo* (ксенотрансплантация) показывают, что АНР способствует делению, миграции и выживанию опухолевых клеток [65, 66]. ТХДД индуцирует пролиферацию и инвазию клеток карциномы желудка AGS [67], тогда как ДИМ снижает деление клеток SGC-7901 [68, 69]. Однако, неясно,

зависит ли от АНР этот ингибирующий эффект DIM. Экспрессия конститутивно активного АНР (CA-АНР) у мышей приводит к образованию опухоли желудка, что свидетельствует о протоонкогенной роли рецептора [70, 71].

2.5. Рак печени

Рак печени является вторым после рака лёгких по максимальным показателям смертности от злокачественных новообразований во всем мире, на которые приходится более 750000 случаев в год. Хотя рак печени гораздо чаще встречается в Юго-Восточной Азии, статистика заболеваемости раком печени во всем мире, в том числе и в России, растёт. Прогнозы для больных с раком печени неблагоприятны: примерно 15% пациентов проживут 5 лет после постановки диагноза [72]. Такой плохой прогноз объясняется в значительной степени устойчивостью гепатоцеллюлярной карциномы (именно такой тип опухоли встречается в 90% случаях при раке печени) к химиотерапии и отсутствием возможных таргетных (биологически направленных) методов лечения. Единственная существующая таргетная терапия рака печени – это применение препарата сорафениб (ингибитор киназ), который продлевает жизнь пациентов в среднем на 3 месяца [73]. Одним из перспективных подходов противораковой терапии является разработка таргетного метода на основе АНР и его лигандов. Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* при гепатоцеллюлярной карциноме суммированы в таблице 3.

У мышей разных линий с нокаутом по гену *АНР*, размер печени гораздо меньше, и имеются дефекты в развитии сосудистой сети [74-76]. Гены, необходимые для нормального роста и развития, часто играют важную роль в онкогенезе. Они функционируют как онкогены или опухолевые супрессоры, а иногда одновременно и как онкосупрессор и как онкоген. Это зависит от генетического фона или экспрессии других регуляторных белков. У мышей с нулевой мутацией *АНР* не развиваются спонтанные опухоли в печени. Это предполагает, что *АНР* не является классическим геном-супрессором опухолей. В норме, онкогенезу противостоит генетически запрограммированная система “проверок” и “противовесов”, которая элиминирует аномальные клетки. Эндогенный *АНР* функционирует как ген-модификатор опухоли при раке печени в отсутствие каких-либо экзогенных лигандов. Возможность АНР выступать в роли модификатора опухоли была исследована на мышах, которые подверглись воздействию химических канцерогенов. Гап и соавт. использовали генотоксический канцероген, диэтилнитрозамин (ДЭН), для индуцирования опухолей печени у мышей дикого типа с нормальным *АНР*, и мышей с нокаутом по *АНР* [77]. ДЭН не является АНР-лигандом и его применение позволило изучить функции АНР, не зависящие от ксенобиотиков. У мышей с нокаутом по *АНР* (АНР^{-/-}) после инъекции ДЭН значительно чаще появлялись опухоли в печени по сравнению с мышами дикого типа АНР^{+/+}. Также, количество новообразований и их размер

был выше у мышей $\text{АНР}^{-/-}$, чем у особей $\text{АНР}^{+/+}$. Показатели клеточной пролиферации, экспрессии цитокинов, повреждения ДНК были существенно выше у мышей дикого типа. Это позволило авторам сделать вывод, что АНР функционирует как супрессор или модификатор опухоли при раке печени [77].

Исследования на культурах клеток гепатоцеллюлярной карциномы показали, что уровень экспрессии АНР повышен в раковых клетках печени, а его лиганды ингибируют клеточную пролиферацию и/или индуцируют гибель раковых клеток, и эти эффекты зависят от уровня экспрессии самого АНР [56]. Во многих лабораториях были предприняты поиски лигандов АНР, которые обладают противораковым эффектом на гепатоцеллюлярную карциному [19, 56, 78-80]. Специфика и селективность идентифицированных малых молекул для АНР были подтверждены в хорошо охарактеризованных клеточных системах. Более того, эти соединения тестировали на АНР-зависимые, ингибирующие рост, эффекты в раковых клетках. Это привело к идентификации перспективных лигандов АНР с потенциальными противораковыми эффектами, одним из которых был ралоксифен. Ралоксифен представляет собой селективный модулятор рецептора эстрогена, используемый для профилактики остеопороза. Ралоксифен связывается с АНР, способствуя его ядерной транслокации для активации генов-мишеней [80, 81]. АНР-зависимая запрограммированная гибель раковых клеток молочной железы и печени, которые не экспрессируют рецептор эстрогена, способствовала ингибированию роста, вызванному ралоксифеном. Несмотря на способность ТХДД сильно активировать АНР, он не индуцирует апоптоз. В этом отношении другие лиганды АНР, например, ралоксифен, уникальны [80]. В отличие от ТХДД, ралоксифен не является лигандом с высоким сродством к АНР, поэтому важно понять, каким образом этот лиганд-селективный АНР-путь вызывает противораковый эффект. Ралоксифен хорошо переносится человеком, поэтому для будущих клинических исследований важно продолжать работу по созданию новых препаратов на основе этого вещества с более сильной аффинностью к АНР.

Анализ химикатов в рамках проекта ToxCast, который изучает влияние химических веществ, приводящих к неблагоприятным последствиям для здоровья, в частности, их способность активировать ядерные рецепторы, включая АНР, показал отсутствие связи между активацией АНР и прогрессированием поражений печени [82]. Рост клеток гепатомы человека HCCLM3 был ингибирован как *in vitro*, так и *in vivo* (ксенотрансплантат) под действием лиганда АНР, ITE [83]. Флутамид, антиандроген и используемый препарат при лечении простаты, также является лигандом АНР, а способность флутамида супрессировать рост клеток обусловлена АНР-зависимой индукцией $\text{TGF}\beta 1$ в человеческих клетках гепатоцеллюлярной карциномы [79]. АНР-опосредованная активация сигналов $\text{TGF}\beta 1$ приводила к активации ингибирующих клеточный цикл белков p15 и p27, а нокдаун по АНР (с помощью siАНР) или по $\text{TGF}\beta 1$ аннулировал

антипролиферативные эффекты флутамида. Это пример АНР-зависимого фармацевтического препарата, который может быть использован при лечении не только рака предстательной железы, но и гепатоцеллюлярной карциномы.

2.6. Рак молочной железы

Рак молочной железы – наиболее распространённый рак среди женщин во всем мире, и большая часть летальных случаев при этом заболевании вызваны метастазами. Рак молочной железы состоит из множества подтипов с разными молекулярными маркерами. Три основных гормонзависимых подтипа рака молочной железы: (1) гормончувствительный рак, при котором экспрессируется рецептор эстрогена (ER) и рецептор прогестерона (PR), (2) HER2-позитивный рак с оверэкспрессией белка HER2 (рецептор эпидермального фактора роста человека 2) и (3) трижды негативный рак молочной железы (triple-negative breast cancers, TNBC), при котором не экспрессируются ни рецептор ER, ни рецептор PR, а экспрессии HER2 может не быть совсем или она может быть в норме [84, 85].

Примерно 20% случаев рака молочной железы диагностируются как трижды негативные [86]. Рак молочной железы этого типа имеет плохие прогнозы и наиболее трудно поддаётся лечению. АНР экспрессируется во всех трёх типах [80]. Более высокая экспрессия АНР позитивно коррелирует с лучшим прогнозом, включая увеличение общей продолжительности жизни пациентов и выживаемости без отдалённого метастазирования в разных формах рака молочной железы [80].

Применение таргетной терапии на основе АНР – уникальная возможность для пациентов с раком молочной железы с ограниченными вариантами лечения. В таблице 3 приведены примеры недавних работ, где рассмотрена роль АНР при раке молочной железы. Результаты многих исследований, представленные в этой таблице, подтверждают использование АНР в качестве противораковой мишени при раке молочной железы. Предварительная обработка ТХДД мышей линии СВ6F1 ингибировала опухолеобразование, вызванное химическим канцерогеном 7,12-диметилбенз[а]антраценом (ДМБА) в молочных железах [87]. Дииндоилметан (ДИМ), пищевой лиганд АНР, также ингибировал ДМБА-индуцированное опухолеобразование в молочных железах у крыс линии Спрег-Доули [88].

На сингенной мышинной модели метастазов рака молочной железы было показано, что воздействие ТХДД уменьшало метастазирование опухолей молочной железы в лёгкие и другие молочные железы [89]. Интересно, что лечение ТХДД не влияло на первичный рост опухолей у этих мышей и не влияло на клеточную пролиферацию в экспериментах *in vitro*. Данные этих исследований показывают положительную динамику тестирования таргетинга АНР в качестве противораковой терапии как *in vitro*, так и *in vivo*. Так как большинство случаев смертельного исхода при раке молочной железы вызвано осложнениями метастазов

в отдалённые органы, систематическое тестирование различных классов модуляторов АНР, скорее всего, поможет идентифицировать те, которые эффективно ингибируют метастазирование.

Омепразол, ингибитор протонного насоса, активирует АНР, а также уменьшает метастазирование при трижды негативном раке молочной железы [78]. Активация АНР некоторыми агонистами, включая омепразол, подавляет экспрессию сопряжённого с G-белком рецептора CXCR4, который связан с образованием метастазов опухолей молочной железы [78, 89-91]. микроРНК, регулируемые АНР, также играют роль при метастазировании рака молочной железы. ТХДД и МХДФ индуцировали экспрессию miR-335 в клетках BT474 и MDA-MD-231, что приводило к ингибированию прометастатического гена *SOX4* и ингибированию метастазов в лёгкие *in vivo* [51]. Новый агонист ряда флавоноидов флавицин также индуцировал кластер микроРНК, miR-212/132, что ингибировало миграцию и инвазию раковых клеток [92].

Селективный модулятор эстрогеновых рецепторов ралоксифен индуцирует апоптоз в опухолевых клетках молочной железы типа TNBC, что указывает на то, что это соединение или его аналоги также обладают потенциалом АНР-таргетной терапии при раке молочной железы [80, 93].

В экспериментах с ксенотрансплантацией клеток аденокарциномы молочной железы (клеточные линии BP1, Hs578T, MDA-MB-231, SUM149) человека в организм рыбок *Danio rerio* нокдаун АНР (siАНР) и применение антагонистов АНР (CH223191, CB7993113) снижали инвазию и миграцию раковых клеток человека, уменьшали метастазирование опухолей [94]. Это было связано с уменьшением экспрессии генов, связанных с инвазией (например, фибронектина, VCAM1, тромбоспондина, MMP1) и увеличением экспрессии CDH1/E-кадгерина, ранее связанного со сниженной опухолевой агрессией. Парадоксально, что применение агонистов (ТХДД, ДИМ) в тех же экспериментах также снижало инвазию раковых клеток и блокировало метастазы *in vivo*, но ускоряло миграцию [94]. Эти данные показывают сложность модуляции АНР-активности при раке, предполагая, что ингибиторы АНР и, в некоторых случаях, агонисты АНР, могут быть полезны в качестве терапии рака.

2.7. Раковые стволовые клетки

АНР играет роль в функционировании стволовых клеток, и ряд недавних исследований показывает, что антагонисты АНР способствовали экспансии гемопоэтических стволовых клеток [95-99]. Раковые стволовые клетки часто устойчивы к лекарственным средствам и важны для поддержания и экспансии отдельных типов опухолей. Существует доказательство того, что АНР может быть мишенью в раковых стволовых клетках. Например, активирующий АНР фармацевтический препарат траниласт значительно ингибирует рост раковых стволовых клеток молочной железы и предотвращает метастазирование в лёгкие у мышей, которым вводили клетки

трижды негативного рака молочной железы линии MDAMB-231, устойчивые к действию противоопухолевого препарата митоксатрона [100].

Другое исследование продемонстрировало АНР-зависимый ответ раковых производных стволовых клеток трижды негативного рака молочной железы линии Hs578T. Было показано, что лиганды индуцируют взаимодействие АНР с Sox2, регулятором самовоспроизведения, что наглядно продемонстрировало роль АНР и его агонистов как “усилителей” стволовых клеток рака [101]. Эти результаты отличаются от данных, полученных при использовании траниласта, что свидетельствует о различных функциях АНР, зависимых от клеточного контекста в стволовых клетках рака молочной железы и, возможно, связанных с дифференциальной экспрессией ARR, ARNT, HIF-1 α и других кофакторов. В работе Cheng и соавт. [102] описаны эффекты воздействия производных триптофана, в том числе ITE, демонстрирующие подавление транскрипции Oct4 в стволовых раковых клетках. Лиганд ITE вызвал АНР-зависимое снижение экспрессии Oct4 – маркера стволовых клеток. Также после воздействия ITE происходила индукция дифференцировки стволовоподобных раковых клеток и уменьшение их опухолевого потенциала в моделях опухоли подкожного и ортотопического ксенотрансплантата. Напротив, антагонисты АНР усиливали активность стволовых клеток при лейкемии [103], что согласовывалось с эффектами, сообщаемыми при изучении гемопоэтических стволовых клеток [95]. Эти и другие исследования [104-106] показывают, что АНР и гены, регулируемые им, важны для раковых стволовых клеток, а лиганды АНР (агонисты или антагонисты) являются уникальным набором агентов для терапии рака стволовых клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруженная функция АНР выступать в качестве модификатора опухоли и противораковые эффекты, стимулируемые различными классами лигандов АНР с разнообразной фармакологией, являются сильными аргументами для изучения сигнального пути АНР в контексте его использования в противораковой терапии. Связь АНР с ТХДД, известный негативный эффект которого обусловлен активацией АНР, подорвала доверие к этому рецептору и снизила поддержку со стороны крупных финансовых учреждений и биотехнологических компаний научных работ в области терапии рака на основе АНР. Причина осторожного подхода к использованию АНР в противораковой терапии понятна в том случае, если есть другие варианты лечения или известны другие молекулярные пути для таргетной терапии. Однако, для лечения тяжёлых раковых заболеваний и рака, варианты лечения которого очень ограничены, или их не существует вообще (рак поджелудочной железы, печени, гормонально-независимая форма рака молочной железы и предстательной железы), пришло время использовать потенциал АНР для разработки нового

класса противораковых препаратов. Важно определить режим функционирования АНР, который вносит вклад в его противораковое действие, и некоторые общие вопросы, включая регуляцию генов клеточного цикла, взаимодействие с различными регуляторными молекулами и негеномные пути, которые вносят вклад в противораковую активность АНР. Дизайн и подбор лигандов на основе механизма действия АНР позволит обнаружить среди них новые молекулы, ценные с точки зрения онкотерапии. Среди рецепторов и их лигандов существует множество примеров их успешного использования в клинических целях, например, ретиноид X рецептор (препарат бексаротин), эстрогеновый рецептор (препараты тамоксифен и ралоксифен), андрогеновый рецептор (флутамид, энзалутамид) и глюкокортикоидный рецептор (флутиказон) [107-110]. Было бы замечательно пополнить этот список арил-гидрокарбоновым рецептором.

БЛАГОДАРНОСТИ

Данная работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-34-00162 мол-а и раздела Государственного задания ИБР РАН №0108-2018-0001.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fukunaga B.N., Probst M.R., Reisz-Porszasz S., Hankinson O. (1995) J. Biol. Chem., **270**, 29270-29278.
2. Feng S., Cao Z., Wang X. (2013) Biochim. Biophys. Acta, **1836**, 197-210. DOI: 10.1016/J.BBCAN.2013.05.001.
3. Tissue Expression of AHR – Summary – The Human Protein Atlas. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000106546-AHR/tissue>.
4. Ikuta T., Kobayashi Y., Kitazawa M., Shiizaki K., Itano N., Noda T., Pettersson S., Poellinger L., Fujii-Kuriyama Y., Taniguchi S., Kawajiri K. (2013) Carcinogenesis, **34**, 1620-1627. DOI: 10.1093/carcin/bgt083.
5. Beischlag T.V., Morales J.L., Hollingshead B.D., Perdew G.H. (2008) Crit. Revs. Eukar. Gene Expr., **18**, 207-250.
6. Cauchi S., Stücker I., Cénée S., Kremers P., Beaune P., Massaad-Massade L. (2003) Pharmacogenetics, **13**, 339-347. DOI: 10.1097/01.fpc.0000054093.48725.79.
7. Wang F., Samudio I., Safe S. (2001) Mol. Cell. Endocrinol., **172**, 91-103.
8. Tojo M., Matsuzaki K., Minami T., Honda Y., Yasuda H., Chiba T., Saya H., Fujii-Kuriyama Y., Nakao M. (2002) J. Biol. Chem., **277**, 46576-46585. DOI:10.1074/jbc.M205987200.
9. Xu C., Li C.Y.-T., Kong A.-N.T. (2005) Arch. Pharmacol. Res., **28**, 249-268.
10. Gasiewicz T.A., Singh K.P., Casado F.L. (2010) Chemico-Biological Interactions, **184**, 246-251. DOI: 10.1016/j.cbi.2009.10.019.
11. Akahoshi E., Yoshimura S., Ishihara-Sugano M. (2006) Environmental Health: A Global Access Science Source, **5**, 24. DOI: 10.1186/1476-069X-5-24.
12. Akishina A.A., Vorontsova J.E., Cherezov R.O., Mertsalov I.B., Zatssepina O.G., Slezinger M.S., Panin V.M., Petruk S., Enikolopov G.N., Mazo A., Simonova O.B., Kuzin B.A. (2017) Oncotarget, **8**. DOI: 10.18632/oncotarget.22173.
13. Harper P.A., Prokipcak R.D., Bush L.E., Golas C.L., Okey A.B. (1991) Arch. Biochem. Biophys., **290**, 27-36.
14. Roberts E.A., Harper P.A., Wong J.M., Wang Y., Yang S. (2000) Arch. Biochem. Biophys., **384**, 190-198. DOI: 10.1006/abbi.2000.2059.
15. Poland A., Glover E., Ebetino F.H., Kende A.S. (1986) J. Biol. Chem., **261**, 6352-6365.
16. Pohjanvirta R., Viluksela M., Tuomisto J.T., Unkila M., Karasinska J., Franc M.A., Holowenko M., Giannone J.V., Harper P.A., Tuomisto J., Okey A.B. (1999) Toxicol. Appl. Pharmacol., **155**, 82-95. DOI: 10.1006/taap.1998.8565.
17. Bank P.A., Yao E.F., Swanson H.I., Tullis K., Denison M.S. (1995) Arch. Biochem. Biophys., **317**, 439-448.
18. Ema M., Ohe N., Suzuki M., Mimura J., Sogawa K., Ikawa S., Fujii-Kuriyama Y. (1994) J. Biol. Chem., **269**, 27337-27343.
19. Safe S., Lee S.-O., Jin U.H. (2013) Toxicological Sciences, **135**, 1-16. DOI: 10.1093/toxsci/ktf128.
20. Tice C.M., Zheng Y.J. (2016) Bioorg. Med. Chem. Letts., **26**, 4157-4164. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.07.067.
21. Haggiag S., Ruggieri S., Gasperini C. (2013) Ther. Adv. Neurol. Disord., **6**, 343-352. DOI: 10.1177/1756285613499424.
22. Loaiza-Pérez A.I., Kenney S., Boswell J., Hollingshead M., Alley M.C., Hose C., Ciolino H.P., Yeh G.C., Trepel J.B., Vistica D.T., Sausville E.A. (2004) Mol. Cancer Ther., **3**, 715-725.
23. Bock K.W., Köhle C. (2005) Biochem. Pharmacol., **69**, 1403-1408. DOI: 10.1016/j.bcp.2005.02.004.
24. Knerr S., Schrenk D. (2006) Mol. Nutr. Food Res., **50**, 897-907. DOI: 10.1002/mnfr.200600006.
25. Kociba R.J., Keyes D.G., Beyer J.E., Carreon R.M., Wade C.E., Dittenber D.A., Kalnins R.P., Frauson L.E., Park C.N., Barnard S.D., Hummel R.A., Humiston C.G. (1978) Toxicol. Appl. Pharmacol., **46**, 279-303.
26. Fritz W.A., Lin T.-M., Safe S., Moore R.W., Peterson R.E. (2009) Biochem. Pharmacol., **77**, 1151-1160. DOI: 10.1016/j.bcp.2008.12.015.
27. Barnes-Ellerbe S., Knudsen K.E., Puga A. (2004) Mol. Pharmacol., **66**, 502-511. DOI: 10.1124/mol.104.000356.
28. Haque M., Francis J., Sehgal I. (2005) Cancer Letts., **225**, 159-166. DOI: 10.1016/j.canlet.2004.11.043.
29. Gluschnaider U., Hidas G., Cojocar G., Yutkin V., Ben-Neriah Y., Pikarsky E. (2010) PLoS One, **5**, e9060. DOI: 10.1371/journal.pone.0009060.
30. Tran C., Richmond O., Aaron L., Powell J.B. (2013) Biochem. Pharmacol., **85**, 753-762. DOI: 10.1016/j.bcp.2012.12.010.
31. Richmond O., Ghotbaddini M., Allen C., Walker A., Zahir S., Powell J.B. (2014) PLoS One, **9**, e95058. DOI: 10.1371/journal.pone.0095058.
32. Fritz W.A., Lin T.-M., Cardiff R.D., Peterson R.E. (2007) Carcinogenesis, **28**, 497-505. DOI: 10.1093/carcin/bgl179.
33. Moore R.W., Fritz W.A., Schneider A.J., Lin T.-M., Branam A.M., Safe S., Peterson R.E. (2016) Toxicol. Appl. Pharmacol., **305**, 242-249. DOI: 10.1016/j.taap.2016.04.018.
34. Yu J., Feng Y., Wang Y., An R. (2018) Arch. Biochem. Biophys., **654**, 47-54. DOI: 10.1016/j.abb.2018.07.010.
35. Ishida M., Mikami S., Kikuchi E., Kosaka T., Miyajima A., Nakagawa K., Mukai M., Okada Y., Oya M. (2010) Carcinogenesis, **31**, 287-295. DOI: 10.1093/carcin/bgp222.
36. Callero M.A., Suárez G.V., Luzzani G., Itkin B., Nguyen B., Loaiza-Pérez A.I. (2012) Int. J. Oncol., **41**, 125-134. DOI: 10.3892/ijo.2012.1427.

37. Ishida M., Mikami S., Shinojima T., Kosaka T., Mizuno R., Kikuchi E., Miyajima A., Okada Y., Oya M. (2015) *Int. J. Cancer*, **137**, 299-310. DOI: 10.1002/ijc.29398.
38. Gramatzki D., Pantazis G., Schittenhelm J., Tabatabai G., Köhle C., Wick W., Schwarz M., Weller M., Tritschler I. (2009) *Oncogene*, **28**, 2593-2605. DOI: 10.1038/onc.2009.104.
39. Opitz C.A., Litzenburger U.M., Sahm F., Ott M., Tritschler I., Trump S., Schumacher T., Jestaedt L., Schrenk D., Weller M., Jugold M. et al. (2011) *Nature*, **478**, 197-203. DOI: 10.1038/nature10491.
40. Silginer M., Burghardt I., Gramatzki D., Bunse L., Leske H., Rushing E.J., Hao N., Platten M., Weller M., Roth P. (2016) *Oncogene*, **35**, 3260-3271. DOI: 10.1038/onc.2015.387.
41. Dever D.P., Opanashuk L.A. (2012) *Mol. Pharmacol.*, **81**, 669-678. DOI: 10.1124/mol.111.077305.
42. Jaffrain-Rea M.-L., Angelini M., Gargano D., Tichomirowa M.A., Daly A.F., Vanbellinghen J.-F., D'Innocenzo E., Barlier A., Giangaspero F., Esposito V. et al. (2009) *Endocrine-Related Cancer*, **16**, 1029-1043. DOI: 10.1677/ERC-09-0094.
43. Huang T.-C., Chang H.-Y., Chen C.-Y., Wu P.-Y., Lee H., Liao Y.-F., Hsu W.-M., Huang H.-C., Juan H.-F. (2011) *FEBS Letts.*, **585**, 3582-3586. DOI: 10.1016/j.febslet.2011.10.025.
44. Sánchez-Martin F.J., Fernández-Salguero P.M., Merino J.M. (2010) *NeuroToxicology*, **31**, 267-276. DOI: 10.1016/j.neuro.2010.03.005.
45. Talari N.K., Panigrahi M.K., Madigubba S., Phanithi P.B. (2018) *J. Neuro-Oncology*, **137**, 241-248. DOI: 10.1007/s11060-017-2730-3.
46. Wang C.-K., Chang H., Chen P.-H., Chang J.T., Kuo Y.-C., Ko J.-L., Lin P. (2009) *Int. J. Cancer*, **125**, 807-815. DOI: 10.1002/ijc.24348.
47. Shimba S., Komiyama K., Moro I., Tezuka M. (2002) *J. Biochem.*, **132**, 795-802.
48. Chuang C.-Y., Chang H., Lin P., Sun S.J., Chen P.H., Lin Y.Y., Sheu G.T., Ko J.L., Hsu S.L., Chang, J.T. (2012) *Gene*, **492**, 262-269. DOI: 10.1016/j.gene.2011.10.019.
49. Portal-Núñez S., Shankavaram U.T., Rao M., Datrice N., Atay S., Aparicio M., Camphausen K.A., Fernández-Salguero P.M., Chang H., Lin P., Schrupp D.S., Garantzios S., Cuttitta F., Zudaire E. (2012) *Cancer Res.*, **72**, 5790-5800. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0818.
50. Hecht E., Zago M., Sarill M., Rico de Souza A., Gomez A., Matthews J., Hamid Q., Eidelman D.H., Bagloli C.J. (2014) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **280**, 511-525. DOI: 10.1016/j.taap.2014.08.023.
51. Zhang J., Zong H., Li S., Zhang D., Zhang L., Xia Q. (2012) *Tumori*, **98**, 152-157. DOI: 10.1700/1053.11514.
52. Vogel C.F.A., Li W., Sciuillo E., Newman J., Hammock B., Reader J.R., Tuscano J., Matsumura F. (2007) *Am. J. Pathol.*, **171**, 1538-1548. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070406.
53. Mohammadi S., Seyedhosseini F.S., Behnampour N., Yazdani Y. (2017) *J. Receptor Signal Transduct. Res.*, **37**, 506-514. DOI: 10.1080/10799893.2017.1360351.
54. Scoville S.D., Nalin A.P., Chen L., Chen L., Zhang M., McConnell K., Beceiro Casas S., Ernst G., Traboulsi A.A.-R., Hashi N., Williams M. et al. (2018) *Blood*. DOI: 10.1182/blood-2018-03-838474.
55. Contador-Troca M., Alvarez-Barrientos A., Barrasa E., Rico-Leo E.M., Catalina-Fernández I., Menacho-Márquez M., Bustelo X.R., García-Borrón J.C., Gómez-Durán A., Sáenz-Santamaría J., Fernández-Salguero P.M. (2013) *Carcinogenesis*, **34**, 2683-2693. DOI: 10.1093/carcin/bgt248.
56. O'Donnell E.F., Kopparapu P.R., Koch D.C., Jang H.S., Phillips J.L., Tanguay R.L., Kerkvliet N.I., Kolluri S.K. (2012) *PloS One*, **7**, e40926. DOI: 10.1371/journal.pone.0040926.
57. Barretina J., Caponigro G., Stransky N., Venkatesan K., Margolin A.A., Kim S., Wilson C.J., Lehár J., Kryukov G.V., Sonkin D. et al. (2012) *Nature*, **483**, 603-607. DOI: 10.1038/nature11003.
58. Villano C.M., Murphy K.A., Akintobi A., White L.A. (2006) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **210**, 212-224. DOI: 10.1016/j.taap.2005.05.001.
59. Tompkins L.M., Li H., Li L., Lynch C., Xie Y., Nakanishi T., Ross D.D., Wang H. (2010) *Biochem. Pharmacol.*, **80**, 1754-1761. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.08.016.
60. Xie G., Peng Z., Raufman J.P. (2012) *Am. J. Physiology-Gastrointestinal Liver Physiol.*, **302**, G1006-G1015. DOI: 10.1152/ajpgi.00427.2011.
61. Ronnekleiv-Kelly S.M., Nukaya M., Díaz-Díaz C.J., Megna B.W., Carney P.R., Geiger P.G., Kennedy G.D. (2016) *Cancer Letts.*, **370**, 91-99. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.10.014.
62. Yin J., Sheng B., Han B., Pu A., Yang K., Li P., Wang Q., Xiao W., Yang H. (2016) *Cell Biol. Int.*, **40**, 560-568. DOI: 10.1002/cbin.10592.
63. Díaz-Díaz C.J., Ronnekleiv-Kelly S.M., Nukaya M., Geiger P.G., Balbo S., Dator R., Megna B.W., Carney P.R., Bradfield C.A., Kennedy G.D. (2016) *Ann. Surg.*, **264**, 429-436. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001874.
64. Kawajiri K., Kobayashi Y., Ohtake F., Ikuta T., Matsushima Y., Mimura J., Pettersson S., Pollenz R.S., Sakaki T., Hirokawa T. et al. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 13481-13486. DOI: 10.1073/pnas.0902132106.
65. Lai D.-W., Liu S.H., Karlsson A.I., Lee W.J., Wang K.B., Chen Y.C., Shen C.C., Wu S.M., Liu C.Y., et al. (2014) *Oncotarget*, **5**, 7788-7804. DOI: 10.18632/oncotarget.2307.
66. Yin X.-F., Chen J., Mao W., Wang Y.-H., Chen M.-H. (2013) *Oncology Reports*, **30**, 364-370. DOI: 10.3892/or.2013.2410.
67. Peng T.L., Chen J., Mao W., Song X., Chen M.H. (2009) *BMC Cell Biology*, **10**, 27. DOI: 10.1186/1471-2121-10-27.
68. Yin X.F., Chen J., Mao W., Wang Y.H., Chen M.H. (2012) *J. Exper. Clin. Cancer Res.*, **31**, 46. DOI: 10.1186/1756-9966-31-46.
69. Su M., Qian C., Hu Y., Lu W., Huang R., Chen M., Chen J. (2017) *Oncology Letts.*, **14**, 8100-8105. DOI: 10.3892/ol.2017.7185.
70. Andersson P., McGuire J., Rubio C., Gradin K., Whitelaw M.L., Pettersson S., Hanberg A., Poellinger L. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 9990-9995. DOI: 10.1073/pnas.152706299.
71. Kuznetsov N.V., Andersson P., Gradin K., Stein P., von Dieckmann A., Pettersson S., Hanberg A., Poellinger L. (2005) *Oncogene*, **24**, 3216-3222. DOI: 10.1038/sj.onc.1208529.
72. ВОЗ. Информационный Бюллетень. (Январь 2018) - "Социальные Аспекты Здоровья Населения" Электронный Научный Журнал. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/958/30/lang,ru/>
73. Bruera G., Cannita K., Giordano A.V., Manetta R., Vicentini R., Carducci S., Saltarelli P., Iapadre N., Coletti G., Ficorella C., Ricevuto E. (2014) *BioMed Res. Int.*, **806391**. DOI: 10.1155/2014/806391.
74. Fernandez-Salguero P.M., Hilbert D.M., Rudikoff S., Ward J.M., Gonzalez F.J. (1996) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **140**, 173-179. DOI: 10.1006/taap.1996.0210.
75. Lahvis G.P., Bradfield C.A. (1998) *Biochem. Pharmacol.*, **56**, 781-787.

76. Mimura J., Yamashita K., Nakamura K., Morita M., Takagi T.N., Nakao K., Ema M., Sogawa K., Yasuda M., Katsuki M., Fujii-Kuriyama Y. (1997) Genes to Cells: Devoted to Molecular & Cellular Mechanisms, **2**, 645-654.
77. Fan Y., Boivin G.P., Knudsen E.S., Nebert D.W., Xia Y., Puga A. (2010) Cancer Res., **70**, 212-220. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3090.
78. Jin U.H., Lee S.O., Pfent C., Safe S. (2014) BMC Cancer, **14**, 498. DOI: 10.1186/1471-2407-14-498.
79. Koch D.C., Jang H.S., O'Donnell E.F., Punj S., Koppurapu P.R., Bisson W.H., Kerkvliet N.I., Kolluri S.K. (2015) Oncogene, **34**, 6092-6104. DOI: 10.1038/onc.2015.55
80. O'Donnell E.F., Koch D.C., Bisson W.H., Jang H.S., Kolluri S.K. (2014) Cell Death Disease, **5**, e1038. DOI: 10.1038/cddis.2013.549.
81. Bisson W.H., Koch D.C., O'Donnell E.F., Khalil S.M., Kerkvliet N.I., Tanguay R.L., Abagyan R., Kolluri S.K. (2009) J. Med. Chem., **52**, 5635-5641. DOI: 10.1021/jm900199u.
82. Shah I., Houck K., Judson R.S., Kavlock R.J., Martin M.T., Reif D.M., Wambaugh J., Dix D.J. (2011) PloS One, **6**, e14584. DOI: 10.1371/journal.pone.0014584.
83. Zhao Q.W., Zhou Y.W., Li W.X., Kang B., Zhang X.Q., Yang Y., Cheng J., Yin S.Y., Tong Y., He J.Q., Yao H.P., Zheng M., Wang Y.J. (2015) Oncology Reports, **33**, 1621-1629. DOI: 10.3892/or.2015.3752.
84. Santagata S., Thakkar A., Ergonul A., Wang B., Woo T., Hu R., Harrell J.C., McNamara G., Schwede M., Culhane A.C., Kindelberger D., Rodig S., Richardson A., Schnitt S.J., Tamimi R.M., Ince T.A. (2014) J. Clin. Invest., **124**, 859-870. DOI: 10.1172/JCI70941.
85. Cancer Facts & Figures 2016. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2016.html>.
86. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X., Sanders M.E., Chakravarthy A.B., Shyr Y., Pietenpol J.A. (2011) J. Clin. Invest., **121**, 2750-2767. DOI: 10.1172/JCI45014.
87. Wang T., Gavin H.M., Arlt V.M., Lawrence B.P., Fenton S.E., Medina D., Vorderstrasse B.A. (2011) Int. J. Cancer, **128**, 1509-1523. DOI: 10.1002/ijc.25493.
88. Chen I., McDougal A., Wang F., Safe S. (1998) Carcinogenesis, **19**, 1631-1639.
89. Wang T., Wyrick K.L., Meadows G.G., Wills T.B., Vorderstrasse B.A. (2011) Toxicol. Sci., **124**, 291-298. DOI: 10.1093/toxsci/kfr247.
90. Hall J.M., Barhoover M.A., Kazmin D., McDonnell D.P., Greenlee W.F., Thomas R.S. (2010) Mol. Endocrinol., **24**, 359-369. DOI: 10.1210/me.2009-0346.
91. Hsu E.L., Yoon D., Choi H.H., Wang F., Taylor R.T., Chen N., Zhang R., Hankinson O. (2007) Toxicol. Sci., **98**, 436-444. DOI: 10.1093/toxsci/kfm125.
92. Hanieh H., Mohafez O., Hairul-Islam V.I., Alzahrani A., Bani Ismail M., Thirugnanasambantham K. (2016) PloS One, **11**, e0167650. DOI: 10.1371/journal.pone.0167650.
93. Jang H.S., Pearce M., O'Donnell E.F., Nguyen B.D., Truong L., Mueller M.J., Bisson W.H., Kerkvliet N.I., Tanguay R.L., Kolluri S.K. (2017) Biology, **6**. DOI: 10.3390/biology6040041.
94. Narasimhan S., Stanford Zulick E., Novikov O., Parks A.J., Schlezinger J.J., Wang Z., Laroche F., Feng H., Mulas F., Monti S., Sherr D.H. (2018) Int. J. Mol. Sci., **19**. DOI: 10.3390/ijms19051388.
95. Boitano A.E., Wang J., Romeo R., Bouchez L.C., Parker A.E., Sutton S.E., Walker J.R., Flaveny C.A., Perdew G.H., Denison M.S., Schultz P.G., Cooke M.P. (2010) Science, **329**, 1345-1348. DOI: 10.1126/science.1191536.
96. Casado F.L., Singh K.P., Gasiewicz T.A. (2011) Mol. Pharmacol., **80**, 673-682. DOI: 10.1124/mol.111.071381.
97. Hou P., Li Y., Zhang X., Liu C.Guan J., Li H., Zhao T., Ye J., Yang W., Liu K., Ge J., Xu J., Zhang Q., Zhao Y., Deng H. (2013) Science, **341**, 651-654. DOI: 10.1126/science.1239278.
98. Rentas S., Holzapfel N.T., Belew M.S., Pratt G.A., Voisin V., Wilhelm B.T., Bader G.D., Yeo G.W., Hope K.J. (2016) Nature, **532**, 508-511. DOI: 10.1038/nature17665.
99. Singh K.P., Wyman A., Casado F.L., Garrett R.W., Gasiewicz T.A. (2009) Carcinogenesis, **30**, 11-19. DOI: 10.1093/carcin/bgn224.
100. Prud'homme G.J., Glinka Y., Toulina A., Ace O., Subramaniam V., Jothy S. (2010) PloS One, **5**, e13831. DOI: 10.1371/journal.pone.0013831.
101. Stanford E.A., Wang Z., Novikov O., Mulas F., Landesman-Bollag E., Monti S., Smith B.W., Seldin D.C., Murphy G.J., Sherr D.H. (2016) BMC Biology, **14**, 20. DOI: 10.1186/s12915-016-0240-y.
102. Cheng J., Li W., Kang B., Zhou Y., Song J., Dan S., Yang Y., Zhang X., Li J., Yin S. et al. (2015) Nature Commun., **6**, 7209. DOI: 10.1038/ncomms8209.
103. Pabst C., Krosch J., Fares I., Boucher G., Ruel R., Marinier A., Lemieux S., Hébert J., Sauvageau G. (2014) Nature Methods, **11**, 436-442. DOI: 10.1038/nmeth.2847.
104. Kim H.M., Kim J.W., Choi Y., Chun H.S., Im I., Han Y.M., Song C.W., Yoon S., Park H.J. (2016) Scientific Reports, **6**, 21684. DOI: 10.1038/srep21684.
105. Tsai C.-F., Hsieh T.H., Lee J.N., Hsu C.Y., Wang Y.C., Kuo K.K., Wu H.L., Chiu C.C., Tsai E.M., Kuo P.L. (2015) J. Agricult. Food Chem., **63**, 10388-10398. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b04415.
106. Yan B., Liu S., Shi Y., Liu N., Chen L., Wang X., Xiao D., Liu X., Mao C., Jiang Y. et al. (2018) Cell Death Disease, **9**, 490. DOI: 10.1038/s41419-018-0542-9.
107. Bambury R.M., Scher H.I. (2015) Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, **33**, 280-288. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.12.017.
108. Helsen C., Broeck T.V., den Voet A., Prekovic S., Poppel H.V., Joniau S., Claessens F. (2014) Endocrine-Related Cancer, **21**, T105-T118. DOI: 10.1530/ERC-13-0545.
109. le Maire A., Alvarez S., Shankaranarayanan P., Lera A.R., de Bourguet W., Gronemeyer H. (2012) Curr. Topics Med. Chem., **12**, 505-527.
110. McDonnell D.P., Wardell S.E. (2010) Curr. Opinion Pharmacol., **10**, 620-628. DOI: 10.1016/j.coph.2010.09.007.
111. Morrow D., Qin C., Smith R., Safe S. (2004) J. Steroid Biochem. Mol. Biol., **88**, 27-36. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2003.10.005.
112. Hrubá E., Vondráček J., Libalová H., Topinka J., Bryja V., Souček K., Machala M. (2011) Toxicol. Letts., **206**, 178-188. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.07.011.
113. Yu J.-S., Leng P.-F., Li Y.-F., Wang Y.-Q., Wang Y., An R.-H., Qi J.-P. (2017) DNA Cell Biology, **36**, 1010-1017. DOI: 10.1089/dna.2017.3783.
114. Ide H., Lu Y., Yu J., Noguchi T., Kanayama M., Muto S., Yamaguchi R., Kawato S., Horie S. (2017) Human Cell, **30**, 133-139. DOI: 10.1007/s13577-016-0158-2.
115. Sun F., Indran I.R., Zhang Z.W., Tan M.H.E., Li Y., Lim Z.L.R., Hua R., Yang C., Soon F.F., Li J., Xu H.E., Cheung E., Yong E.L. (2015) Carcinogenesis, **36**, 757-768. DOI: 10.1093/carcin/bgv040.
116. Zhu M., Wu J., Ma X., Huang C., Wu R., Zhu W., Li X., Liang Z., Deng F., Zhu J., Xie W., Yang X., Jiang Y., Wang S., Geng S., Xie C., Zhong C. (2019) Toxicol In Vitro, **54**, 82-88. DOI: 10.1016/j.tiv.2018.09.007.

117. Iida K., Mimura J., Itoh K., Ohyama C., Fujii-Kuriyama Y., Shimazui T., Akaza H., Yamamoto M. (2010) *J. Biochem.*, **147**, 353-360. DOI: 10.1093/jb/mvp169.
118. Luzzani G.A., Callero M.A., Kuruppu A.I., Trapani V., Flumian C., Todaro L., Bradshaw T.D., Loaiza Perez A.I. (2017) *J. Cell. Biochem.*, **118**, 4526-4535. DOI: 10.1002/jcb.26114.
119. Gu A., Ji G., Jiang T., Lu A., You Y., Liu N., Luo C., Yan W., Zhao P. (2012) *Toxicol. Sci.*, **128**, 357-364. DOI: 10.1093/toxsci/kfs158.
120. Guastella A.R., Michelhaugh S.K., Klinger N.V., Fadel H.A., Kioulos S., Ali-Fehmi R., Kupsky W.J., Juhász C., Mittal S. (2018) *J. Neuro-Oncology*, **139**, 239-249. DOI: 10.1007/s11060-018-2869-6.
121. Procházková J., Strapáčová S., Svrčková L., Andrysik Z., Hýžďalová M., Hrubá E., Pěňčíková K., Libalová H., Topinka J., Kléma J., Espinosa J.M., Vondráček J., Machala M. (2018) *Toxicol. Letts.*, **292**, 162-174. DOI: 10.1016/j.toxlet.2018.04.024.
122. Cheng Y.H., Huang S.C., Lin C.J., Cheng L.C., Li L.A. (2012) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **259**, 293-301. DOI: 10.1016/j.taap.2012.01.005.
123. Chang J.T., Chang H., Chen P.H., Lin S.L., Lin P. (2007) *Clin. Cancer Res.*, **13**, 38-45. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1166.
124. Duan Z., Li Y., Li L. (2018) *Mol. Cell. Biochem.* DOI: 10.1007/s11010-018-3323-y.
125. Ye M., Zhang Y., Gao H., Xu Y., Jing P., Wu J., Zhang X., Xiong J., Dong C., Yao L., Zhang J., Zhang J. (2018) *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **24**, 1227-1239. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0396.
126. Bunaciu R.P., Yen A. (2011) *Cancer Res.*, **71**, 2371-2380. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2299.
127. Hayashibara T., Yamada Y., Mori N., Harasawa H., Sugahara K., Miyanishi T., Kamihira S., Tomonaga M. (2003) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **300**, 128-134.
128. Mulero-Navarro S., Carvajal-Gonzalez J.M., Herranz M., Ballestar E., Fraga M.F., Ropero S., Esteller M., Fernandez-Salguero P.M. (2006) *Carcinogenesis*, **27**, 1099-1104. DOI: 10.1093/carcin/bgi344.
129. To K.K.W., Yu L., Liu S., Fu J., Cho C.H. (2012) *Molecular Carcinogenesis*, **51**, 449-464. DOI: 10.1002/mc.20810.
130. Villard P.H., Caverni S., Baanannou A., Khalil A., Martin P.G., Penel C., Pineau T., Seree E., Barra Y. (2007) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **364**, 896-901. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.10.084.
131. Jin U.-H., Park H., Li X., Davidson L.A., Allred C., Patil B., Jayaprakasha G., Orr A.A., Mao L., Chapkin R.S., Jayaraman A., Tamamis P., Safe S. (2018) *Toxicological Sciences*, **164**, 205-217. DOI: 10.1093/toxsci/kfy075.
132. Alzahrani A.M., Hanieh H., Ibrahim H.-I.M., Mohafez O., Shehata T., Bani Ismail M., Alfvuaires M. (2017) *Int. Immunopharmacol.*, **52**, 342-351. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.09.015.
133. Becker R.A., Patlewicz G., Simon T.W., Rowlands J.C., Budinsky R.A. (2015) *Regulatory Toxicol. Pharmacol.*, **73**, 172-190. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.06.015.
134. de Tomaso Portaz A.C., Caimi G.R., Sánchez M., Chiappini F., Randi A.S., Kleiman de Pisarev D.L., Alvarez L. (2015) *Toxicology*, **336**, 36-47. DOI: 10.1016/j.tox.2015.07.013.
135. Yamaguchi M., Hankinson O. (2018) *Int. J. Oncol.*, **53**, 1657-1666. DOI: 10.3892/ijo.2018.4507.
136. Tian W., Fu H., Xu T., Xu S.L., Guo Z., Tian J., Tao W., Xie H.Q., Zhao B. (2018) *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)*, **237**, 508-514. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.02.079.
137. O'Donnell E.F., Jang H.S., Pearce M., Kerkvliet N.I., Kolluri S.K. (2017) *Oncotarget*, **8**, 25211-25225. DOI: 10.18632/oncotarget.16056.
138. Schreck I., Deigendesch U., Burkhardt B., Marko D., Weiss C. (2012) *Arch. Toxicol.*, **86**, 625-632. DOI: 10.1007/s00204-011-0781-3.
139. Weiss C., Faust D., Dürk H., Kolluri S.K., Pelzer A., Schneider S., Dietrich C., Oesch F., Göttlicher M. (2005) *Oncogene*, **24**, 4975-4983. DOI: 10.1038/sj.onc.1208679.
140. Harrill J.A., Parks B.B., Wauthier E., Rowlands J.C., Reid L.M., Thomas R.S. (2015) *Hepatology*, **61**, 548-560. DOI: 10.1002/hep.27547.
141. Kennedy G.D., Nukaya M., Moran S.M., Glover E., Weinberg S., Balbo S., Hecht S.S., Pitot H.C., Drinkwater N.R., Bradfield C.A. (2014) *Toxicol. Sci.*, **140**, 135-143. DOI: 10.1093/toxsci/kfu065.
142. Волков М.С., Болотина Н.А., Евтеев В.А., Кобляков В.А. (2012) *Биохимия*, **77**, 248-255. DOI: 10.1134/S0006297912020125.
143. Kolluri S.K., Balduf C., Hofmann M., Göttlicher M. (2001) *Cancer Res.*, **61**, 8534-8539.
144. Pesatori A.C., Consonni D., Rubagotti M., Grillo P., Bertazzi P.A. (2009) *Environmental Health*, **8**, 39. DOI: 10.1186/1476-069X-8-39.
145. Fukasawa K., Kagaya S., Maruyama S., Kuroiwa S., Masuda K., Kameyama Y., Satoh Y., Akatsu Y., Tomura A., Nishikawa K., Horie S., Ichikawa Y. (2015) *Mol. Cancer Ther.*, **14**, 343-354. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0158.
146. D'Amato N.C., Rogers T.J., Gordon M.A., Greene L.I., Cochrane D.R., Spoelstra N.S., Nemkov T.G., D'Alessandro A., Hansen K.C., Richer J.K. (2015) *Cancer Res.*, **75**, 4651-4664. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2011.
147. Li Z.D., Wang K., Yang X.W., Zhuang Z.G., Wang J.J., Tong X.W. (2014) *Int. J. Clin. Exper. Pathol.*, **7**, 7931-7937.
148. Brinkman A.M., Wu J., Ersland K., Xu W. (2014) *BMC Cancer*, **14**, 344. DOI: 10.1186/1471-2407-14-344.
149. Tomblin J.K., Salisbury T.B. (2014) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **443**, 1092-1096. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.112.
150. Zhang S., Kim K., Jin U.H., Pfent C., Cao H., Amendt B., Liu X., Wilson-Robles H., Safe S. (2012) *Mol. Cancer Ther.*, **11**, 108-118. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0548.
151. Hýžďalová M., Pivnická J., Zapletal O., Vázquez-Gómez G., Matthews J., Neca J., Penciková K., Machala M., Vondráček J. (2018) *Toxicological Sciences*, **165**, 447-461. DOI: 10.1093/toxsci/kfy153.
152. Vacher S., Castagnet P., Chemlali W., Lallemand F., Meseure D., Pocard M., Bieche I., Perrot-Appianat M. (2018) *PloS One*, **13**, e0190619. DOI: 10.1371/journal.pone.0190619.
153. Al-Dhfyhan A., Alhoshani A., Korashy H.M. (2017) *Molecular Cancer*, **16**, 14. DOI: 10.1186/s12943-016-0570-y.
154. Saito R., Miki Y., Hata S., Ishida T., Suzuki T., Ohuchi N., Sasano H. (2017) *Breast Cancer Research Treatment*, **161**, 399-407. DOI: 10.1007/s10549-016-4063-x.

Поступила: 12. 09. 2018.
Принята к печати: 10. 10. 2018.

ARYL-HYDROCARBON RECEPTOR AS A POTENTIAL TARGET FOR ANTICANCER THERAPY

J.E. Vorontsova, R.O. Cherezov, B.A. Kuzin, O.B. Simonova*

Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences,
26 Vavilov str., Moscow, 119334 Russia; *e-mail: vjul83@mail.ru

Aryl-hydrocarbon receptor (Aryl Hydrocarbon Receptor, AHR) is a ligand-dependent transcription factor, whose functions are related to xenobiotic detoxification, response to inflammation, and maintenance of tissue homeostasis. Recent investigations suggest that AHR also plays an important role in the processes of carcinogenesis. Increased expression of AHR is observed in several types of tumors and tumor cell lines. In addition, it turned out that the composition of pharmaceutical drugs used in oncotherapy includes some ligands AHR. These facts allow us to consider an aryl-hydrocarbon receptor as a potential target for anticancer therapy, especially for the treatment of severe cancers whose treatment options are very limited or do not exist at all. In this review the examples of AHR ligands' effect on tumor cell cultures and on model mice lines with AHR-dependent response are discussed.

Key words: aryl-hydrocarbon receptor AHR; anticancer therapy; ligands; cell culture; oncology