Биомедицинская химия, 2018 том 64, вып. 5, с. 397-415.

©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-гидрокарбоновый рецептор (**A**ryl **H**ydrocarbon **R**eceptor, 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-гидрокарбоновый рецептор (AHR); противораковая терапия; лиганды; культура клеток; онкология

DOI: 10.18097/PBMC20186405397

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

Арил-гидрокарбоновый рецептор (AHR) является лиганд-зависимым цитозольным транскрипционным фактором и относится к семейству гетеродимерных транскрипционных регуляторов, содержащих мотивы bHLH/PAS (**b**asic-**H**elix-**L**oop-**H**elix/**P**eriod [Per]-**A**ryl hydrocarbon receptor nuclear translocator [ARNT] – **S**ingle 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 (**A**ryl **H**ydrocarbon **R**esponse **E**lement**s**) или XREs (**X**enobiotic **R**esponse **E**lements), или DREs (**D**ioxin **R**esponse **E**lements). Обычно он расположен в промоторной зоне генов-мишеней AHR. На С-конце мотива bHLH находится домен HLH, который отвечает за белок-белковое взаимодействие, необходимое для формирования гетеродимера с ARNT (**A**ryl Hydrocarbon **R**eceptor **N**uclear **T**ranslocator). 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 С-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 (**H**eat **S**hock **P**rotein 90, белок теплового шока весом 90 кДа), кошаперон p23 и одну молекулу иммунофилин-подобного белка XAP2 (известного также как AIP, **A**HR **I**nteracting **P**rotein) (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

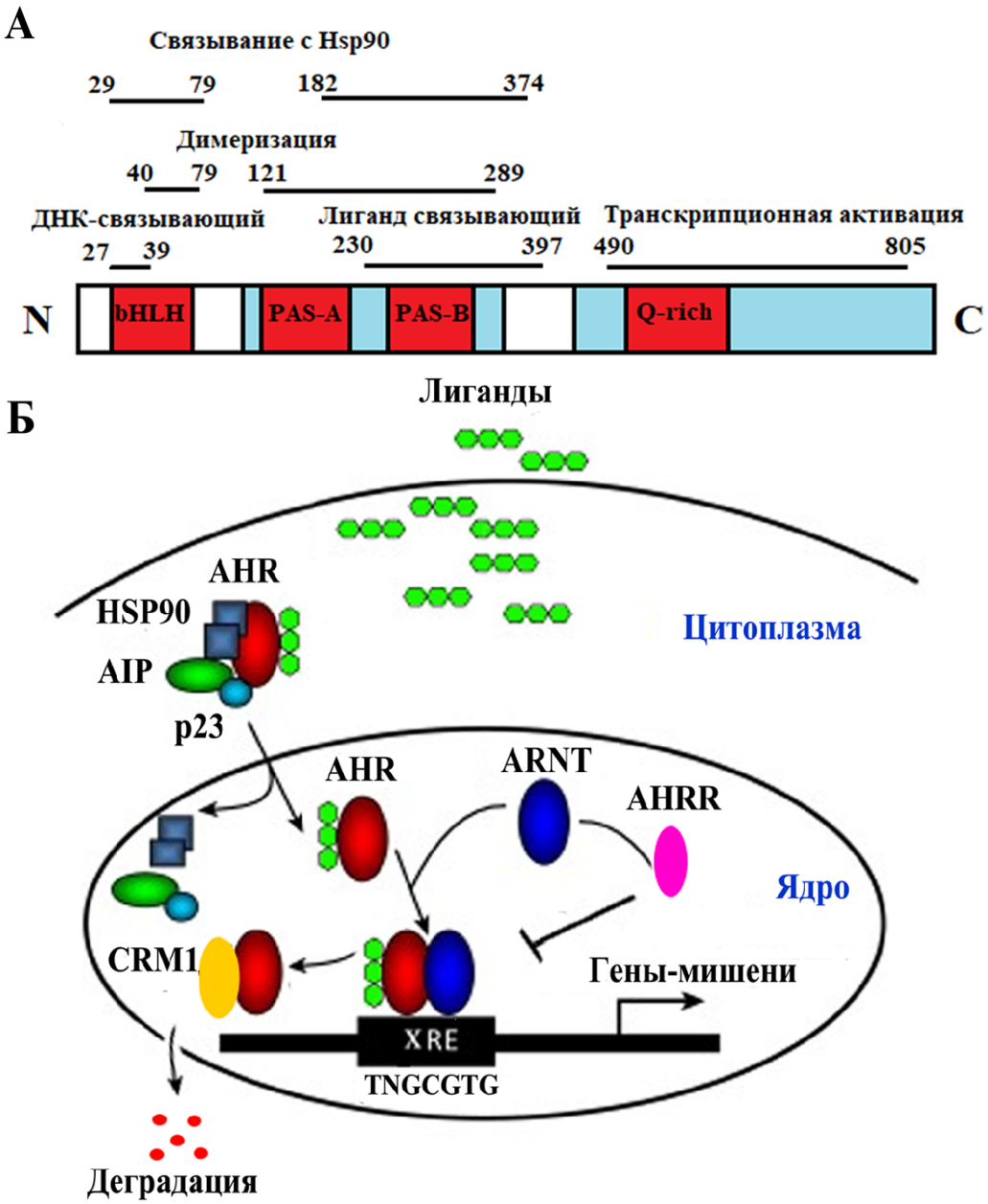

Рисунок. Доменная структура белка AHR и схема его активации лигандами. **А**. Доменная структура белка. Цифрами и линиями обозначены последовательности аминокислот, соответствующие функциональным доменам белка AHR. **Б**. Схема активации AHR (по: [2] с модификациями). Пояснения в тексте.

ядерной локализации (NLS) становится активным, поскольку он освобождается от XAP2. Далее AHR транспортируется в ядро, освобождается от шаперона HSP90 и димеризуется со своим партнёром ARNT. Гетеродимер AHR/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 TATA-бокса, мобилизует РНК-полимеразу II и инициирует транскрипцию генов-мишений. На заключительном этапе транскрипционной регуляции, AHR быстро экспортируется в цитоплазму с помощью белка CRM1 (**C**hromosome **R**egion **M**aintenance 1), где происходит его убиквитин-зависимая деградация с участием 26S-протеасомы [4] (рисунок).

Комплекс AHR/ARNT может влиять на транскрипцию через связывание с консенсусными последовательностями на ДНК, ограничивая доступ к промотору другим транскрипционным факторам [5]. Кроме того, активность AHR в клетке негативно регулирует белок-репрессор AHRR (**AHR R**epressor protein), экспрессия которого контролируется самим AHR. AHRR, также, как и AHR, 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 AHR [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 P-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, контролирующие 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*, *Rbf1*, *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-*n*-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 аминофлавон и лаквинимид, были использованы в клинических испытаниях для лечения, соответственно, рака молочной железы и рассеянного склероза [21, 22].

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

Активность	Источник	Примеры
Агонисты	Ксенобиотики	**Галогенированные ароматические углеводороды:** ТХДД (2,3,7,8-тетрахлородибензодиоксин), ПХДД (полихлорированные дибензо-*n*-диоксины), ПХДФ (полихлорированные дибензофураны), МХДФ (метилхлорированные дибензофураны), бифенилы. **Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ):** бенз(а)пирен, метилхлорантрен, бензофлавоны, бензантрацен, 4,7-*о*-фенантролин. **Фармацевтические препараты**: страниласт лефлуномид, омепразол, эвгенол (4-аллил-2-метоксифенол), SU5416 (семаксаниб). **Другие**: икаридин (1-пиперидинекарбоксиловая кислота 2-(2-гидроксиэтил)-1-метилпропилэфир).
	Пищевые продукты	**Флавоноиды**: кверцетин, галангин, карнитин, кризин (5,7-дигидроксифлавон). **Индолы**: индол-3-карбинол, ДИМ (3-дииндоилметан), индоло [3, 2-b] 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-b] карбазол), индоксилсульфат. **Другие:** индирубин, 7-кетохолестерин, ITE (эфир замещенной 2-(1'-H-индол-3'-карбонил) тиазол-4-карбоновой кислоты).
	Микрофлора	3-метилиндол, триптантрин, 1, 4-дигидрокси-2-нафтойной кислоты, малассезин, AME (микотоксин, простой монометиловый эфир)
Антагонисты	Ксенобиотики Пищевые продукты	ТМФ (6, 2, 4,-триметоксифлавон), GNF351 (8-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-9-изопропил-2-(5-метилпиридин-3-ил)-9H-пурин-6-амин), CH-223191 (2-метил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты), ресвератрол, CB7993113 (2 -((2-(5-бромфуран-2-ил)-4-оксо-4H-хромен-3-ил)окси)ацетамид).
Селективные модуляторы AHR	Ксенобиотики	SGA360, 3,4-диметоксиа-нафтофлавон, 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 AHR 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-Доули было отмечено снижение возникновения спонтанных опухолей молочной железы и матки [25]. Активность AHR исследована на многих клеточных линиях и опухолях человека [19], и с развитием селективных модуляторов AHR (SAhRM), включая AHR-активирующие фармацевтические препараты, возникает необходимость использовать AHR как потенциальную мишень для лечения рака и других заболеваний. Рассмотрим роль AHR 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 AHR 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 AHR и его лигандов в опухолевых клетках предстательной железы зависит от андрогенового рецептора (AR). С одной стороны, имеются данные о том, что лиганды AHR являются антиандрогенными в опухолевых клетках предстательной железы, экспрессирующих рецептор андрогена AR, а сам AHR является ингибитором роста опухоли [29]. По другим данным, нокдаун *AHR* с помощью малых РНК (siAHR) в мутантных по AR раковых клеток аденокарциномы простаты уменьшает пролиферацию [30]. Большинство лигандов AHR индуцируют активность матриксных металлопротеиназ (MMP), которые способны разрушать все типы белков внеклеточного матрикса [28], а антагонист CH223191 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 AHR/лиганд

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

Интересны данные по изучению влияния AHR на экспрессию микроРНК на клеточных линиях рака предстательной железы. Активация AHR 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 AHR 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 AHR и в злокачественных опухолях ЦНС человека, и в клеточных культурах глиобластомы с активацией сигнального пути TGFβ, вовлечённого в про-онкогенную активность AHR [38]. Нокдаун *AHR* (с помощью siAHR) или действие его антагониста CH223191 (10 мкМ) снижало жизнеспособность и миграцию клеток

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

Культура клеток / Модельный организм	Лиганд/Воздействие (концентрация)	AHR-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 AHR	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 AHR уменьшает инвазивность раковых клеток.	[114]
Культуры клеток аденокарциномы простаты PC-3, LNCaP, 22Rv1, DU145	–	Высокий уровень экспрессии белка AHR.	[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 *in vitro/in vivo*; индуцирует апоптоз, уменьшение экспрессии андрогенного рецептора	[115]
	CH223191 (50 мкМ)	Ингибирует рост раковых клеток *in vitro/in vivo*	[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	siAHR	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	$AHR^{-/-}$ 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 $AHR^{-/-}$	Нокаут по *AHR*	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]
	siAHR	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, Caki-1, SN12-C	Аминофлавоны (1 мкМ)	Увеличение клеточной смерти	[36]
Культуры клеток рака почки человека TK-10, Caki-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), siAHR/оверэкспрессия	AHR регулирует рост и инвазию раковых клеток; ингибирование роста антагонистами/siAhR	[38]
	Кинуренин (30-100 мкМ), ТХДД (1 нМ), siAhR/оверэкспрессия	AHR как про-онкоген; кинуренин активирует деление раковых клеток; супрессия иммуного ответа	[39]

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 глиобластомы. Культура астроцитов	siAHR	AHR регулирует интегрин- и TGFβ-индуцированный уровень злокачественности	[40]
Пациенты с глиобластомами	Полиморфизм *AHR*	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 медулобластомы DAOY	siAHR/оверэкспресссия	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), ITE (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 адреномедуллина	[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 *in vivo*	[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]

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 естественных киллеров (NK-клеток), полученных от пациентов с диагнозом острая миелоидная лейкимия	FICZ (30 нМ), CH223191 (3 мкМ)	Активирование AHR приводит к индукции экспрессии miR-29b в NK-клетках, тем самым, ухудшая созревание NK-клеток. Ингибирование AHR 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-нафтофлавон, siAHR	Супрессия инвазии раковых клеток	[51]
Меланома			
Несколько культур клеток и линии мышей AHR -/-	siAHR, AHR-CA	Нокдаун AHR усиливает онкогенность	[55]
Культура клеток меланомы человека A375	Лефлуномид (100 мкМ)	Ингибирование пролиферации клеток	[56]
Культура клеток меланомы человека A205A	ТХДД (1 нМ)	Увеличение инвазии и уровня экспрессии матриксных металлопротеиназ	[58]
Культуры клеток IPC-398/SK-MEL2	siAhR	Нокдаун AHR уменьшает опухолевый рост	[57]
Рак толстой кишки и желудка			
Культура клеток карциномы толстой кишки человека Caco-2	3′-метилхолантрен (1 мкМ)	Индукция генов *IL-1β* и *MMP9*	[130]
	Флавоноиды, 14 видов (10-100 мкМ)	AHR-зависимая индукция генов *CYP1A1* и *UGT1A1*	[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	siAHR	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 AHR	[65]
Линии мышей $AHR^{-/-}$	–	Опухоли толстой / слепой кишки	[64]
	–	Увеличение опухолеобразования при раке, ассоциированном с колитом	[63]
	–	Усиление опухолей слепой кишки	[4]
Линии мышей $APC^{-/+}$ и $AHR^{-/-}$	–	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 противоспалительных 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	ITE (80 мг/кг)	Уменьшение опухолееобразования	[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 Hepa-1	Микотоксины AME (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 пМ)	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 (rHpSCs)	ТХДД (1 нМ), ДИМ (1 и 10 мкмМ), 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 ERK 1/2-зависимого MAP-киназного пути.	[142]
Культуры клеток гепатомы человека и мыши	ТХДД (1 нМ)	Индукция активности N-миристоилтрасферазы 2 (NMT2)	[143]
Рак молочной железы			
Человек	Отдалённые последствия катастрофы в Севезо (Италия) в 1976 г с выбросом высокого уровеня ТХДД	Не было избытка опухолей молочных желез и гинекологических органов	[144]

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

Культура клеток / Модельный организм	**Лиганд/Воздействие (концентрация)**	**AHR-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 AHR приводила к повышенной чувствительности клеточного аноикиса, уменьшению клеточной пролиферации, миграции и инвазии	[146]
Опухолевые ткани молочной железы пациентов с аденокарциномой	–	Экспрессия AHR обнаруживается в протоковой карциноме *in situ*, 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 AHR, но ингибирование клеточного роста не зависит от AHR	[148]
Культуры клеток аденокарциномы молочной железы MCF-7, MDA-MB-231	Омепразол (200 мкМ)	Ингибирование клеточной инвазии *in vitro*	[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 AHR	[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 AHR-зависимого роста клеток	[150]
Культура клеток аденокарциномы молочной железы с нокаутом *AHR* (MCF-7 AHR^{KO})	Бенз(а)пирен (10-50 мкМ), бенз(а)антрацен (10 мкМ)	AHR-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	siAHR, CH223191 (10 мкМ), CB7993113 (10 мкМ)	Ингибирование AHR 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 аденокарцином молочной железы разных типов	–	Уровень экспрессии AHR не зависит от типа рака молочной железы. Высокий уровень AHR коррелирует с экспрессией генов воспаления и метаболизма триптофана. Уровень мРНК репрессора *AHRR* ассоциирован с безрецидитивной выживаемостью пациентов.	[152]
Культуры клеток аденокарцином молочной железы человека SKBR-3, MCF-7, T47D, MDA-MB-231, HS578	ТХДД (10 нМ), ДМБА (5 мкМ)	AHR контролирует пролиферацию, развитие, самообновление и хеморезистентность раковые стволовые клетки молочной железы посредством ингибирования фосфатазы PTEN и активации путей β-катенина и Akt	[153]
Культуры клеток аденокарцином молочной железы человека MDA-MB-231 и T47D	Флавоноид флавипин (50-300 мкМ)	Ингибирование миграции и инвазии раковых клеток. Супрессия проместастатического 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 *in vitro*	[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$^{b1/b1}$** - особи с аллелем гена *AHR^{b1}* с высокой аффинностью связывания для диоксина. **siAHR** - нокдаун *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-нафтофлавон, 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 адреномедуллинов 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-нафтофлавон значительно ингибирует 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 THP-1 [53]. При исследовании первичных культур NK-клеток (естественных киллеров) – лимфоцитов, полученных от пациентов с диагнозом острая миелоидная лейкемия, было выявлено, что активность AHR приводит к индукции miR-29b, тем самым ухудшает развитие и деление NK-клеток. Влияние антагониста CH223191 повышает апоптотические показатели бластных клеток и снижает их устойчивость к цитотоксичности NK-клеток. Авторы предлагают использовать антагонисты AHR в качестве терапевтических агентов для лечения лейкемии [54].

Противоречивые данные имеются о меланоме. Нокдаун *AHR* (с помощью siAHR) усиливал опухолеобразование *in vivo*, а лефлуномид ингибировал пролиферацию клеток меланомы [55, 56]; однако сообщалось также, что нокдаун *AHR* 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 AHR 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 Caco-2, LS174T и ТХДД – на клеточных линиях H508, SN7-C4, 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 AHR-лиганды ингибировали деление клеток: FICZ (на линии LoVo) и кризин (на линиях HCT116, DLD-1 и SW837) [61, 62]. Напротив, несколько исследований *in vivo* показывают, что у мышей с нулевой мутацией AHR ($AHR^{-/-}$) 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 AHR в развитии рака толстой/слепой кишки и положительная роль специфических лигандов AHR в ингибировании канцерогенеза.

Работы на культуре клеток карциномы желудка MNK5 *in vitro* и *in vivo* (ксенотрансплантация) показывают, что AHR 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 AHR этот ингибирующий эффект DIM. Экспрессия конститутивно активного AHR (CA-AHR) 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 рака печени во всем мире, в том числе и в России, растёт. Прогнозы для больных с раком печени малоблагоприятны: 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 AHR 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 *AHR,* 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 *AHR* не развиваются спонтанные опухоли в печени. Это предполагает, что *AHR* не является классическим геном-супрессором опухолей. В норме, онкогенезу противостоит генетически запрограммированная система “проверок” и “противовесов”, которая элиминирует аномальные клетки. Эндогенный *AHR* функционирует как ген-модификатор опухоли при раке печени в отсутствие каких-либо экзогенных лигандов. Возможность AHR выступать в роли модификатора опухоли была исследована на мышах, которые подверглись воздействию химических канцерогенов. Fan и соавт. использовали генотоксический канцероген, диэтилнитрозамин (ДЭН), для индуцирования опухолей печени у мышей дикого типа с нормальным *AHR*, и мышей с нокаутом по *AHR* [77]. ДЭН не является AHR-лигандом и его применение позволило изучить функции AHR, не зависящие от ксенобиотиков. У мышей с нокаутом по *AHR* ($AHR^{-/-}$) после инъекции ДЭН значительно чаще появлялись опухоли в печени по сравнению с мышами дикого типа $AHR^{+/+}$. Также, количество новообразований и их размер

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

Исследования на культурах клеток гепатоцеллюлярной карциномы показали, что уровень экспрессии AHR 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 AHR [56]. Во многих лабораториях были предприняты поиски лигандов AHR, которые обладают противораковым эффектом на гепатоцеллюлярную карциному [19, 56, 78-80]. Специфика и селективность идентифицированных малых молекул для AHR были подтверждены в хорошо охарактеризованных клеточных системах. Более того, эти соединения тестировали на AHR-зависимые, ингибирующие рост, эффекты в раковых клетках. Это привело к идентификации перспективных лигандов AHR с потенциальными противораковыми эффектами, одним из которых был ралоксифен. Ралоксифен представляет собой селективный модулятор рецептора эстрогена, используемый для профилактики остеопороза. Ралоксифен связывается с AHR, способствуя его ядерной транслокации для активации генов-мишеней [80, 81]. AHR-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 AHR, он не индуцирует апоптоз. В этом отношении другие лиганды AHR, например, ралоксифен, уникальны [80]. В отличие от ТХДД, ралоксифен не является лигандом с высоким сродством к AHR, поэтому важно понять, каким образом этот лиганд-селективный AHR-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 AHR.

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 AHR, показал отсутствие связи между активацией AHR и прогрессированием поражений печени [82]. Рост клеток гепатомы человека HCCLM3 был ингибирован как *in vitro*, так и *in vivo* (ксенотрансплантат) под действием лиганда AHR, ITE [83]. Флутамид, антиандроген и используемый препарат при лечении простаты, также является лигандом AHR, а способность флутамида супрессировать рост клеток обусловлена AHR-зависимой индукцией TGFβ1 в человеческих клетках гепатоцеллюлярной карциномы [79]. AHR-опосредованная активация сигналов TGFβ1 приводила к активации ингибирующих клеточный цикл белков p15 и p27, а нокдаун по *AHR* (с помощью siAHR) или по *TGFβ1* аннулировал антипролиферативные эффекты флутамида. Это пример AHR-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. AHR экспрессируется во всех трёх типах [80]. Более высокая экспрессия AHR 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 AHR – уникальная возможность для пациентов с раком молочной железы с ограниченными вариантами лечения. В таблице 3 приведены примеры недавних работ, где рассмотрена роль AHR при раке молочной железы. Результаты многих исследований, представленные в этой таблице, подтверждают использование AHR в качестве противораковой мишени при раке молочной железы. Предварительная обработка ТХДД мышей линии CB6F1 ингибировала опухолеобразование, вызванное химическим канцерогеном 7,12-диметилбенз[a]антраценом (ДМБА) в молочных железах [87]. Дииндоилметан (ДИМ), пищевой лиганд AHR, также ингибировал ДМБА-индуцированное опухолеобразование в молочных железах у крыс линии Спрег-Доули [88].

На сингенной мышиной 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 AHR 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 AHR, скорее всего, поможет идентифицировать те, которые эффективно ингибируют метастазирование.

Омепразол, ингибитор протонного насоса, активирует AHR, а также уменьшает метастазирование при трижды негативном раке молочной железы [78]. Активация AHR 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 AHR, 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 флавипин 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 AHR-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 *AHR* (siAHR) и применение антагонистов AHR (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 AHR-активности при раке, предполагая, что ингибиторы AHR и, в некоторых случаях, агонисты AHR, могут быть полезны в качестве терапии рака.

2.7. Раковые стволовые клетки

AHR играет роль в функционировании стволовых клеток, и ряд недавних исследований показывает, что антагонисты AHR 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 AHR может быть мишенью в раковых стволовых клетках. Например, активирующий AHR 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 AHR-зависимый ответ раковых производных стволовых клеток трижды негативного рака молочной железы линии Hs578T. Было показано, что лиганды индуцируют взаимодействие AHR с Sox2, регулятором самовоспроизведения, что наглядно продемонстрировало роль AHR и его агонистов как “усилителей” стволовых клеток рака [101]. Эти результаты отличаются от данных, полученных при использовании траниласта, что свидетельствует о различных функциях AHR, зависимых от клеточного контекста в стволовых клетках рака молочной железы и, возможно, связанных с дифференциальной экспрессией ARR, ARNT, HIF-1α 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 AHR-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 AHR 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 AHR и гены, регулируемые им, важны для раковых стволовых клеток, а лиганды AHR (агонисты или антагонисты) являются уникальным набором агентов для терапии рака стволовых клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруженная функция AHR выступать в качестве модификатора опухоли и противораковые эффекты, стимулируемые различными классами лигандов AHR с разнообразной фармакологией, являются сильными аргументами для изучения сигнального пути AHR в контексте его использования в противораковой терапии. Связь AHR с ТХДД, известный негативный эффект которого обусловлен активацией AHR, подорвала доверие к этому рецептору и снизила поддержку со стороны крупных финансовых учреждений и биотехнологических компаний научных работ в области терапии рака на основе AHR. Причина осторожного подхода к использованию AHR 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 AHR для разработки нового

класса противораковых препаратов. Важно определить режим функционирования AHR, который вносит вклад в его противораковое действие, и некоторые общие вопросы, включая регуляцию генов клеточного цикла, взаимодействие с различными корегуляторными молекулами и негеномные пути, которые вносят вклад в противораковую активность AHR. Дизайн и подбор лигандов на основе механизма действия AHR 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 GH.* (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. Pharmacal 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., Zatsepina 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/kft128.
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., Cojocaru 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-Perez 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-Martín 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-Nuñez S., Shankavaram U.T., Rao M., Datrice N., Atay S., Aparicio M., Camphausen K.A., Fernández-Salguero P.M., Chang H., Lin P., Schrump D.S., Garantziotis 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., Baglole 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., Sciullo 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., Kopparapu 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 Ç,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., Krosl 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., Líbalová 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., Kiousis 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., Svržková L., Andrysík Z., Hýždalová M., Hrubá E., Pěnčíková K., Líbalová 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., Alfwuaires 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. *Hýždalová M., Pivnicka J., Zapletal O., Vázquez-Gómez G., Matthews J., Neca J., Pencíková K., Machala M., Vondrácek 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-Applanat M.* (2018) PloS One, **13**, e0190619. DOI: 10.1371/journal.pone.0190619.
153. *Al-Dhfyan 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