

Анапластична карцинома щитоподібної залози: нові підходи до її лікування (огляд літератури)

М.Д. Тронько,
В.В. Пушкар'юв,
О.І. Ковзун,
В.М. Пушкар'юв*

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України»

Резюме. В огляді аналізуються дані останнього десятиріччя щодо механізмів канцерогенезу анапластичного раку щитоподібної залози та канцеростатичної дії таксанів на клітини злоякісних пухлин. Показана роль різних сигнальних каскадів та регуляторних механізмів клітинного циклу в опосередкуванні ефектів таксанів у пухлинній клітині. Наведені дані, одержані при вивченні дії таксанів на клітини анапластичного раку щитоподібної залози, які розкривають механізм індукції апоптозу. Обговорюється вклад різних месенджерних каскадів у про- та антиапоптозні процеси, що ініціюються в клітині під дією таксанів.

Ключові слова: анапластичний рак щитоподібної залози, канцерогенез, таксани, мікротрубочки, клітинний цикл, внутрішньоклітинні месенджери, апоптоз.

В Україні після аварії на ЧАЕС спостерігається вірогідне зростання частоти раку щитоподібної залози (ЩЗ) [1]. Посилення інтересу дослідників до проблеми канцерогенезу ЩЗ в останні роки визначається як значним підвищенням ризику розвитку злоякісних пухлин в осіб, що зазнали дії іонізуючого випромінювання, так і тим, що пухлини ЩЗ є особливою моделлю для вивчення генетичних і молекулярних механізмів індукції новоутворень. Така унікальність обумовлена однорідністю тироїдної тканини, утвореної переважно фолікулярними клітинами з низькою проліферативною та мітичною активністю, а також можливістю культивування фолікулярних клітин. Ще однією

важливою причиною, що зумовлює інтерес до вивчення ЩЗ, є необхідність пошуку ефективних терапевтичних підходів для лікування новоутворень ЩЗ, які важко видалити хірургічним шляхом і які не піддаються променевій терапії. У першу чергу, це стосується анапластичного раку ЩЗ (anaplastic thyroid cancer – АТС).

Одним із важливих завдань, що стоять перед клінічною онкологією та ендокринологією, є впровадження в практику нових, високоефективних сполук для лікування пухлин та пошук шляхів посилення ефективності препаратів, що вже використовуються. Таксани є високоефективними протипухлинними препаратами, які успішно використовуються для лікування багатьох видів раку, у тому числі, і злоякісних пухлин ендокринного походження [2-5]. Вивчаються можливості їх застосування для терапії АТС [6,7]. Проведені дослідження свідчать, що паклітаксель (Рtx) активує в пухлинних клі-

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com

тинах не тільки апоптозні чи некротичні процеси, але й механізми, які протидіють загибелі клітин [7]. Тому надзвичайно актуальними є дослідження, які б давали змогу вивчити механізми дії таксанів у трансформованих клітинах та визначити способи інактивації сигнальних каскадів, які беруть участь у набутті резистентності ракових клітин до цього протипухлинного препарату.

Патогенез та особливості анапластичного раку щитоподібної залози

Більшість злоякісних новоутворень ЩЗ є добре диференційованими і характеризуються хорошим прогнозом, тоді як анапластичний рак ЩЗ (АТС) є надзвичайно агресивним раком із поганим прогнозом, незважаючи на застосування різноманітних терапевтичних підходів. Співвідношення захворювань на АТС серед жінок та чоловіків становить 5 до 1, а максимум захворюваності спостерігається в межах шосто-го та сьомого десятиліття життя [8]. Ці спостереження підтверджують й інші дослідження, які показали, що близько 68% усіх пацієнтів з АТС мали вік більше 70 років, причому жінок серед них було 70%, чоловіків – 30% [9]. Захворюваність АТС становить 1-2 випадки на мільйон населення на рік, і спостерігається тенденція до її зниження, хоча захворюваність на добре диференційовані підтипи раку ЩЗ, такі як папілярний, збільшується [10]. Фактори ризику для АТС вивчені недостатньо. АТС може траплятися в пацієнтів без захворювань ЩЗ. З іншого боку, рак може виникати на тлі зоба або співіснувати з диференційованим раком ЩЗ. У ході досліджень було показано, що 25% пацієнтів з АТС мали в анамнезі зоб ЩЗ, крім того, відомо, що АТС є більш поширеним у місцях з ендемічним зобом, і після застосування добавок йоду частота АТС знижувалась [11].

АТС має солідну будову і є пухлиною, яка складається з недиференційованих клітин, що зберігають маркери епітеліальних клітин. Зазвичай ці пухлини складаються з великих за розміром клітин, які представлені сумішшю веретеноподібних, плейоморфних гігантських клітин та значної кількості макрофагів, інфільтрованих у пухлину [12,13]. Останні виявляються в 95% АТС і тільки у 27% диференційованих пухлин, а їх кількість корелює з інвазивністю пухлини та зменшенням терміну виживання пацієнтів [14]. АТС становить близько 1-5% від усіх злоякісних новоутворень ЩЗ, але «забезпечує» понад 50% смертності від усіх видів раку ЩЗ. Прогноз за-

хворювання вкрай несприятливий із високою смертністю внаслідок неконтрольованого системного метастазування [15]. Медіана виживання дорівнює 4 місяці і не покращується вже впродовж останніх 50 років [13].

Останні досягнення в розумінні генетичних і молекулярних механізмів патогенезу АТС виявились перспективними для цільової терапії. Для АТС характерні декілька специфічних генних мутацій, більшість з яких трапляється в папілярних карциномах (РТС) (Ras і B-Raf) [16]. Це означає, що частина АТС виникають з існуючих РТС у процесі дедиференціювання та надбання нових мутацій гена p53, β-катеніну і PIK3CA [17]. У решті випадків АТС може виникати *de novo*. Генетичні зміни в гені p53 є найчастішими в АТС (до 80%), частота інших мутацій становить для Ras – 22%, B-Raf – 26%, β-катенін – 38%, PIK3CA – 17% [18].

Ген *TP53* кодує ядерний білок, який індукує зупинку клітинного циклу, репарацію ДНК, сесценцію або апоптоз залежно від сили стресу. Головним його ефектом є активація гена, що кодує інгібітор циклін-залежних кіназ p21^{WAF}, та зупинка клітинного циклу на стадії G1/S [19]. Дефекти сигнальних шляхів, до яких залучений p53, призводять до дедиференціації, канцерогенезу, прогресії пухлини, ангиогенезу, нестабільності геному та стійкості до протипухлинної терапії [20]. У високодиференційованих карциномах ЩЗ мутації в гені *TP53* зустрічаються рідко (0-9%), у тому числі і в карциномах, які індуковані радіоактивним опроміненням [21]. Спостерігається певний «градієнт» кількості мутацій гена *TP53* залежно від ступеня диференційованості пухлини ЩЗ. Так, у низькодиференційованих пухлинах він становить 17-38%, а в АТС – до 88% [15,21,22]. Вважається, що такі мутації з'являються на пізніх стадіях канцерогенезу ЩЗ і асоційовані з розвитком пухлини та агресивнішим її фенотипом [21]. З іншого боку, є можливість застосування спеціальної p53-таргетної терапії. Крім мутацій, чинником ризику може бути поліморфізм гена *TP53* [23].

Мутації генів, що кодують білки MAP-кіназного сигнального каскаду, є однією з необхідних умов виникнення АТС [15,24-26]. Ras – родина протоонкогенів, важливих для росту та диференціації ЩЗ [27], яка контролює два основні каскади, пов'язані з проліферативними процесами: Ras–Raf–MEK–ERK та PI3K/Akt [13]. Три онкогени H-Ras (хромосома 11p11), K-Ras (12p12), N-Ras (1p13) із мутацією по 61 кодону залучені в канцерогенез ЩЗ. Мутації частіше трапляються в йододефіцитних об-

ластях, часто характерні для РТС і є ознакою прогресії пухлини, стійкості до радіоїоду та рецидивів цього типу пухлин [29]. Щодо АТС, то хворі з мутаціями в гені B-Raf характеризуються вищою смертністю порівняно з тими, що мають мутації в гені Ras та інші генетичні дефекти. Водночас мутації в гені B-Raf значно частіше (до 55%) зустрічаються у хворих на АТС [30]. Перебудови RET/PTC, TRK та PAX8-PPAR γ зустрічаються нечасто у хворих АТС, а це свідчить, що диференційовані пухлини ЩЗ із такими перебудовами рідко прогресують до АТС. Метилування супресора Ras – RASSF1A свідчить про зміни на епігенетичному рівні і є раннім проявом патологічних процесів у ЩЗ. Метилування NOR1A і посилена експресія B-Raf характеризує РТС і анапластичні тироїдні карциноми [31].

Мутації генів Axin 1, APC, β -катеніну також можуть стати причиною прогресії РТС та FTC в анапластичний рак [32]. β -катенін є багатофункціональним білком із двома різними функціями. З одного боку, він бере участь у формуванні міжклітинних контактів через стабілізацію кадгеринів, з іншого – залучений до регуляції клітинної проліферації та інвазійних процесів шляхом трансактивації таких генів, як c-Myc, циклін D, фібронектин та генів металопротеїназ. Можливість участі Wnt-сигнальних механізмів у трансформації клітин в АТС зазначається і в іншій роботі [33]. Мутації в гені β -катеніну (CTNNB1, хромосома 3p22–21.3) практично відсутні при високодиференційованих раках ЩЗ, але їх кількість зростає до 66% при АТС [15]. Дисоціація β -катеніну з комплексу з E-кадгерином, яка опосередковується різними тирозинкіназами, стимулює міграцію клітин і формування метастазів [34].

Важливу роль у контролі ростових і проліферативних процесів відіграє сигнальний каскад, ядром якого є протеїнкінази PI3K і Akt, що активуються через рецепторні тирозинкінази (RTK) [35,36]. Каскад PTEN/PI3K/Akt бере участь у регуляції фундаментальних клітинних процесів, таких як метаболізм глюкози, виживання клітин, поділ клітини, адгезія та рухливість клітин [21]. Порушення нормального функціонування цього сигнального шляху часто призводять до виникнення і прогресії різних типів пухлин, у тому числі, і пухлин ЩЗ [37]. У відповідь на дію ростових чинників RTK активує PI3K з утворенням на плазматичній мембрані PI(3,4)P2 і PI(3,4,5)P3, що ініціює транслокацію до мембрани ключової протеїнкінази каскаду – Akt. Одним із найчас-

тіших наслідків порушення функціонування цього каскаду є посилення активності PIK3CA – каталітичної субодиниці (p110) PI3K, що відповідно спричиняє інтенсифікацію фосфорилювання субстратів Akt [38]. Таке посилення можливе внаслідок соматичних мутацій у гені PIK3CA, що має місце в таких пухлинах людини, як гліобластома, рак шлунка, мозку, прямої кишки і молочної залози. Більшість мутацій зосереджена в спіральному та кіназному доменах білка [21,35]. Іншою причиною є ампліфікація PIK3CA, характерна для раку яєчників, легень і деяких інших. Частота таких мутацій є досить низькою у диференційованих пухлинах ЩЗ (РТС – 2%, FTC – 15%) і вищою у АТС (23%). Мутації в гені PIK3CA можуть зустрічатися разом із мутациями Ras або B-Raf. Збільшення копій гена PIK3CA відмічалась у РТС та АТС, хоча залишається неясним: це має патогенетичне значення або ж є наслідком розбалансованості хромосом [37,39,40].

Akt є ефектором PI3K-сигнального шляху – ключовою протеїнкіназою, що фосфорилює велику кількість субстратів, результатом чого є активація ростових, проліферативних, антиапоптозних процесів [35,41]. Соматичні мутації в гені Akt1 (E17K) були виявлені в низці злоякісних пухлин, у тому числі і АТС [42]. Мутації призводять до зміни структури плектринового (PH) домену протеїнкінази, що визначає її конститутивну активацію. Мутації Akt1, які знаходять при АТС, не співпадають із мутациями гена PIK3CA, тобто є альтернативним механізмом активації цього сигнального ланцюга в пухлинах на пізніх стадіях їх розвитку і часто асоційовані з мутациями в B-Raf [21,43]. Зараз ведеться пошук сполук, здатних впливати на активність Akt, яка є потенційною мішенню для протипухлинної терапії ЩЗ [44]. Важливим чинником канцерогенезу ЩЗ (FTC та АТС) є мутації, що інактивують ген пухлинного супресора PTEN, ліпідної фосфатази, яка контролює PI3K/Akt-сигнальний каскад [45]. Фосфатаза видаляє фосфат з інозитольного кільця PIP3, пригнічуючи PI3K-сигнальний каскад і попереджуючи активацію Akt. Мутації в гені, який кодує цю фосфатазу, призводять до неконтрольованої активації Akt та кіназ, що знаходяться нижче в регуляторному ланцюгу – mTOR та p70S6K. А це, у свою чергу, веде до зниження активності проапоптозного фактора FOXO3a та каспази-3, зростання експресії цикліну D1 та NF- κ B, що в цілому спричиняє пригнічення апоптозу та посилення проліферативних процесів [45]. Втрата активності PTEN пов'язана

з деякими спорадичними карциномами ЩЗ. Зниження експресії фосфатази внаслідок гіперметилування промоторної ділянки гена є звичайним явищем при АТС, але зустрічається досить рідко при РТС та ФТС [21,46,47]. Іншим шляхом часткової інактивації PTEN є її виведення з ядра, тобто цитоплазматична секвестрація [48]. PI3K-каскад бере також участь у процесі ангиогенезу в пухлинах ЩЗ. Так, введення в клітини АТС із мутацією в гені, що кодує PTEN, гена дикого типу – wtPTEN та пригнічення PI3K-сигнального шляху інгібітором LY294002 призводить до зниження експресії фактора гіпоксії HIF-1 α [49]. Експресія фактора HIF-1 α в пухлинах ЩЗ асоціюється з агресивним фенотипом та стійкістю до терапевтичних впливів і може бути перспективною мішенню для терапії АТС.

Отже, порушення регуляції сигнального ланцюга PTEN/PI3K/Akt відіграє суттєву роль у канцерогенезі ЩЗ, у першу чергу, у виникненні АТС та ФТС, а також сприяє прогресії доброякісних аденом ЩЗ до ФТС і далі – до АТС із накопиченням генетичних дефектів у цьому сигнальному каскаді. Еволюції РТС у АТС може сприяти збіг В-Raf мутації з надбанням генетичних змін у PI3K-каскаді.

Матричний аналіз експресії генів у недиференційованій карциномі ЩЗ показав активацію генів, пов'язаних із MAPK-сигнальним каскадом, TGF- β -каскадом, клітинним циклом, полімеризацією актину, фокальною адгезією і рухливістю клітин [50].

У формуванні злоякісного фенотипу можуть брати участь інші фактори:

1. c-Met - протоонкоген, що кодує рецепторну тирозинкіназу [51]. Онкогенний потенціал Met реалізується через ампліфікацію гена, яка спостерігається приблизно в 70% випадків РТС і АТС [52].

2. Фактор транскрипції c-Myc, збільшення експресії якого спостерігається в основному в недиференційованих пухлинах ЩЗ [52,53]. Для цілого ряду злоякісних пухлин інактивація цього гена є необхідною і достатньою умовою для зупинки або гальмування росту пухлини [41].

3. Онкоген TRK-T кодує рецептор, що зв'язує ростовий фактор нервів. У результаті хромосомної перебудови 3'-кінцевий домен гена TRK зв'язується з 5'-кінцевою ділянкою промотора, що призводить до збільшення активності тирозинкінази [54]. Експресія онкогена TRK зареєстрована в 10% випадків РТС і рідко – в АТС [52].

4. Ядерний фактор NF- κ B відіграє важливу

роль у трансформації ЩЗ завдяки його здатності контролювати проліферативні та антиапоптозні процеси в трансформованих клітинах. Підвищений рівень активності цього фактора спостерігається при РТС, МТС та ФТС, тоді як для АТС характерна повністю нерегульована, конститутивна активність NF- κ B [55,56].

5. Певну роль у злоякісній трансформації ЩЗ можуть відігравати білки сімейства Апого (А, В, С) та пов'язані з ними чинники, що залучені до регуляції хромосомної сегрегації та цитокінезу і які надекспресуються в злоякісних пухлинах ЩЗ і клітинних лініях, які з них походять [57].

6. Важливим напрямком досліджень є вивчення ролі стовбурових (СК) та ракових стовбурових клітин (РСК) у патогенезі пухлин різноманітного походження. Клітини з властивостями СК були ідентифіковані в багатьох типах злоякісних пухлин [58]. В АТС 0,25% від загальної популяції клітин було ідентифіковано як стовбурові. Серед клітин інших типів тиреоїдних карцином їх кількість була меншою – 0,1% [59]. Недавно було показано, що РСК, які утворюють АТС, характеризуються CD133⁺-фенотипом [60]. Ефективнішими щодо утворення пухлин на трансгенних мишах виявилися клітини CD133^{+/high}. Вони також експресують підвищену кількість TSHR та характерного для СК транскрипційного чинника Oct4. Імуногістохімічний аналіз зразків тканин хворих АТС показав, що експресія CD133 є високою в пухлині і відсутня у позапухлинній тканині ЩЗ [60]. Ще одним маркером СК є експресія алкогольдегідрогенази 1 [61].

Теорія РСК щодо пухлин ЩЗ стверджує, що РСК можуть походити як із нормальних СК, так і з більш зрілих клітин шляхом дедиференціації останніх, хоча перший варіант є ймовірнішим. Ініціація злоякісної трансформації передбачає, що клітина повинна подолати бар'єр соматичної клітини щодо проліферації, але час життя диференційованої клітини є занадто коротким, щоб накопичити мутації, необхідні для утворення пухлини. Доказом такої точки зору є гетерогенність популяції ракових клітин та той факт, що тільки невелика частина клітин пухлини, а саме клітини з властивостями СК, здатні утворювати пухлини [58].

Механізм дії сполук, що взаємодіють із мікротрубочками (таксани)

Вперше представника таксанів виділили з *Taxus brevifolia*. Активною субстанцією одержаного екстракту є паклітаксель (Ptx) – дитерпеноїд

з трициклічним ядром. Пізніше з голок *Taxus baccata* екстрагували 10-деацетилбаккатин III, з якого одержують аналог Ptx – доцетаксель (таксотер, Dtx). Останній є більш активним та менш токсичним порівняно з Ptx [3,5]. Вважається, що головною мішенню таксанів в клітині є мікротрубочки (МТ). Зараз таксани разом із деякими іншими сполуками об'єднують у групу агентів, що стабілізують мікротрубочки (MSA), яка є підгрупою сполук, що зв'язуються з мікротрубочками (МБА).

Основними складовими частинами цитоскелету є МТ, мікрофіламенти та проміжні філаменти. МТ – елемент цитоскелету, що відіграє важливу роль у поділі клітини, підтриманні її форми, у транспортних та регуляторних процесах [3,62]. МТ складаються з протофіламентів, які групуються паралельно, утворюючи циліндричну стінку, і які є полімерами тубуліну, що знаходяться в динамічній рівновазі з гетеродимерами α - і β -тубулінових суб'єдинець [2,62]. Кожен з α - і β -мономерів містить 3 основних функціональних домену. N-кінцевий домен (1-206 амінокислотних залишків) формує структуру, відому як складку Россмана, що залучена до зв'язування нуклеотидів (ГТФ/ГДФ) [63]. Центральний домен (залишки 207-384) необхідний для встановлення бокового/поздовжнього контакту між α - і β -мономерами при формуванні протофіламента. С-кінцевий домен відповідає за зв'язування асоційованих із МТ білків (МАР), таких як тау, статмін, кінезін та ін. [63]. При формуванні МТ гетеродимери α - і β -тубуліну об'єднуються разом у спосіб «голова до хвоста», утворюючи так зване ядро МТ. Ядра лінійно елонгуються, складаючи протофіламенти, які латерально комплексуються, формуючи МТ. МТ складається з 13 протофіламентів і спосіб їх збирання визначає полярність МТ, причому на (+)-кінці експонується β -тубулін, а на (-)-кінці - α -тубулін. (+)-кінець характеризується більшою динамікою, швидшим ростом і спрямований на периферію – у бік цитоплазми. (-)-кінець асоційований із центросомою (організаційним центром мікротрубочок – МТОС), яка складається з 2 центріолей та перичентріольного матеріалу (PCM). До складу останнього входить γ -тубулін, що формує кільцеподібні структури, які є матрицею при полімеризації α - і β -тубуліну, утворюючи МТ, що ростуть із центросоми. Таким чином, центросоми є центром, що контролює точність збирання МТ та їх динаміку [64]. Полімеризація та деполімеризація тубуліну є основою функції МТ. Полімеризація ініціюється, коли до нуклеотид-обмін-

ного сайту (Е-сайт) β -тубуліну та нуклеотид-необмінного сайту (N-сайт) α -тубуліну приєднується молекула ГТФ, після гідролізу якої в Е-сайті конформація β -тубуліну змінюється на так звану D-форму. Тубулін-ГДФ замикає ядро МТ, підтримуючи асоціацію протофіламентів. Продукт гідролізу ГТФ – ГДФ – стає необхідним, що робить можливим приєднання наступного тубулінового димеру до (+)-кінця МТ. При цьому кінець МТ, що росте, захищається (кепується) ГТФ або (ГДФ+Ф), приєднаним до β -тубуліну. При деполімеризації ГТФ-кеп втрачається, що розслабляє полімери, які містять ГДФ, і протофіламенти розходяться. У подальшому МТ звільняють гетеродимери тубуліну в цитоплазму. ГДФ, приєднаний до Е-сайту β -тубуліну, тепер може обмінятися на ГТФ, що робить можливим новий цикл полімеризації. Структура ГТФ-зв'язувального домену тубуліну нагадує структуру багатьох ГТФаз – p21-Ras, трансдуктину, EF-Tu. Разом із тим, тубулін має властивості білка-активатора ГТФаз [2].

З мікротрубочками може зв'язуватись велика кількість лігандів, впливаючи на їх динаміку. На даний час у розпорядженні дослідників є значний арсенал хімічних сполук, що мають своїми мішенями МТ і використовуються як хіміотерапевтичні препарати [3]. Таксани, епотілони, лаулімалід та дискодермолід зв'язуються з полімеризованим тубуліном і попереджають деполімеризацію, тоді як інші сполуки, такі як вінбластин, вінкрестин та їх напівсинтетичні деривати, взаємодіють із мономерами тубуліну, перешкоджаючи їх полімеризації [65]. Таксани зв'язуються з МТ за специфічними сайтами, які відрізняються від місць зв'язування колхіцину, вінбластину та ГТФ. Одна молекула Ptx зв'язується з гетеродимером тубуліну. Ptx контактує з 217-233 амінокислотними залишками N-кінцевої ділянки β -тубуліну [65]. Молекула препарату розміщується в кишені, утвореній кількома гідрофобними залишками біла поверхні β -тубуліну, і взаємодіє з білками через водневі зв'язки та гідрофобні контакти [2]. Dtx зв'язується з тубуліном по сайту Ptx, але з більшою афінністю [64]. Асоціація сполуки з тубуліном призводить до скорочення лаг-періоду реакції полімеризації і зсуває динамічну рівновагу між димерами тубуліну і мікротрубочками, що спричиняє стабілізацію МТ, їх стійкість до деполімеризації. Це, у свою чергу, визначає порушення нормального поділу клітин і зупинку мітозу на стадії G2/M [3]. Таким чином, його дія протилежна дії колхіцину та алкалоїдів барвінку – вінбластину та вінкрестину, які

зупиняють полімеризацію МТ. Проте наслідки дії останніх і Ptx є подібними – це порушення поділу клітини та подальша ініціація апоптозу.

Таксани, як гідрофобні сполуки терпеноїдної природи, легко розчиняються в мембранних ліпідах. Проте механізм їх взаємодії з рецепторами та іншими мембранними білками майже не вивчений. Є дані щодо взаємодії Ptx з TLR4 (Toll-Like Receptor) [66]. Від рецептора сигнал може передаватися в клітинах різного типу двома шляхами. Перший передбачає залучення адаптера MyD88 і TIRAP із подальшою активацією ядерного чинника NF-κB. Інший пролягає через залучення TRAM, TRIF і TRAF3 з індукцією IRF-3 та пізньою активацією NF-κB. У результаті активації цього чинника посилюється експресія IL-6 та IL-8. Не виключено, що Ptx взаємодіє з RTK, позаяк факт впливу сполуки на сигнальні каскади, що знаходяться в ланцюгу нижче RTK – MAPK та PI3K, є загальновідомим [67]. Вивчення змін фосфоліпідного складу мембран при дії Ptx показало, що в пухлинах надниркових залоз таксол вірогідно знижує рівень сфінгомієліну – структурного компоненту клітинної мембрани [68]. Можливо це пов'язано з утворенням кераміду та сфінгозину, які є індукторами апоптозу. Визначення рівня сфінгозину в цих тканинах показало, що його кількість також вірогідно знижувалась у присутності Ptx. Це дозволяє припустити, що зменшення кількості сфінгомієліну може призводити до накопичення саме кераміду, який може утворюватись із сфінгозину шляхом приєднання N-ацильної групи. Є дані, що індукція Ptx програмованої клітинної смерті в деяких типах клітин безпосередньо пов'язана з утворенням кераміду [69]. Під впливом Ptx у тканинах пухлин надниркових залоз спостерігалось також зменшення кількості дифосфатидилгліцеролу (кардіоліпін), який є важливим компонентом внутрішнього шару мітохондріальних мембран. У мітохондріях кардіоліпін зв'язаний із цитохромом C і показано, що його деградація чітко корелює з прогресом апоптозних процесів та звільненням цитохрому з мітохондрій [70]. Останній факт може вказувати на досі невивчений спосіб взаємодії Ptx із мітохондріями на мембранному рівні, що призводить до ініціації апоптозу [68].

Дія Ptx на клітину є багатоплановим процесом, в якому беруть участь багато чинників та різноспрямованих механізмів передачі регуляторних сигналів. Клітинний цикл еукаріотичної клітини контролюється через серію так званих точок зв'язки або пропускних пунктів

– чекпойнтів, які забезпечують точність та порядок подій у часі і просторі [71,72]. Цитотоксичний ефект Ptx пояснюється його здатністю стабілізувати МТ і, як наслідок, зупиняти поділ клітини через зупинку клітинного циклу у фазі G2/M (точка зв'язки клітинного циклу 2 – CHP2) та активацію точки зв'язки мітотичного веретена (spindle assembly checkpoint - SAC). Ptx дозволяє приєднання МТ до кінетохорів при мітозі, але змінює їх натягнення, напруженість. Dtx руйнує структуру центросом, впливає на пізню S-фазу, G2-фазу, M-фазу, що спричиняє незавершеність мітозу, зупинку клітинного циклу у фазі G2/M та апоптоз [5,64,73]. Останнім часом велику увагу приділяють саме SAC [71], яка є, на думку багатьох дослідників, головною причиною зупинки поділу клітини при дії таксанів [74]. У нормальній клітині SAC зумовлює затримку циклу між метафазою та анафазою, поки МТ не прикріпляться до хромосом і не розташують їх в екваторіальній площині клітини. Затримка відбувається внаслідок пригнічення комплексу, що сприяє переходу до анафази (APC) – E3 убіквітин-лігази, яка бере участь у деградації фактора промоції дозрівання (MPF) – комплексу циклін B1/Cdc2 та секюрину – інгібітора сепарази. Остання розщеплює Scc1/Rad21, компонент когезинового комплексу, який утримує сестринські хроматиди разом. APC поєднується з білком, що активує – Cdc20, який фосфорилується ERK [65,71]. Білки чекпойнту, такі як Bub1, BubR1, Bub3, Mad1-3, Mps1 рекрутуються до неприєднаних до веретена кінетохорів, де вони опосередковують пригнічення Cdc20, а отже і APC. Ptx також активує цей чекпойнт, напевно, через пригнічення сепарази. Одержані докази, що саме Bub3 є відповідальним за зупинку циклу в присутності Ptx [71].

Донедавна вважалося, що зупинка циклу ініціює загибель клітин шляхом апоптозу, хоча зараз це положення інтенсивно дискутується. Так, клітини можуть пережити зупинку циклу і, після видалення Ptx, продовжувати ділитися як диплоїдні клітини. Альтернативним варіантом є так зване мітотичне зісковзування (slippage), коли клітини виходять із мітозу до стадії G1 без цитокінезу, багатоядерними тетраплоїдами. У цьому випадку можливий наступний розвиток подій: 1) клітини можуть вижити і продовжувати ділитися як тетраплоїди; 2) клітини переходять зі стадії G1 у стан сенесценції або апоптозу як тетраплоїди; 3) клітини можуть подолати мітотичний чекпойнт і перейти до апоптозу в інтерфазі; 4) нарешті, клітини можуть загинути

шляхом апоптозу під час зупинки циклу [64]. Більше того, багато даних свідчать про те, що посилення апоптозу в присутності таксанів відбувається тоді, коли клітина уникає зупинки циклу або через мітотичне зісковзування, або якимось іншим чином, і повертається на стадію G1 [65,75]. Ці дані підтверджуються нашими дослідженнями на клітинах АТС, де було показано, що справжній апоптоз спостерігається тільки за низьких концентрацій Рtx, коли клітини ще продовжують ділитися [7,76,77]. Більше того, при низьких (5-25 нМ) концентраціях Рtx імітує дію мітогенів, прискорюючи перехід клітинного циклу до стадії S, і тільки при високих дозах (понад 100 нМ) на тлі згортання апоптозних процесів спостерігається зупинка циклу, яка, можливо, пов'язана з активністю чекпойнткінази Chk1 та зменшенням кількості пролізізомерази Pin1 [76]. Вивчення профілю експресії генів під час зупинки циклу також свідчить, що експресуються тільки гени антиапоптозного спрямування [65]. Автори вважають, що для Рtx-залежного апоптозу необхідні 2 умови: активація SAC та мітотичне зісковзування після мітотичного арешту.

Дія Рtx на клітину характеризується двома основними ефектами – порушенням поділу клітини та індукцією апоптозних процесів. Рtx індукує в більшості клітин, у тому числі і в клітинах АТС, характерні для мітохондріального варіанту апоптозу морфологічні та функціональні зміни в клітині – інверсію клітинної мембрани, вивільнення цитохрому С із мітохондрій, активацію каспаз, розщеплення полі(АДФ-рибозо)полімерази (PARP) і фрагментацію ДНК [7,63,77].

Одержані дані свідчать, що ключовою подією в Рtx-залежній індукції апоптозу є фосфорилювання антиапоптозного білка Bcl-2 по залишкам S87, T69 та, особливо, S70 (S62 для Bcl-xL) у районі петлі (loop region) [7,64,78], що призводить до його інактивації через втрату здатності формувати гетеродимери з проапоптозними білками (Bax) та попереджувати конформаційну активацію останніх [64,79]. Надекспресія Bcl-2 є частим явищем у злоякісних пухлинах, а пригнічення функції білка підвищує чутливість пухлинної клітини до Рtx та інших лікарських препаратів [79,80,81]. З іншого боку, встановлено, що фосфорилювання цього білка є звичайним явищем при переході клітини до мітозу [64], а в кортикальних нейронах Рtx ініціював апоптоз незалежно від фосфорилювання Bcl-2 [65]. Проте більшість даних вказує, що індукований Рtx апоптоз розвивається

через пригнічення сімейства антиапоптозних білків Bcl-2 або його гомологів Bcl-xL, Mcl-1 та мобілізацію проапоптозних білків – Bax, Bid, Bad, Bak та інших. У результаті дії останніх порушується цілісність мітохондріальної мембрани, знижується її потенціал та відбувається вивільнення цитохрому С, який разом з апоптозним фактором, що активує протеази (Araf-1), зв'язує і активує прокаспазу-9, а активована каспаза-9 у свою чергу активує каспазу-3 та каспазу-7. Активація каспази-9 пригнічується спеціальними білками – інгібіторами апоптозу, до яких належать IAP, XIAP та сурвайвін. Інший проапоптозний чинник Smac/Diablo, який також звільняється з мітохондрій в умовах стресу, перешкоджає зв'язуванню білків-інгібіторів апоптозу з прокаспазою-9, посилюючи таким чином апоптоз [82].

На клітинах АТС та карциноми шийки матки одержані дані щодо активації таксанами каспази-8, яка опосередковує головним чином шлях апоптозу через рецептори смерті та TRAIL [7,83]. Ця каспаза розщеплює білок Bid, внаслідок чого утворюється активний проапоптозний фрагмент tBid, який взаємодіє з антиапоптозними білками на мембрані мітохондрій. Крім того, каспаза-8 може безпосередньо активувати каспазу-3. Остання, разом з іншими ефекторними каспазами, каспазою-6 та каспазою-7 [82], розщеплюють ряд білкових субстратів, що веде до завершальних стадій апоптозу. Каспаза-8 може бути асоційованою безпосередньо з МТ, що передбачає і можливий механізм її активації в присутності Рtx [83]. Для клітин лімфобластної лейкемії показана домінуюча роль каспази-10 та FADD в індукованому Рtx апоптозі [84]. Є також дані, що свідчать про існування незалежних від каспаз шляхів [85] та неапоптозних механізмів, що зумовлюють загибель клітини – так звана «повільна смерть» [86].

Рtx активує численні системи протеїнкази та фосфатаз, викликає швидке вивільнення Ca^{2+} із внутрішньоклітинного пулу, впливає на проникність мембран мітохондрій [87], порушує функціонування ядерної мембрани, дезорганізує комплекси ядерних пор, пригнічує транспортні процеси між ядром та цитоплазмою [62]. Ефекти Рtx по-різному проявляються в нормальних клітинах, клітинах різних пухлин і в різних клітинних лініях однієї пухлини, що підкреслює актуальність вивчення особливостей дії препарату для правильного планування лікувального процесу. Регуляторні шляхи, що призводять до смерті або виживання клітини в присутності Рtx, можуть включа-

ти декілька магістральних сигнальних каскадів та багато додаткових чинників (JNK, ERK, p38MAPK, c-Raf-1, PI3K/Akt, NF-κB, p53 та інших), які визначають напрямок розвитку процесу. Вважається, що головними з підсмейств MAPK, які беруть участь у формуванні реакції клітини на дію Ptx на ранніх стадіях, є c-Jun-N-термінальні кінази (JNK1-3), які послідовно фосфорилуються кіназами вищого рівня ASK1, MKK4/7 у відповідь на дію цитокінів та різноманітних стресів [7,62,88] та, меншою мірою, p38MAPK [7,89]. JNK фосфорилує Bcl-2 за кількома залишками серину та треоніну. Найважливішим є фосфорилування залишку S70. Фосфорилування пригнічує захисні властивості Bcl-2 щодо мітохондріальної мембрани або навіть призводить до деградації білка [7]. Іншими кіназами, які здатні фосфорилувати Bcl-2, є Cdc2, mTOR, c-Raf-1 [64]. Досліди з інгібіторами JNK-каскаду свідчать про його участь в ініціації апоптозу [7,90]. У клітинах АТС певну роль у процесах проапоптозного спрямування відіграє p38MAPK [7].

Ras/Raf-1/MEK/ERK1/2 є сигнальним каскадом, що визначає проліферацію та виживання клітин [91]. Проапоптозні білки фосфорилуються кіназами цього сигнального шляху, що визначає їх інактивацію, убіквітинізацію з наступною деградацією в протеасомах, секвестрацію за допомогою білків сімейства 14-3-3 та послаблення взаємодії з антиапоптозними білками сімейства Bcl-2 [92]. Мутації гена Ras часто призводять до трансформації клітин [93], у тому числі і в щитоподібній залозі [81,94], внаслідок набуття конститутивної активації каскаду і, як наслідок, самодостатності щодо мітогенних сигналів. Функціонально-активні білки Ras активуються шляхом посттрансляційної модифікації (ізопренілювання фарнезилтрансферазою С-кінця молекули), що дозволяє їм вбудовуватися у внутрішню поверхню клітинної мембрани. Важливу роль в їх розподіленні по клітині відіграють МТ [95]. Показано, що Ptx негативно впливає на ці процеси. Пригнічення фарнезилтрансферази мануміцином сприяє індукованому Ptx апоптозу в клітинах АТС [96]. З іншого боку, у ранніх роботах була продемонстрована участь Ras у Ptx-залежній активації JNK для деяких ліній пухлинних клітин [97]. Припускали, що Ras активує MEK1 через Ras1 (Cdc42), із наступною активацією JNK. Пригнічення фарнезилювання Ras і гераніювання Ras ловастатином призводило до часткового інгібування активності JNK. Не виключено, що активація JNK при дії Ptx може

здійснюватися і самим тубуліном, який так само як і Ras, є ГТФазою [68]. Крім того, як вже зазначалося, є дані щодо фосфорилування та інактивації антиапоптозних білків протеїнкіназою Raf-1, яка безпосередньо активується Ras. Протириччя у функціонуванні каскаду Ras/Raf-1/MEK/ERK1/2 можливо пов'язане з тим, що у випадку антиапоптозних ефектів, MEK активується не c-Raf-1, а Mos – іншою MAPKKK, рівень якої помітно зростає в присутності Ptx [65,98,99]. Та все ж, у цілому, пригнічення специфічними інгібіторами сигнального ланцюга Ras/c-Raf-1(Mos)/MEK/ERK1/2 в більшості пухлинних клітин і тканин, у тому числі і в клітинах АТС, посилює цитотоксичний ефект Ptx [7,67], що свідчить про антиапоптозне спрямування активності цього каскаду, а CI-1040 є першим інгібітором MEK, який успішно проходить клінічні дослідження.

Іншим важливим сигнальним каскадом, що асоціюється з супресією апоптозу і захищає пухлинну клітину від Ptx є PI3K/Akt, який також активується через Ras [91,100,101]. Варто зауважити, що мутації та ампліфікація генів, що кодуєть білки цього каскаду, є однією з найчастіших причин злоякісної трансформації, у тому числі і ШЗ [94,102,103]. Активована Akt інгібує фосфорилуванням проапоптозний білок Bad, транскрипційні фактори сімейства Forkhead, пригнічує каспазу-9 і активує IKK, mTOR, p70S6K, які беруть участь у виживанні клітини, посилюють синтез білка і сприяють прогресу клітинного циклу на стадії G1/S [102]. У клітинах АТС Ptx знижував експресію Akt, а в присутності інгібітора PI3K - LY294002 помітно посилювалась активація каспази-3 та розщеплення одного з її субстратів – PARP [7].

Природно було б припустити, що в індукованих Ptx процесах бере участь p53 – супресор пухлинного росту, який активується при пошкодженні ДНК, різноманітних стресах, радіаційному та ультрафіолетовому опроміненні, надекспресії онкогенів, гіпоксії, порушенні функції цитоскелету. Це універсальний тригер, який залежно від суми факторів, що діють у конкретний момент часу, може спричинити зупинку клітинного циклу у фазі переходу G1/S, спрямувати клітину в бік апоптозу або сенесценсії. Концентрація p53 в клітині контролюється білком mdm2, зв'язування з яким призводить до деградації p53 в протеасомах [104]. При генотоксичному стресі p53 фосфорилується, набуває стійкості проти mdm2 і трансактивує специфічні гени, продукти яких відповідають за зупинку клітинного циклу у фазі G1/S та

апоптоз. Припущення про участь p53 в цитотоксичних ефектах Ptx було підтверджено серією ранніх робіт [105-107]. Так, було показано, що Ptx індукує накопичення p53 та залежного від нього білка p21^{WAF1/CIP1} (p21), який є інгібітором циклін-залежних кіназ – cdk2 та cdk4 [105]. При цьому відмічалось, що збільшення вмісту цих білків відбувалось як у культурі клітин із диким типом p53 (wt-p53), так і в клітинах із мутантним геном p53, хоча і в різній кількості. Надекспресія wt-p53 посилює токсичність Ptx і в нормальних, і в пухлинних клітинах [106]. Однак є дані, які свідчать, що дія p53 при експозиції клітин раку яєчників до Ptx зосереджується не стільки на збільшенні p21, як на експресії гена проапоптозного білка Bax [85]. У присутності wt-p53 ефект Ptx посилювався в 500-1000 разів. Клітини АТС лінії KTC-2 із wt-p53 виявились більш чутливими до Ptx, ніж клітини лінії ARO з мутантним геном [7], хоча при низьких концентраціях сполуки кількість p21 та іншого інгібітора CDK p27^{KIP1} помітно зменшувалась. У цілому ж аналіз літератури свідчить, що статус p53 не відіграє головної ролі в індукції апоптозу в присутності Ptx [108,109]. Можливо, що при дії Ptx через p53 реалізуються допоміжні, вторинні, механізми. Так, індуковані Ptx p53-залежні механізми активуються при мітотичному зісковзуванні і можуть зупиняти клітинний цикл у фазі G1 [110].

Ядерний транскрипційний чинник NF-κB входить до сімейства транскрипційних чинників Rel і, разом зі своїм специфічним інгібітором ІκВ-α, опосередковує численні біологічні процеси, у тому числі проліферацію клітин, ангіогенез, утворення метастазів, стійкість до апоптозу та запальні процеси [111,112]. Існує думка, що цей фактор є основною ланкою, яка пов'язує запальний процес із канцерогенезом. Разом із тим, є переконливі дані, що NF-κB бере участь у промоції апоптозу [113], хоча це стосується головним чином клітин імунної системи. У нормі NF-κB знаходиться в цитоплазмі в неактивному комплексі з ІκВ-α, який контролює його локалізацію в клітині, здатність зв'язуватися з ДНК, а отже транскрипційну активність. Під дією певних чинників ІκВ-α фосфорилується комплексом ІКК і швидко деградує, внаслідок чого NF-κB мігрує в ядро і активує транскрипцію деяких генів [111]. Вивчення ролі NF-κB в ефектах Ptx виявило суттєві протиріччя. Ряд досліджень продемонстрували проапоптозний ефект NF-κB [114], але частіше пригнічення фактора підвищувало чутливість клітин до Ptx [65,115]. Активація фактора може

опосередковуватися PI3K/Akt-каскадом і призводити до надекспресії антиапоптозних білків сімейств Bcl-2 та IAP [65]. Останні пригнічують активність каспаз, впливаючи таким чином на перебіг апоптозу. Досліди на клітинах АТС як *in vitro*, так і *in vivo* показали, що Ptx активує NF-κB через активацію ІКК та зменшення кількості ІκВ-α, а пригнічення NF-κB специфічними інгібіторами сприяє загибелі клітин АТС та зменшенню розмірів (аж до зникнення) ксенотрансплантованої пухлини [116,117]. Із NF-κB пов'язане також посилення експресії IL-8, IL-6 та IL-1β, що свідчить про індукцію Ptx та іншими MSA запальних процесів у клітинах-мішенях [65]. NF-κB частково причетний до регуляції циклооксигенази-2 (COX-2) – ферменту, який контролює синтез простагландинів та залучений до онкогенезу, ангіогенезу та запальних процесів [118]. Ptx та інші канцеростатики індукують утворення COX-2, а її пригнічення посилює цитотоксичну дію таксанів [66,73].

Важливою є також і проблема стійкості пухлин до лікарських препаратів антимиотичної дії. Окрім сигнальних каскадів, що розглядались у попередніх розділах, іншими важливими причинами стійкості до таксанів можуть бути наступні механізми.

1. Вміст Ptx у клітині визначається його позаклітинною концентрацією, швидкістю зв'язування з МТ та кількістю Р-глікопротеїну (Р-gr), який виконує функцію помпи, що викачує Ptx із клітини [119,120]. Ключовим механізмом, що лежить в основі множинної стійкості до ліків (Mdr) є експресія сімейства АТФ-залежних транспортерів (так звані АТФ-зв'язуючі касети – АВС) [121]. При взаємодії Ptx із Р-gr один з АТФ-зв'язуючих доменів активується і гідролізує АТФ, що спричиняє конформаційні зміни в молекулі транспортера, які призводять до викиду Ptx у зовнішнє середовище. Р-gr легко зв'язує гідрофобні сполуки, а Ptx взагалі є його субстратом [64,122]. Активація гена *Mdr1* (7 хромосома), який кодує Р-gr, призводить до підвищення стійкості пухлинної клітини до Ptx. У мишей із нокаутованим геном *Mdr1* або в присутності інгібітора Р-gr динаміка накопичення Ptx у клітинах зростала більше ніж у 6 раз [123].

2. Стійкість до Ptx може визначатися мутаціями гена β-тубуліну, більшість з яких відбувається в ізотипі НМ40 βІ-тубуліну [124]. *In vitro* мутації β-тубуліну були виявлені по 215-у лейциновому залишку в районі петлі Н6-Н7, яка знаходиться поряд із сайтом зв'язування Ptx [125]. Такі мутації змінюють динаміку та

стабільність МТ, послаблюють взаємодію тубуліну з Рtx і відбуваються внаслідок втрати гетерозиготності (LOH) алелями дикого типу тубуліну після тривалої експозиції клітин із Рtx або епотілонами [126]. Крім того, стійкість до таксанів може залежати від змін динаміки МТ, змін експресії ізотипів β -тубуліну та α -тубуліну, посттрансляційних модифікацій тубуліну, змін експресії/пост-трансляційних модифікацій МТ-регуляторних білків [63].

3. Білки MAP (у першу чергу тау, MAP2 та MAP4), які в нормі регулюють динаміку МТ, відіграють важливу роль у чутливості клітин до Рtx через модулювання стабільності МТ. Надекспресія цих білків веде до підвищення стійкості до таксанів [127-129]. Ще один онкопротеїн, статмін (ор18), є фосфопротеїном, що дестабілізує МТ [130] і порушення регуляції його фосфорилування (здійснюється кількома протеїнкіназами, у тому числі, Cdc2 та р21-асоційованими кіназами – PAK), а отже динаміки зв'язування з тубуліном, може бути причиною стійкості клітини до таксанів [64]. Надекспресія цього білка спостерігається при деяких типах раку [131]. Збільшення кількості нефосфорильованого статміну призводить до зупинки клітин на стадії G2/M та дефектів і послаблення SAC, що спричиняє стійкість до Рtx [132]. Підвищена експресія білків Aurora-A та сурвайвіну також може бути причиною підвищеної резистентності до таксанів [133]. Більше того, ці білки та деякі інші, що беруть участь у регуляції поділу клітини (кінезини, polo-like kinases – PLK, білок центромери E – CENPE, Aurora-B), вже є самостійними мішенями для розробки щодо них терапевтичних канцеростатичних засобів [134].

4. Рецептор епідермального ростового фактора 2 (HER2) є рецепторною тирозинкіназою, яка в нормі контролює проліферацію клітин. Його надекспресія, яка спостерігається у 20-30% випадків раку молочної залози, асоціюється з більш агресивним характером захворювання та поганим прогнозом, а також стійкістю до Рtx [135,136].

5. Протягом останнього десятиріччя з'явилися нові дані, що свідчать про можливу участь актинового цитоскелету в набутті стійкості до антимітотичних сполук. Показано, що мутації γ -актину та порушення регуляції LIM кінази 2 (LIMK2), яка контролює динаміку актину через фосфорилування актин-деполімеризуючого білка кофіліну, призводять до зростання резистентності пухлинних клітин [127]. Ці факти є цікавими ще й з тієї точки зору, що вказують

на можливість взаємодії між актиновим цитоскелетом та МТ у процесах канцерогенезу.

Лікування АТС

АТС, навіть за відсутності метастазів, розглядається як захворювання IV стадії на момент встановлення діагнозу. Рекомендоване лікування включає хірургічне втручання з метою повної макроскопічної резекції з мікроскопічно-чіткими контурами. Оскільки хірургія не дає можливості контролювати хворобу, навіть у пацієнтів із невеликими інтратироїдними масами, ад'ювантна терапія завжди є необхідною у вигляді наступного опромінення та хіміотерапії [34]. Найбільш перспективними препаратами виявились таксотер та таксол у комбінації з гемцитабіном [137]. Перспективними можуть виявитись також комбінації таксанів з антиангіогенними препаратами [138], інгібіторами PI3K-каскаду [139], інгібіторами Р-глікопротеїнів [140], інгібіторами рецепторів ростових факторів [141]. Крім того, заслуговують на увагу нові антинеопластичні препарати, такі як інгібітори деацетилази гістонів (вальпроєва кислота), інгібітори тирозинкіназ (імаїніб, STI571 – пригнічує c-Abl; сорафеніб, Bay43-9006 – опосередковано пригнічує активацію кінази Raf), агенти, що впливають на NF- κ B-сигнальні механізми, які є часто конститутивно активованими у АТС та МТС, інгібітори фарнезилтрансферази, які перешкоджають активації Ras (мануміцин), інгібітори 26S-протеасом (бортезоміб, PS-342), інгібітори шаперонів, у першу чергу HSP90, які необхідні для правильного згортання і активації факторів сигнальних каскадів PI3K та MAPK (гелданаміцин та 17-AAG), інгібітори матричних металопротеїназ, які беруть участь у розвитку метастазів (міноциклін), агоністи PPAR γ є перспективними протипухлинними сполуками, у тому числі і для лікування АТС (тіазолідініони: ціглітазон, розіглітазон та RS5444), дія яких пов'язана з посиленням експресії інгібітора клітинного циклу р21^{WAF1} [34].

Таким чином, накопичені на цей час дані свідчать про значний прогрес у розумінні механізмів дії таксанів на пухлинну клітину та природи стійкості до них. Першочергові завдання, що стоять перед майбутніми дослідженнями, зводяться до пошуку ефективних комбінацій антимітотичних сполук (МБА) з генотоксичними сполуками, зі специфічними інгібіторами сигнальних каскадів, що опосередковують

резистентність до МВА, з інгібіторами генів *Mdr* та їх продуктів, з іншими інгібіторами та агоністами, що були вказані вище. Такий комплексний вплив на пухлинну клітину дозволить підвищити ефективність дії МВА та знизити їх токсичність, що має непересічне значення для сучасної ендокринології та онкології.

Список використаної літератури

- Tronko M., Bogdanova T., Voskoboynyk L. et al. Radiation induced thyroid cancer: fundamental and applied aspects // *Exp. Oncol.* 2010, 32, N3, 200-204.
- Downing K.H. Structural basis for the interaction of tubulin with proteins and drugs that affect microtubule dynamics // *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* 2000, 16, 89-111.
- Jordan M.A., Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs // *Nat. Rev. Cancer.* 2004, 4, 253-265.
- Kingston D.G.I. The shape of things to come: Structural and synthetic studies of taxol and related compounds // *Phytochemistry.* 2007, 68, 1844-1854.
- Rowinsky E.K. The development and clinical utility of the taxane class of an microtubule chemotherapy agents // *Ann. Rev. Med.* 1997, 48, 353-374.
- Ain K.B., Egorin M.J., DeSimone P.A. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative anaplastic thyroid cancer health intervention trials (CATCHIT) group // *Thyroid.* 2000, 10, N 7, 587-594.
- Pushkarev V.M., Starenki D.V., Saenko V.A. et al. Molecular mechanism of the effects of low concentrations of taxol in anaplastic thyroid cancer cells // *Endocrinology.* 2004, 145, N 7, 3143-3152.
- Kebebew E., Greenspan F.S., Clark O.H. et al. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors // *Cancer.* 2005, 103, 1330-1335.
- Hundahl S.A., Cady B., Cunningham M.P. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study // *Cancer.* 2000, 89, 202-217.
- Davies L., Welch H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States. 1973-2002 // *J. Am. Med. Assoc.* 2006, 295, 2164-2167.
- Besic N., Hocevar M., Zgajnar J. Lower incidence of anaplastic carcinoma after higher iodination of salt in Slovenia // *Thyroid.* 2010, 20, 623-626.
- Богданова Т.И., Козырицкий В.Г., Тронько Н.Д. Патология щитовидной железы у детей. К.: Чернобыльинтеринформ, 2000. 158 с.
- Smallridge R.C. Approach to the patient with anaplastic thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocr. Metab.* 2012, 97, N8, 2566-2572.
- Ryder M., Ghossein R.A., Ricarte-Filho J.C. et al. Increased density of tumor-associated macrophages is associated with decreased survival in advanced thyroid cancer // *Endocr. Relat. Cancer.* 2008, 15, N 4, 1069-1074.
- Kondo T., Ezzat S., Asa S.L. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia // *Nat. Rev. Cancer.* 2006, 6, 292-306.
- Smallridge R.C., Marlow L.A., Copland J.A. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies // *Endocr. Relat. Cancer.* 2009, 16, 17-44.
- Nuocera C., Nehs M.A., Nagarkatti S.S. Targeting BRAFV600E with PLX4720 displays a potent antimigratory and antiinvasive activity in preclinical models of human thyroid cancer // *Oncologist.* 2011, 16, 296-309.
- Smallridge R.C., Copland J.A. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies // *Clin. Oncol.* 2010, 22, 486-497.
- Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // *Биохимия.* 2000, 65, 5-33.
- O'Neill J.P., Power D., Condron C. et al. Anaplastic thyroid cancer, tumorigenesis and the therapy // *Ir. J. Med. Sci.* 2010, 179, 9-15.
- Fagin J.A., Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, 22, N 6, 955-969.
- Patel K.N., Shaha A.R. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer // *Cancer Control.* 2006, 13, N 2, 119-128.
- Boltze C., Roessner A., Landt O. et al. Homozygous proline at codon 72 of p53 as a potential risk factor favoring the development of undifferentiated thyroid carcinoma // *Int. J. Oncol.* 2002, 21, N 5, 1151-1154.
- Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer: Pathogenic role, molecular bases, and clinical implications // *Endocr. Rev.* 2007, 28, N 7, 742-762.
- Preto A., Goncalves J., Rebocho A.P. et al. Proliferation and survival molecules implicated in the inhibition of BRAF pathway in thyroid cancer cells harboring different genetic mutations // *BMC Cancer.* 2009, 9, 387-397.
- Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer // *Endocr. Relat. Cancer.* 2005, 12, 245-262.
- Santarpia L., El-Naggar K., Cote G. et al. Phosphatidylinositol 3 kinase/Akt and Ras/Raf-mitogen-activated protein kinase pathway mutations in anaplastic thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, 93, 278-284.
- Suchy B., Waldmann V., Klugbauer S., Rabes H.M. Absence of Ras and p53 mutations in thyroid carcinomas of children after Chernobyl in contrast to adult thyroid tumours // *Br. J. Cancer.* 1998, 77, 952-955.
- Nucera C., Porrello A., Antonello Z.A. B-Raf V600E and thrombospondin-1 promote thyroid cancer progression // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010, 107, 10649-10654.
- Garcia-Rostan G., Zhao H., Camp R.L. et al. Ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer // *J. Clin. Oncol.* 2003, 21, 3226-3235.
- Nakamura N., Carney J.A., Jin L. RASSF1A and NRE1A methylation and BRAFV600E mutations in thyroid tumors // *Lab. Invest.* 2005, 85, N 9, 1065-1075.
- Puzianowska-Kuznicka M., Pietrzak M. Genetic factors predisposing to the development of papillary thyroid cancer // *Endokrynol. Pol.* 2005, 56, N 3, 339-345.
- Helmbrecht K., Kispert A., Wasielewski R., Brabant G. Identification of a Wnt/ b-Catenin signaling pathway in human thyroid cells // *Endocrinology.* 2001, 142, N 12, 5261-5266.
- Taccaliti A., Silveti F., Palmonella G., Boscaro M. Anaplastic thyroid carcinoma // *Front. Endocrinol.* 2012, 3, N 84, 1-7.
- Samuels Y., Ericson K. Oncogenic PI3K and its role in cancer // *Curr. Opin. Oncol.* 2006, 18, N 1, 77-82.
- Wu G., Mambo E., Guo Z. et al. Uncommon mutation, but common amplifications, of the PIK3CA gene in thyroid tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, N 8, 4688-4693.
- Hou P., Liu D., Shan Y. et al. Genetic alterations and their relationship in the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in thyroid cancer // *Clin. Cancer Res.* 2007, 13, N 4, 1161-1170.
- Garcia-Rostan G., Costa A.M., Pereira-Castro I. et al. Mutation of the PIK3CA gene in anaplastic thyroid cancer // *Cancer Res.* 2005, 65, N 22, 10199-10207.
- Liu Z., Hou P., Ji M. et al. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, 93, N8, 3106-3116.
- Abubaker J., Jehan Z., Bavi P. et al. Clinicopathological analy-

- sis of papillary thyroid cancer with PIK3CA alterations in a Middle Eastern population // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, 93, N 2, 611-618.
41. Vasko V., Saji M., Hardy E. et al. Akt activation and localization correlate with tumour invasion and oncogene expression in thyroid cancer // *J. Med. Genet.* 2004, 41, 161-170.
 42. Carpten J.D., Faber A.L., Horn C. et al. A transforming mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in cancer // *Nature.* 2007, 448, N 7152, 439-444.
 43. Ricarte-Filho J.C., Ryder M., Chitale D.A. et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1 // *Cancer Res.* 2009, 69, N 11, 4885-4893.
 44. Kada F., Saji M., Ringel M.D. Akt: a potential target for thyroid cancer therapy // *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 2004, 4, 181-185.
 45. Guigon C.J., Zhao L., Willingham M.C., Cheng S.Y. PTEN deficiency accelerates tumour progression in a mouse model of thyroid cancer // *Oncogene.* 2009, 28, N 4, 509-517.
 46. Frisk T., Foukakis T., Dwight T. et al. Silencing of the PTEN tumor-suppressor gene in anaplastic thyroid cancer // *Genes Chromosomes Cancer.* 2002, 35, N 1, 74-80.
 47. Paes J.E., Ringel M.D. Dysregulation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in thyroid neoplasia // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2008, 37, N 2, 375-387.
 48. Gimm O., Perren A., Weng L.P. et al. Differential nuclear and cytoplasmic expression of PTEN in normal thyroid tissue, and benign and malignant epithelial thyroid tumors // *Amer. J. Pathol.* 2000, 156, N 5, 1693-1700.
 49. Burrows N., Resch J., Cowen R. et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1{alpha} in thyroid carcinomas // *Endocr. Relat. Cancer.* 2010, 17, N 1, 61-72.
 50. Montero-Conde C., Martin-Campos J.M., Lerma E. et al. Molecular profiling related to poor prognosis in thyroid carcinoma. Combining gene expression data and biological information // *Oncogene.* 2008, 27, 1554-1561.
 51. Ma P.C., Maulik G., Christensen J., Salgia R. c-Met: Structure, functions and potential for therapeutic inhibition // *Cancer Metastasis Rev.* 2003, 22, 309-325.
 52. Segev D.L., Umbrecht C., Zeiger M.A. Molecular pathogenesis of thyroid cancer // *Surg. Oncol.* 2003, 12, 69-90.
 53. Kurihara T., Ikeda S., Ishizaki Y. et al. Immunohistochemical and sequencing analyses of the Wnt signaling components in Japanese anaplastic thyroid cancers // *Thyroid.* 2004, 14, N 12, 1020-1029.
 54. Brzezińska E., Pastuszek-Lewandoska D., Lewicki A. Rearrangements of NTRK1 oncogene in papillary thyroid carcinoma // *Neuroendocrinol. Lett.* 2007, 28, N 3, 221-229.
 55. Pacifico F., Leonardi A. Role of NF-kappaB in thyroid cancer // *Mol. Cell Endocrinol.* 2010, 321, N1, 29-35.
 56. Pacifico F., Crescenzi E., Mellone S. et al. Nuclear Factor-kappaB Contributes to Anaplastic Thyroid Carcinomas through Up-Regulation of miR-146a // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010, 95, N3, 1421-1430.
 57. Ulisse S., Delcros J.G., Baldini E. et al. Expression of Aurora kinases in human thyroid carcinoma cell lines and tissues // *Int. J. Cancer.* 2006, 119, 275-282.
 58. Thomas D., Friedman S., Lin R.-Y. Thyroid stem cells: lessons from normal development and thyroid cancer // *Endocr. Relat. Cancer.* 2008, 15, 51-58.
 59. Mitsutake N., Iwao A., Nagai K. et al. Characterization of side population in thyroid cancer cell lines: cancer stem-like cells are enriched partly but not exclusively // *Endocrinology.* 2007, 148, 1797-1803.
 60. Friedman S., Lu M., Schultz A. et al. CD133⁺ anaplastic thyroid cancer cells initiate tumors in immunodeficient mice and are regulated by thyrotropin // *PLoS.* 2009, 4, N 4, e5395, 1-10.
 61. Klonisch T., Hoang-Vu C., Hombach-Klonisch S. Thyroid stem cells and cancer // *Thyroid.* 2009, 19, N 12, 1303-1315.
 62. Тронько М.Д., Пушкарьов В.М. Механізм дії таксолу та перспективи його використання для лікування злоякісних пухлин щитоподібної залози // *Ендокринологія.* 2003, 8, № 2, 228-243.
 63. Orr G., Verdier-Pinard P. Mechanisms of taxol resistance related to microtubules // *Oncogene.* 2003, 22, 7280-7295.
 64. McGrogan B.T., Gilmartin B., Carney D.N., McCann A. Taxanes, microtubules and chemoresistant breast cancer // *Biochim. Biophys. Acta.* 2008, 1785, N 2, 96-132.
 65. Bergstrahl D.T., Ting J.P.-Y. Microtubule stabilizing agents: Their molecular signaling consequences and the potential for enhancement by drug combination // *Cancer Treat. Rev.* 2006, 32, 166-179.
 66. Shaik M.S., Chatterjee A., Jackson T., Singh M. Enhancement of antitumor activity of docetaxel by celecoxib in lung tumors // *Int. J. Cancer.* 2006, 118, N 2, 396-404.
 67. Xu R., Sato N., Yanai K. et al. Enhancement of paclitaxel-induced apoptosis by inhibition of mitogen-activated protein kinase pathway in colon cancer cells // *Anticancer Res.* 2009, 29, 261-270.
 68. Левчук Н.І., Пушкарьов В.М., Ковзун О.І. та ін. Вплив таксолу на рівень фосфоліпідів та мічення ДНК, РНК і білків в позапухлинній тканині та тканині пухлин кори надниркових залоз людини // *Ендокринологія.* 2009, 14, № 2, 247-252.
 69. Пушкар С.М. Вплив хемотерапії з таксотером на церамідний шлях активації апоптозу у хворих на рак грудної залози // *Укр. радіол. журн.* 2007, 15, 440-444.
 70. Schlame M. Cardiolipin synthesis for the assembly of bacterial and mitochondrial membranes // *J. Lipid Res.* 2008, 49, N 8, 1607-1620.
 71. Musacchio A., Salmon E.D. The spindle-assembly checkpoint in space and time // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007, 8, 379-393.
 72. Sanchez I., Dynlacht B.D. New insights into cyclins, CDKs, and cell cycle control // *Sem. Cell Dev. Biol.* 2005, 16, 311-321.
 73. Gligorov J., Lotz J.P. Preclinical pharmacology of the taxanes: implications of the differences // *Oncologist.* 2004, 9, 3-8.
 74. Gascoigne K.E., Taylor S.S. How do anti-mitotic drugs kill cancer cells? // *J. Cell Sci.* 2009, 122, 2579-2585.
 75. Blajeski A.L., Kottke T.J., Kaufmann S.H. A multistep model for paclitaxel-induced apoptosis in human breast cancer cell lines // *Exp. Cell Res.* 2001, 270, N 2, 277-288.
 76. Pushkarev V.M., Starenki D.V., Saenko V.A. et al. Differential effects of low and high doses of taxol in anaplastic thyroid cancer cells: possible implication of the Pin1 prolyl isomerase // *Exp. Oncol.* 2008, 30, N 3, 190-194.
 77. Pushkarev V.M., Starenki D.V., Saenko V.A. et al. Effects of low and high concentrations of antitumor drug taxol in anaplastic thyroid cancer cells // *Exp. Oncol.* 2009, 31, N 1, 16-21.
 78. Basu A., Haldar S. Identification of a novel Bcl-xL phosphorylation site regulating the sensitivity of taxol- or 2-methoxyestradiol-induced apoptosis // *FEBS Letters.* 2003, 538, 41-47.
 79. Adams J.M., Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy // *Oncogene.* 2007, 26, 1324-1337.
 80. Lessene G., Czabotar P.E., Colman P.M. Bcl-2 family antagonists for cancer therapy // *Nat. Rev. Drug Disc.* 2008, 7, 989-1000.
 81. Vogler M., Weber K., Dinsdale D. et al. Different forms of cell death induced by putative BCL2 Inhibitors // *Cell Death Diff.* 2009, 16, 1030-1039.
 82. Wang C., Youle R.J. The role of mitochondria in apoptosis // *Annu. Rev. Genet.* 2009, 43, 95-118.
 83. Mielgo A., Torres V.A., Clair K. et al. Paclitaxel promotes a caspase 8-mediated apoptosis through death effector domain association with microtubules // *Oncogene.* 2009, 28, 3551-3562.
 84. Park S.J., Wu C.H., Gordon J.D. et al. Taxol induces caspase-10-dependent apoptosis // *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 51057-51067.
 85. Huisman C., Ferreira C.G., Broker L.E. Paclitaxel triggers cell death primarily via caspase-independent routes in the non-

- small cell lung cancer cell line NCI-H460 // *Clin. Cancer Res.* 2002, 8, 596-606.
86. Blagosklonny M.V., Robey R., Sheikh M.S., Fojo T. Paclitaxel-induced FasL-independent apoptosis and slow (non-apoptotic) cell death // *Cancer Biol. Ther.* 2002, 1, N 2, 113-117.
 87. Kidd J.F., Pilkington M.F., Schell M.J. et al. Paclitaxel affects cytosolic calcium signals by opening the mitochondrial permeability transition pore // *J. Biol. Chem.* 2002, 277, N 8, 6504-6510.
 88. Boldt S., Weidle U.H., Kolch W. The role of MAPK pathways in the action of chemotherapeutic drugs // *Carcinogenesis*. 2002, 23, N 11, 1831-1838.
 89. Seidman R., Gitelman I., Sagi O. et al. The Role of ERK 1/2 and p38 MAP-kinase pathways in taxol-induced apoptosis in human ovarian carcinoma cells // *Exp. Cell Res.* 2001, 268, 84-92.
 90. Wang T.H., Popp D.M., Wang H.S. et al. Microtubule dysfunction induced by paclitaxel initiates apoptosis through both c-Jun N-terminal kinase (JNK)-dependent and -independent pathways in ovarian cancer cells // *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 8208-8216.
 91. Jin W., Wu L., Liang K. et al. Roles of the PI-3K and MEK pathways in Ras-mediated chemoresistance in breast cancer cells // *Br. J. Cancer*. 2003, 89, 185-191.
 92. Dhanasekaran D.N., Reddy E.P. JNK signaling in apoptosis // *Oncogene*. 2008, 27, 6245-6251.
 93. Rajalingam K., Schreck R., Rapp U.R., Albert S. Ras oncogenes and their downstream targets // *Biochim Biophys Acta*. 2007, 1773, 1177-1195.
 94. Пушкаръов В.М., Ковзун О.І., Тронько М.Д. Молекулярно-генетичні механізми утворення злоякісних пухлин щитоподібної залози // *Журн. АМН України*. 2009, 15, № 1, 116-127.
 95. Chen Z., Otto J.C., Bergo M.O. et al. The C-terminal polylysine region and methylation of K-Ras are critical for the interaction between K-Ras and microtubules // *J. Biol. Chem.* 2000, 275, N 52, 41251-41257.
 96. Pan J., Huang H., Sun L. et al. Bcl-2-associated X protein is the main mediator of manumycin A-induced apoptosis in anaplastic thyroid cancer cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, N 6, 3583-3591.
 97. Wang T.H., Wang H.S., Ichijo H. et al. Microtubule-interfering agents activate c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase through both Ras and apoptosis signal-regulating kinase pathways // *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 4928-4936.
 98. Ling Y.H., Yang Y., Tornos C. et al. Paclitaxel-induced apoptosis is associated with expression and activation of c-Mos gene product in human ovarian carcinoma SKOV3 cells // *Cancer Res.* 1998, 58, N 16, 3633-3640.
 99. Yue J., Ferrell J.E. Jr. Mos mediates the mitotic activation of p42 MAPK in *Xenopus* egg extracts // *Curr. Biol.* 2004, 14, N 17, 1581-1586.
 100. Knuefermann C., Lu Y., Liu B. et al. HER2/PI-3K/Akt activation leads to a multidrug resistance in human breast adenocarcinoma cells // *Oncogene*. 2003, 22, 3205-3212.
 101. Shingu T., Yamada K., Hara N. et al. Synergistic augmentation of antimicrotubule agent-induced cytotoxicity by a phosphoinositide 3-kinase inhibitor in human malignant glioma cells // *Cancer Res.* 2003, 63, 4044-4047.
 102. Engelman J.A. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations // *Nat. Rev. Cancer*. 2009, 9, 550-562.
 103. Vanhaesebroeck B., Guillermet-Guibert J., Graupera M., Bilanges B. The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010, 11, 329-341.
 104. Junttila M.R., Evan G.I. p53 – a Jack of all trades but master of none // *Nat. Rev. Cancer*. 2009, 9, 821-829.
 105. Blagosklonny M.V., Schulte T.W., Nguyen P. et al. Taxol induction of p21^{WAF1} and p53 requires c-Raf-1 // *Cancer Res.* 1995, 55, N 20, 4623-4626.
 106. Blagosklonny M.V., El-Deiry W.S. Acute overexpression of wt p53 facilitates anticancer drug-induced death of cancer and normal cells // *Int. J. Cancer*. 1998, 75, N 6, 933-940.
 107. De Feudis P., Vignati S., Rossi C. et al. Driving p53 response to Bax activation greatly enhances sensitivity to taxol by inducing massive apoptosis // *Neoplasia*. 2000, 2, N 3, 202-207.
 108. Lanni J.S., Lowe S.W., Licitra E.J. et al. p53-independent apoptosis induced by paclitaxel through an indirect mechanism // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997, 94, 9679-9683.
 109. Takahashi M., Kigawa J., Minagawa Y. et al. Sensitivity to paclitaxel is not related to p53-dependent apoptosis in ovarian cancer cells // *Eur. J. Cancer*. 2000, 36, N 14, 1863-1868.
 110. Demidenko Z.N., Kalurupalle S., Hanko C. et al. Mechanism of G1-like arrest by low concentrations of paclitaxel: next cell cycle p53-dependent arrest with sub G1 DNA content mediated by prolonged mitosis // *Oncogene*. 2008, 27, 4402-4410.
 111. O'Dea E., Hoffmann A. NF- κ B signaling // *WIREs Syst. Biol. Med.* 2009, 1, 107-115.
 112. Orlowski R.Z., Baldwin A.S. NF- κ B as a therapeutic target in cancer // *Trends Mol. Med.* 2002, 8, N 8, 385-389.
 113. Kucharczak J., Simmons M.J., Fan Y., Gelinas C. To be, or not to be: NF- κ B is the answer – role of Rel/NF- κ B in the regulation of apoptosis // *Oncogene*. 2003, 22, 8961-8982.
 114. Huang Y., Fan W. I κ B kinase activation is involved in regulation of paclitaxel-induced apoptosis in human tumor cell lines // *Mol. Pharmacol.* 2002, 61, N 1, 105-113.
 115. Mabuchi S., Ohmichi M., Nishio Y. et al. Inhibition of inhibitor of nuclear factor- κ B phosphorylation increases the efficacy of paclitaxel in vitro and in vivo ovarian cancer models // *Clin. Cancer Res.* 2004, 10, N 22, 7645-7654.
 116. Пушкаръов В.М., Старенький Д.В., Гончарук В.М. та ін. Комбінована дія паклітакселю та селективного інгібітора NF- κ B дегідроксиметилепоксиквіноміцину на клітинні фолікулярного раку щитовидної залози // *Доп. НАНУ*. 2008, № 10, 182-185.
 117. Meng Z., Mitsutake N., Nakashima M. Dehydroxymethylleptoxyquinomycin, a novel nuclear factor- κ B inhibitor, enhances antitumor activity of taxanes in anaplastic thyroid cancer cells // *Endocrinology*. 2008, 149, 5357-5365.
 118. Cao Y., Prescott S.M. Many actions of cyclooxygenase-2 in cellular dynamics and in cancer // *J. Cell Physiol.* 2002, 190, N 3, 279-286.
 119. Jang S.H., Wientjes M.G., Au J.L. Interdependent effect of P-glycoprotein-mediated drug efflux and intracellular drug binding on intracellular paclitaxel pharmacokinetics: application of computational modeling // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 304, N 2, 773-780.
 120. Shah M.A., Schwartz G.K. Cell cycle-mediated drug resistance: an emerging concept in cancer therapy // *Clin. Cancer Res.* 2001, 7, 2168-2181.
 121. Gottesman M.M. Mechanisms of cancer drug resistance // *Annu. Rev. Med.* 2002, 53, 615-627.
 122. Schinkel A.H., Mayer U., Wagenaar E. et al. Normal viability and altered pharmacokinetics in mice lacking Mdr1-type (drug-transporting) P-glycoproteins // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1997, 94, 4028-4033.
 123. Sparreboom A., van Asperen J., Mayer U. et al. Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (Taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1997, 94, 2031-2035.
 124. Berrieman H.K., Lind M.J., Cawkwell L. Do beta-tubulin mutations have a role in resistance to chemotherapy? // *Lancet Oncol.* 2004, 5, 158-164.
 125. Wang Y., Yin S., Blade K. et al. Mutations at leucine 215 of beta-tubulin affect paclitaxel sensitivity by two distinct mechanisms // *Biochemistry*. 2006, 45, 185-194.
 126. Wang Y., O'Brate A., Zhou W., Giannakakou P. Resistance to microtubule-stabilizing drugs involves two events, beta-tubu-

- lin mutation in one allele followed by loss of the second allele // *Cell Cycle*. 2005, 4, 1847-1853.
127. Kavallaris M. Microtubules and resistance to tubulin-binding agents // *Nat. Rev. Cancer*. 2010, 10, 194-204.
 128. Rouzier R., Rajan R., Wagner P. et al. Microtubule associated protein tau: a marker of paclitaxel sensitivity in breast cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005, 102, 8315-8320.
 129. Zhang C.C., Yang J.M., White E. et al. The role of MAP4 expression in the sensitivity to paclitaxel and resistance to vinca alkaloids in p53 mutant cells // *Oncogene*. 1998, 16, 1617-1624.
 130. Rubin C.I., Atweh G.F. The role of stathmin in the regulation of the cell cycle // *J. Cell Biol.* 2004, 93, 242-250.
 131. Alli E., Bash-Babula J., Yang J.M., Hait W.N. Effect of stathmin on the sensitivity to antimicrotubule drugs in human breast cancer // *Cancer Res.* 2002, 62, 6864-6869.
 132. Cassimeris L. The oncoprotein 18/stathmin family of microtubule destabilizers // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2002, 14, 18-24.
 133. Schmidt M., Bastians H. Mitotic drug targets and the development of novel anti-mitotic anticancer drugs // *Drug Resist. Updat.* 2007, 10, 162-181.
 134. Jackson J.R., Patrick D.R., Dar M.M., Huang P.S. Targeted anti-mitotic therapies: can we improve on tubulin agents? // *Nat. Rev. Cancer*. 2007, 7, 107-117.
 135. Plosker G.L., Keam S.J. Trastuzumab: a review of its use in the management of HER2-positive metastatic and early-stage breast cancer // *Drugs*. 2006, 66, 449-475.
 136. Yu D., Jing T., Liu B. et al. Overexpression of ErbB2 blocks taxol-induced apoptosis by upregulation of p21cip1, which inhibits p34Cdc2 kinase // *Mol. Cell*. 1998, 2, 581-591.
 137. Schoenberger J., Grimm D., Kossmehl P. et al. Effects of PTK787/ZK222584, a tyrosine kinase inhibitor, on the growth of a poorly differentiated thyroid carcinoma: an animal study // *Endocrinology*. 2004, 145, 1031-1038.
 138. Hwang J.E., Lee J.H., Park M.R. et al. Blockade of VEGFR-1 and VEGFR-2 enhances paclitaxel sensitivity in gastric cancer cells // *Yonsei Med. J.* 2013, 54, N 2, 374-380.
 139. Jeong J.Y., Kim K.S., Moon J.S. et al. Targeted inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase p110b, but not p110a, enhances apoptosis and sensitivity to paclitaxel in chemoresistant ovarian cancers // *Apoptosis*. 2013, PMID: 23371322 [Epub ahead of print].
 140. Wan C.P., Letchford K., Jackson J.K., Burt H.M. The combined use of paclitaxel-loaded nanoparticles with a low-molecular-weight copolymer inhibitor of P-glycoprotein to overcome drug resistance // *Int. J. Nanomedicine*. 2013, 8, 379-391.
 141. Charalambakis N., Kouloulas V., Vaja H. et al. Feasibility of induction Docetaxel, Cisplatin, 5-Fluorouracil, Cetuximab (TPF-C) followed by concurrent Cetuximab radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma // *Front. Oncol.* 2013, 3, N 5, doi: 10.3389/fonc.2013.00005.

Надійшла 20.02.2013

Анапластическая карцинома щитовидной железы: новые подходы к ее лечению (обзор литературы)

Н.Д. Тронько, В.В. Пушкарёв, Е.И. Ковзун, В.М. Пушкарёв

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. В обзоре литературы анализируются данные последнего десятилетия относительно механизмов канцерогенеза

анапластического рака щитовидной железы и канцеростатического действия таксанов на клетки злокачественных опухолей. Показана роль различных сигнальных каскадов и регуляторных механизмов клеточного цикла в опосредовании эффектов таксанов в опухолевой клетке. Приводятся данные, полученные при изучении действия таксанов на клетки анапластического рака щитовидной железы, которые раскрывают механизм индукции апоптоза. Обсуждается вклад различных мессенджерных каскадов в про- и антиапоптотические процессы, инициируемые в клетке под действием таксанов.

Ключевые слова: анапластический рак щитовидной железы, канцерогенез, таксаны, микротрубочки, клеточный цикл, внутриклеточные мессенджеры, апоптоз.

Anaplastic carcinoma of the thyroid gland: new approaches for its treatment (review)

M.D. Tronko, V.V. Pushkarev, O.I. Kovzun, V.M. Pushkarev

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine"

Summary. The review presents analysis of last decade data on the mechanisms of anaplastic thyroid carcinoma tumorigenesis and cancerostatic action of taxanes on malignant cells. The role of different signaling cascades and cell cycle regulatory mechanisms in mediating of effects of taxanes in the tumor cell was shown. Data on paclitaxel action upon thyroid anaplastic cancer cells that reveal the mechanism of induction of apoptosis are presented. The involvement of different messenger cascades into pro- and antiapoptotic processes initiated by taxanes in the cell are discussed.

Keywords: anaplastic thyroid carcinoma, tumorigenesis, taxanes, microtubules, cell cycle, intracellular messengers, apoptosis.