

# Обзор литературы



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-68-75>

## Противоопухолевая активность дегидроксиметилэпоксихиномицина (DHMEQ) (обзор литературы)

Умезава Казуо —  
Ph.D., профессор, научный консультант,  
[orcid.org/0000-0001-9235-4874](https://orcid.org/0000-0001-9235-4874)

Ганцев Шамиль Ханафиевич —  
д.м.н., профессор, кафедра онкологии и патологической анатомии ИДПО, научный руководитель,  
[orcid.org/0000-0003-2047-963X](https://orcid.org/0000-0003-2047-963X)

Кзыргалин Шамиль Римович —  
к.м.н., доцент, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО,  
[orcid.org/0000-0001-9721-108X](https://orcid.org/0000-0001-9721-108X)

Ямиданов Ренат Салекович —  
к.б.н., старший научный сотрудник

Амиров Рустэм Ахмадулович —  
специалист

Жук Екатерина Игоревна —  
студентка VI курса, лечебный факультет,  
[orcid.org/0000-0002-8386-4511](https://orcid.org/0000-0002-8386-4511)

К. Умезава<sup>2</sup>, Ш.Х. Ганцев<sup>1,2</sup>, Ш.Р. Кзыргалин<sup>1,2,\*</sup>, Р.С. Ямиданов<sup>2</sup>, Р.А. Амиров<sup>2</sup>, Е.И. Жук<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

<sup>2</sup> Центр персонифицированной онкологии Академии наук Республики Башкортостан, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

\* **Контакты:** Кзыргалин Шамиль Римович, e-mail: [ufa.shamil@gmail.com](mailto:ufa.shamil@gmail.com)

### Аннотация

Исследования канцерогенеза приводят к обнаружению новых звеньев патогенеза, воздействие на которые открывает возможности для проведения эффективной противоопухолевой терапии. Одну из ведущих позиций при иммунном ответе, клеточной пролиферации, клеточном апоптозе, а также воспалении занимает транскрипционный фактор NF-κB. Нарушения регуляции NF-κB-зависимого пути обнаружены в клетках как солидных, так и гемопоэтических опухолей. Одним из наиболее изученных механизмов NF-κB является способность этого транскрипционного фактора влиять на экспрессию генов, продукты которых ингибируют или активируют апоптоз и ответственны за клеточное выживание как нормальных, так и злокачественных клеток. Благодаря участию регулируемых NF-κB сигнальных путей в канцерогенезе, ангиогенезе, в том числе и в устойчивости опухолей к химио- и лучевой терапии, становится возможным рассмотрение данного фактора как одной из перспективных мишеней направленного фармакологического воздействия при терапии рака. В данном обзоре представлены обобщенные сведения о противоопухолевой и противовоспалительной активностях высокопотентного и специфичного низкомолекулярного ингибитора NF-κB — дегидроксиметилэпоксихиномицина (DHMEQ) как потенциального кандидата в качестве терапевтического агента для терапии различных злокачественных новообразований.

**Ключевые слова:** дегидроксиметилэпоксихиномицин, DHMEQ, противоопухолевая активность, NF-κB, канцерогенез, рак яичников, рак молочной железы, рак предстательной железы

**Для цитирования:** Умезава К., Ганцев Ш.Х., Кзыргалин Ш.Р., Ямиданов Р.С., Амиров Р.А., Жук Е.И. Противоопухолевая активность дегидроксиметилэпоксихиномицина (DHMEQ) (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2021;11(1):68–75. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-68-75>

# Antitumour Activity of Dehydroxymethylepoxyquinomycin (DHMEQ): a Literature Review

Kazuo Umezawa<sup>2</sup>, Shamil Kh. Gantsev<sup>1,2,\*</sup>, Shamil R. Kzyrgalin<sup>1,2,\*</sup>, Renat S. Yamidanov<sup>2</sup>, Rustem A. Amirov<sup>2</sup>, Ekaterina I. Zhuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>2</sup> Centre of Personified Oncology of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russian Federation

\* **Correspondence to:** Shamil R. Kzyrgalin, e-mail: ufa.shamil@gmail.com

## Abstract

Carcinogenesis research uncovers new pathogenesis links as vulnerable targets of effective antitumour therapies. Among the key mediators of immune response, cell proliferation, cell apoptosis and inflammation is transcription factor NF- $\kappa$ B. Misregulation of an NF- $\kappa$ B-dependent pathway is found in solid and haematopoietic tumour cells. One of the best known NF- $\kappa$ B functions is expression regulation of genes involved in the apoptosis inhibition or activation and survival in both intact and malignant cells. The NF- $\kappa$ B-mediated pathways' involvement in carcinogenesis, angiogenesis and tumour resistance to chemo- and radiotherapies makes this factor a promising target for drug anti-cancer interventions. This review summarises evidence on the antitumour and anti-inflammatory activity of a high-potent and specific low molecular-weight NF- $\kappa$ B inhibitor, dehydroxymethylhepoxyquinomycin (DHMEQ), as a candidate therapeutic agent in treatment for variant malignancies.

**Keywords:** dehydroxymethylepoxyquinomycin, DHMEQ, antitumour activity, NF-kappa B, carcinogenesis, ovarian cancer, breast cancer, prostate cancer

**For citation:** Umezawa K., Gantsev Sh.Kh., Kzyrgalin Sh.R., Yamidanov R.S., Amirov R.A., Zhuk E.I. Antitumour Activity of Dehydroxymethylepoxyquinomycin (DHMEQ): a Literature Review. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(1):68–75. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-68-75>

Kazuo Umezawa —  
Ph.D., Prof., Scientific Advisor,  
[orcid.org/0000-0001-9235-4874](https://orcid.org/0000-0001-9235-4874)

Shamil Kh. Gantsev —  
Dr. Sci. (Med.), Prof.,  
Department of Oncology  
with Courses of Oncology  
and Pathological Anatomy  
for Advanced Professional  
Education, Principal  
Investigator,  
[orcid.org/0000-0003-2047-963X](https://orcid.org/0000-0003-2047-963X)

Shamil R. Kzyrgalin —  
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,  
Department of Oncology  
with Courses of Oncology  
and Pathological Anatomy  
for Advanced Professional  
Education,  
[orcid.org/0000-0001-9721-108X](https://orcid.org/0000-0001-9721-108X)

Renat S. Yamidanov —  
Cand. Sci. (Biol.), Senior  
Researcher

Rustem A. Amirov —  
specialist

Ekaterina I. Zhuk —  
Sixth-year-student, Faculty of  
General Medicine,  
[orcid.org/0000-0002-8386-4511](https://orcid.org/0000-0002-8386-4511)

## Введение

Бремя онкологических заболеваний продолжает расти во всем мире, приводя к огромным физическим, эмоциональным и финансовым последствиям для отдельных людей, семей и системы здравоохранения в целом. По официальным данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире злокачественные новообразования диагностируются у более чем 14 миллионов человек, большинство которых проживают в странах с низким и средним уровнем дохода. Число смертей, обусловленных злокачественными новообразованиями, в странах с низким и средним уровнем дохода превышает количество случаев смерти от ВИЧ/СПИДа, туберкулеза и малярии вместе взятых. В 2019 г. в Российской Федерации впервые выявлен 640 391 случай злокачественных новообразований. Прирост данного показателя по сравнению с 2018 г. составил 2,5%. На конец 2019 г. в территориальных онкологических учреждениях России состояли на учете 3 928 338 пациентов (2018 г. — 3 762 218) [1]. Несмотря на значительные достижения современной онкологии, проблема эффективной терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) остается актуальной и у нас, и за рубежом. Учеными ведется непрерывный поиск новых терапевтических мишеней, новых химических соединений, существующие же методики и схемы лекарственной терапии перманентно совершенствуются. Одним из перспективных направлений в лечении ЗНО является воздействие на сигнальный путь NF-κB. Транскрипционный фактор NF-κB играет ключевую роль в различных физиологических процессах, таких как иммунный ответ, клеточная пролиферация, клеточный апоптоз и воспаление. Участие сигнальных путей, регулируемых NF-κB, в канцерогенезе, ангиогенезе, в том числе и в устойчивости опухолей к химио- и радиотерапии, делает его одной из перспективных мишеней направленного фармакологического воздействия при терапии рака [2].

## Молекула DHMEQ

Существует множество соединений, эффективность которых экспериментально доказана. Однако сложность прохождения доклинических и клинических исследований молекул-кандидатов в том, что сигнальный путь NF-κB задействован в большом количестве жизненно важных процессов, протекающих в клетке в норме, поэтому клиническое применение большинства NF-κB ингибиторов до сих пор лимитировано ввиду их мультитаргетности и связанными с этим серьезными побочными эффектами [2, 3]. Однако профессором Казуо Умегава (Япония) и соавт. был разработан высокопотентный и специфичный низкомолекулярный ингибитор NF-κB под названием дегидроксиметил-эпоксихиномицин (DHMEQ), основанный на структуре эпоксихиномицинов, которые являются антибиотиками со слабой противовоспалительной активностью, полученными из бактерий *Amicولاتopsis*. Он ингибирует активность NF-κB и в то же время не проявляет ярко выраженной токсичности на животных [4, 5].

DHMEQ синтезируется в виде рацемической формы из 2,5-диметоксианилина в 5 этапов [5]. Затем, после хирального разделения с использованием липазы [6], получается (-)-DHMEQ, который примерно в 10 раз сильнее ингибирует NF-κB по сравнению с (+)-DHMEQ [6, 7]. Первая фармакологическая активность была выявлена в связи с противовоспалительными свойствами его предшественников — DHMEQ снимает воспаление, что было показано на мышинной модели коллаген-индуцированного ревматоидного артрита после внутривнутрибрюшинного введения препарата [8].

В настоящее время (-)-DHMEQ используется в основном в лабораторных экспериментах *in vitro*, в то время как рацемический DHMEQ — в экспериментах на животных [9]. Как уже было сказано, DHMEQ показал способность ингибировать активность NF-κB, что связано с его способностью препятствовать ядерной транслокации NF-κB, а также с его способностью уменьшать ДНК-связывающую активность этого транскрипционного фактора [10, 11]. Это было продемонстрировано на модели TNF-α индуцированной активности NF-κB в клетках линии Jurkat — человеческой Т-клеточной миеломы. Обнаружено, что ингибирование TNF-индуцированной активности NF-κB и ДНК-связывающей активности NF-κB происходит не за счет фосфорилирования и деградации IκB, а за счет ингибирования ядерной транслокации и аккумуляции субъединицы NF-κB — p65. В то же время обнаружено, что DHMEQ не препятствует ядерной транслокации Smad2 и Т-клеточного антигена и не ингибирует TNF-зависимую активацию JNK, но тем не менее синергично с TNF-α индуцирует апоптоз в клетках линии Jurkat. Позднее физико-химическими методами *in vitro* было показано, что ингибирование активности NF-κB происходит за счет ковалентного связывания молекулы с p65-субъединицей NF-κB, только если она содержит высококонсервативный домен гомологии с Rel (Rel homology domain) и сигнал ядерной локализации (NLS). С помощью поверхностного плазмонного резонанса показано, что эквимоллярное связывание (1:1) DHMEQ и белка полностью ингибирует присоединение этого белка к ДНК [12].

## Противоопухолевая активность DHMEQ

Теоретические данные об активности сигнального пути NF-κB при развитии солидных опухолей и гемобластозов дали начало многим экспериментальным работам по исследованию противоопухолевой активности DHMEQ [2, 13–21]. Обнаружено, что DHMEQ снижает активность NF-κB в клетках рака мочевого пузыря линии K-19-19 за счет ингибирования транслокации в ядро, дозозависимо супрессирует клеточную выживаемость и продукцию цитокинов [22], уменьшает объем опухолей в мышинных *in vivo* моделях рака мочевого пузыря, увеличивает апоптоз раковых клеток, уменьшает плотность микрососудов, ангиогенез и уровень BDNF [23]. В клетках почечной карциномы линии KU-19-20, в которых клеточная пролиферация строго ассоциирована с продукцией сурвинина и индуцируется фактором роста IGF-1, DHMEQ и INF-g

в комбинации значительно ингибировали рост клеток и экспрессию этого белка [24]. Внутривнутрибрюшинное введение DNMEQ иммунодефицитным мышам с привитым раком щитовидной железы значительно ингибировало рост опухоли, без каких-либо побочных эффектов. Гистологические срезы этих опухолей показали наличие апоптоза опухолевых клеток в экспериментальных группах [25]. Также *in vivo* показано, что внутривнутрибрюшинное введение ингибирует рост рака щитовидной железы с BRAF-мутацией, который имеет высокую вероятность метастазирования [26]. DNMEQ успешно проявил себя в *in vivo* экспериментах на мышах в отношении рака поджелудочной железы в монорежиме [27] и в комбинации с гемцитабином проявил синергический противоопухолевый эффект, уменьшая количество вновь образованных сосудов, процессы метастазирования, экспрессию металлопротеиназы MMP-9 и IL-8 [28].

T-клеточная лимфома взрослых, вызванная T-лимфотропным вирусом человека первого типа (HTLV-1), практически полностью резистентна к химиотерапии. Конститутивная активация NF-κB при данном заболевании происходит через вирусный Tax-белок, несмотря на то что данный белок не экспрессируется опухолевыми клетками. DNMEQ проявляет противоопухолевый эффект у мышей в отношении T-клеточной лимфомы независимо от экспрессии Tax-белка [28–30]. DNMEQ также показал эффективность в экспериментах против множественной миеломы мышей [31], лимфомы Ходжкина [32], лимфобластоидных клеток, индуцированных вирусной инфекцией Эпштейна — Барр [33].

### DNMEQ и рак яичников

Рак яичников (РЯ) характеризуется высоким потенциалом к метастазированию. Для определения способности DNMEQ останавливать процесс инвазии опухолевых клеток при РЯ использовались две клеточные линии: RMG1, в клетках которой происходит конститутивная экспрессия NF-κB, и ES-2, где активацию NF-κB индуцировали с помощью TNF-α [34]. Клетки данных линий тестировались методом детекции процесса инвазии в камере Бойдена, покрытых матригелем. Оказалось, что клетки линии RMG1 обладают высокой способностью к инвазии, и DNMEQ ингибирует инвазию в той же концентрации, в какой он ингибирует активность NF-κB этих клеток, не проявляя токсических эффектов. Далее было изучено действие DNMEQ на способность модулировать экспрессию хемокина CXCL12 и его рецептора CXCR4 [35]. Система CXCL12/CXCR4 считается важным фактором в формировании вторичных опухолевых очагов. Хемокин CXCL12 способен привлекать раковые клетки, обладающие рецептором CXCR4 на поверхности мембраны, тем самым стимулируя их миграцию и дальнейшие процессы метастазирования. Совместное администрирование RMG1 клеток с DNMEQ приводило к уменьшению экспрессии CXCL12 и его рецептора в дозозависимой манере, что опосредованно может говорить о возможной регуляторной функции NF-κB сигналинга в процессах

метастазирования при РЯ. В подтверждение этого предположения была сделана серия экспериментов с помощью антисенс-РНК — CXCR4-siRNA, где наблюдался сравнительно идентичный эффект «нокдауна» гена CXCR4, который проявлялся в снижении секреции нескольких белков, таких как MMP-9 и uPA, связанных с инвазией [34].

### DNMEQ и рак молочной железы

Исследования противоопухолевой активности DNMEQ в отношении рака молочной железы проводились с использованием клеточных линий человеческого рака молочной железы MDA-MB-231 и MCF-7 [36]. Клетки выбранных линий инъецировали иммунодефицитным мышам. Внутривнутрибрюшинное введение DNMEQ способствовало ингибированию роста опухолей без проявления каких-либо токсических эффектов. В экспериментах с гормонорезистентной линией MDA-MB-231, отличающейся конститутивной активностью NF-κB, DNMEQ полностью ингибировал активность данного транскрипционного фактора. DNMEQ ингибировал TNF-α-индуцированную активность NF-κB в клетках гормоночувствительной линии MCF-7. Процесс ингибирования был связан не с классической деградацией IκB, а с блокированием ядерной транслокации обоих путей p65/p50 и RelB/p52. Также DNMEQ ингибировал секрецию константно-экспрессирующихся в клетках этой линии цитокинов IL-6 и IL-8. Иммуногистохимическими методами на срезах гормоночувствительной опухоли (MCF-7) обнаружено ингибирование процессов ангиогенеза в экспериментальных группах, а также наличие апоптоза раковых клеток [36].

На клетках линии T47D человеческого рака молочной железы показано влияние DNMEQ на экспрессию галектин-3-связывающего белка (G3BP), который представляет собой секреторный гликопротеин 90K, первоначально идентифицированный как антиген, ассоциированный с опухолью при РМЖ. G3BP высокогликозилирован и взаимодействует с компонентами внеклеточного матрикса, такими как фибронектин и бета-1-интегрин, но не с коллагеном I [37], вследствие чего возникло предположение, что G3BP, взаимодействуя с бета-1-интегрином и фибронектином, является посредником клеточной фибронектин-адгезии. DNMEQ ингибирует как TNF-альфа-индуцированную экспрессию G3BP, так и клеточную адгезию в линии T47D человеческих клеток рака молочной железы. Было обнаружено, что снижение G3BP подавляло адгезию, а его избыточная экспрессия адгезию увеличивала. Также было продемонстрировано, что повышенная адгезия с фибронектином происходит в NF-κB-зависимой манере и усиливает активность метастатических раковых клеток [37].

Многочисленные данные подтверждают, что ракиницирующие клетки или раковые стволовые клетки, составляющие лишь малую часть гетерогенной популяции опухолевых клеток, имеют более выраженную способность к формированию опухоли, чем другие раковые клетки, а также, подобно обычным

стволовым клеткам, обладают способностью к самообновлению и возможностью продуцировать дифференцированную дочернюю клетку с высокой пролиферативной активностью [19, 38–42]. Значительную роль в этом процессе играет транскрипционный фактор NF-κB [19, 42, 43]. В паттерне клеток РМЖ популяция, обладающая поверхностными маркерами CD<sup>-low</sup> и CD44<sup>+</sup>, как оказалось, содержит большее количество рак-иницирующих клеток по сравнению с популяцией CD24<sup>high</sup>/CD44<sup>high</sup> [44]. Экспрессионные профили показали, что в клетках данной популяции регуляция активации происходит по TGF-β-зависимым сигнальным путям [45]. Системные методы анализа профилей генной экспрессии позволили выявить новые сигнальные пути, потенциально активированные в рак-иницирующих клетках [46]. Обнаружена ранее неизвестная активность NF-κB-пути и новые возможные мишени для фармакологического воздействия. Экспериментальные доказательства данного заключения были основаны на изучении активности p65 субъединицы NF-κB в малой популяции CD24<sup>-low</sup>/CD44<sup>+</sup>, изолированной с помощью сортировки из клеточных линий рака молочной железы HCC1945 и MCF7 [46]. Клетки популяции CD24<sup>-low</sup>/CD44<sup>+</sup>, обладающие высоким уровнем активации NF-κB, в дальнейших экспериментах были трансплантированы мышам линии NOD/SCID для оценки их канцерогенного эффекта и оценки противоопухолевого эффекта DHMEQ с помощью люциферазно-репортерной системы. Опухоли, образованные популяцией CD24<sup>-low</sup>/CD44<sup>+</sup>, были значительно большего размера, чем образованные контрольной популяцией CD24<sup>+</sup>/CD44<sup>+</sup>. DHMEQ, введенный внутривентриально на второй день после трансплантации клеток, значительно ингибировал рост опухолей, подтверждая роль NF-κB в процессе образования опухоли рак-иницирующими клетками [47].

### DHMEQ и рак предстательной железы

Изучение различных форм рака предстательной железы (РПЖ) позволило выявить, что гормонорезистентные клетки РПЖ человека обладают повышенной экспрессией таких цитокинов, как IL-1a, IL-2 и IL-6, которые играют существенную роль в развитии и росте опухоли [48]. В частности, клетки линий JCA-1 и PC-3 гормонорезистентного РПЖ человека секретируют большое количество IL-6, экспрессия которого регулируется экзогенным TNF-α [49]. Одним из сигнальных путей, играющих критическую роль в регуляции цитокин-индуцированной экспрессии генов, является NF-κB-путь [50]. Как уже говорилось выше, клетки гормонорезистентных форм РПЖ обладают конститутивной экспрессией NF-κB, вследствие чего TNF-α не обладает цитотоксическим эффектом на клетки данных линий. Эти данные подтверждают гипотезу об участии NF-κB-сигнального пути в развитии резистентности к химиотерапии при лечении гормонорезистентных форм РПЖ, что было подтверждено в серии экспериментов *in vitro*. DHMEQ дозозависимо ингибировал рост гормонорезистентных клеток линий DU145, JCA-1

и PC-3, увеличивал их апоптотический индекс, не проявляя при этом токсических эффектов. С помощью люциферазно-репортерной системы было продемонстрировано ингибирование активации NF-κB в клетках этих линий. В то же время действие препарата на гормоночувствительные клетки линии LNCaP не показало значительного уменьшения в росте клеток, что подтверждает более эффективное использование DHMEQ при действии на гормонорезистентные формы РПЖ, где присутствует конститутивная активация транскрипционного фактора NF-κB. Также на клеточной линии JCA-1 было показано, что ингибирование происходит не за счет модулирования ингибиторного белка — IκBa, а за счет подавления ДНК-связывающей активности NF-κB. В исследованиях на животных моделях использовались бестимусные мыши, инъецированные клетками человеческого гормонорезистентного РПЖ JCA-1. Внутривентриальное введение DHMEQ приводило к значительному уменьшению объема опухолей уже на 21-й день после первого введения, при этом не влияло на вес животных в сравнении с контролем [50].

Исследование сывороточного уровня IL-6 у 98 пациентов с гормонорезистентным РПЖ показало строгую корреляцию между продукцией этого цитокина и синдромом кахексии [44]. Было установлено, что DHMEQ значительно снижает секрецию IL-6 у иммунодефицитных мышей в эксперименте с клетками РПЖ человека линии JCA-1. Внутривентриальное введение DHMEQ также способствовало снижению скорости потери массы тела, улучшению показателей гематокрита, сывороточных триглицеридов и альбумина в сравнении с контрольными группами [32].

### DHMEQ и метастазирование

DHMEQ может оказывать положительный терапевтический эффект в отношении метастазов у животных как в монорежиме, так и в комбинации с известными противораковыми средствами [46]. Например, известно, что активация NF-κB вовлечена в процесс метастазирования при раке поджелудочной железы [23]. В эксперименте бестимусные мыши с ксенотрансплантатом клеточной линии AsPC-1 (аденокарцинома поджелудочной железы человека), введенным в воротную вену, подверглись терапии DHMEQ и гемцитабином (GEM), по отдельности и в комбинации. Комбинированная терапия GEM+DHMEQ показала более выраженное противоопухолевое действие, чем использование этих препаратов в монорежимах. Индукция апоптоза в метастатических очагах была выраженной в группе DHMEQ+GEM. Кроме того, комбинированная терапия значительно снизила и отрегулировала уровень экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММР)-9 мРНК в AsPC-1-клетках. Количественная ПЦР с обратной транскрипцией показала, что DHMEQ в монорежиме заметно подавляет экспрессию IL-8 и (ММР)-9, в то время как гемцитабин вызывал умеренное снижение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов в метастатических очагах. Эти результаты показывают, что DHMEQ может оказывать



противоопухолевое действие как ингибируя ангиогенез и инвазию клеток опухоли, так и путем индукции апоптоза. Комбинированная терапия DHMEQ+GEM также показала потенциальную эффективность [24].

## Заключение

Исследования канцерогенеза приводят к обнаружению новых звеньев патогенеза, воздействие на которые открывает возможности для проведения эффективной терапии. DHMEQ как ингибитор NF-κB демонстрирует высокую противовоспалительную и противоопухолевую активности во множестве экспериментов как *in vitro*, так и *in vivo*. По сравнению с классическими ингибиторами NF-κB DHMEQ имеет ряд преимуществ. Это первый ингибитор NF-κB, который ковалентно связывается со специфическим цистеиновым остатком Cys38 канонических и неканонических компонентов активации NF-κB. DHMEQ эффективно ингибирует данный сигнальный путь, присоединяясь сразу к нескольким Rel-белкам, быстро проникает в клетку и долговременно блокирует NF-κB без каких-либо побочных эффектов. Таким образом, по своим совокупным характеристикам DHMEQ является перспективной молекулой для разработки на ее основе новых эффективных противоопухолевых лекарственных средств.

## Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

## Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

## Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 252 с.
- Baud V., Karin M. Is NF-κappaB a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(1):33–40. DOI: 10.1038/nrd2781
- Nakanishi C., Toi M. Nuclear factor-kappaB inhibitors as sensitizers to anticancer drugs. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(4):297–309. DOI: 10.1038/nrc1588
- Pipex pharmaceuticals announces presentation of phase I/II clinical trial results of COPREXA (Oral Tetrathiomolybdate) for the Treatment of Refractory Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) [cited 2021 Mar 17]. Available from: <https://pipexinreview.com/index.php/2007052612034/Small-Molecules/Pipex-Pharmaceuticals-Announces-Presentation-of-Phase-I/II-Clinical-Trial-Results-of-COPREXA-Oral-Tetrathiomolybdate-for-the-Treatment-of-Refractory-Idiopathic-Pulmonary.html>
- Дудник В.М., Мороз Л.В., Заичко Н.В., Куцак О.В. Содержание интерлейкинов-4, 6 и ядерно-транскрипционного фактора NF-κB у детей, больных атопической бронхиальной астмой, в зависимости от полиморфизма Ile50Val гена IL4RA, тяжести течения и уровня контроля заболевания. *Запорожский медицинский журнал.* 2019;21(1):72–7. DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155818
- Канеда А., Гандев Ш.Х., Умегава К. Ингибирование клеточной инвазии и индуцирование апоптоза в клетках меланомы у мышей при помощи противовоспалительного препарата DTSM-глутарамида. *Креативная хирургия и онкология.* 2012;3:4–9. DOI: 10.24060/2076-3093-2012-0-3-4-9
- Ariga A., Namekawa J., Matsumoto N., Inoue J., Umezawa K. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha-induced nuclear translocation and activation of NF-kappa B by dehydroxymethylepoxyquinomicin. *J Biol Chem.* 2002;277(27):24625–30. DOI: 10.1074/jbc.M112063200
- Matsumoto N., Ariga A., To-e S., Nakamura H., Agata N., Hirano S., et al. Synthesis of NF-kappaB activation inhibitors derived from epoxyquinomicin C. *Bioorg Med Chem Lett.* 2000;10(9):865–9. DOI: 10.1016/S0960-894X(00)00114-1
- Suzuki Y., Sugiyama C., Ohno O., Umezawa K. Preparation and biological activities of optically active dehydroxymethylepoxyquinomicin, a novel NF-κB inhibitor. *Tetrahedron.* 2004;60:7061–6. DOI: 10.1016/j.tet.2004.01.103
- Umezawa K. Possible role of peritoneal NF-κB in peripheral inflammation and cancer: lessons from the inhibitor DHMEQ. *Biomed Pharmacother.* 2011;65(4):252–9. DOI: 10.1016/j.biopha.2011.02.003
- Спирина Л. В., Чижевская С.Ю., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Связь мутации BRAF-V600E с экспрессией транскрипционных, ростовых факторов, компонентов АКТ/m-TOR сигнального пути в ткани папиллярного рака щитовидной железы. *Вопросы онкологии.* 2019;65(4):608–13. DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-4-608-613
- Bayet-Robert M., Kwiatkowski F., Leheurteur M., Gachon F., Planchat E., Abrial C., et al. Phase I dose escalation trial of docetaxel plus curcumin in patients with advanced and metastatic breast cancer. *Cancer Biol Ther.* 2010;9(1):8–14. DOI: 10.4161/cbt.9.1.10392
- Gershtein E.S., Scherbakov A.M., Platova A.M., Tchemeris G.Yu., Letyagin V.P., Kushlinskii N.E. The expression and DNA-binding activity of NF-κB nuclear transcription factor in the tumors of patients with breast cancer. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2010;150(1):71–4. DOI: 10.1007/s10517-010-1072-3
- Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature.* 2006;441(7092):431–6. DOI: 10.1038/nature04870
- Schauer I.G., Zhang J., Xing Z., Guo X., Mercado-Urbe L., Sood A.K., et al. Interleukin-1β promotes ovarian tumorigenesis through a p53/NF-κB-mediated inflammatory response in stromal fibroblasts. *Neoplasia.* 2013;15(4):409–20. DOI: 10.1593/neo.121228
- Zhang W., Grivnenkov S.I. Top Notch cancer stem cells by paracrine NF-κB signaling in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2013;15(5):316. DOI: 10.1186/bcr3565
- Yang X., Wang H., Jiao B. Mammary gland stem cells and their application in breast cancer. *Oncotarget.* 2017;8(6):10675–91. DOI: 10.18632/oncotarget.12893
- Castagnoli L., Ghedini G.C., Koschorke A., Triulzi T., Dugo M., Gasparini P., et al. Pathobiological implications of the d16HER2 splice variant for stemness and aggressiveness of HER2-positive breast cancer. *Oncogene.* 2017;36(12):1721–32. DOI: 10.1038/ncr.2016.338
- Merkhofer E.C., Cogswell P., Baldwin A.S. Her2 activates NF-kappaB and induces invasion through the canonical pathway involving IKKalpha. *Oncogene.* 2010;29(8):1238–48. DOI: 10.1038/ncr.2009.410
- Shostak K., Chariot A. NF-κB, stem cells and breast cancer: the links get stronger. *Breast Cancer Res.* 2011;13(4):214. DOI: 10.1186/bcr2886
- Лебедева Е.С., Бараев А.В., Чулкина М.М., Пичугин А.В., Атауллаханов Р.И. NF-κB-, но не тарк-сигнальный путь определяет синергический ответ макрофагов на одновременную активацию двух типов рецепторов TLR4+ NOD2 или TLR9+ NOD2. *Иммунология.* 2017;38(2):76–82. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-2-76-82
- Nishioka C., Ikezoe T., Jing Y., Umezawa K., Yokoyama A. DHMEQ, a novel nuclear factor-kappaB inhibitor, induces selective depletion of alloreactive or phytohaemagglutinin-stimulated peripheral blood mononuclear cells, decreases production of T helper type 1 cytokines, and blocks maturation of dendritic cells. *Immunology.* 2008;124(2):198–205. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2007.02755.x
- Hamasaka A., Yoshioka N., Abe R., Kishino S., Umezawa K., Ozaki M., et al. Topical application of dehydroxymethylepoxyquinomicin improves allergic inflammation via NF-kappaB inhibition. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):400–3. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.05.020
- Kodaira K., Kikuchi E., Kosugi M., Horiguchi Y., Matsumoto K., Kanai K., et al. Potent cytotoxic effect of a novel nuclear factor-kappaB inhibitor dehydroxymethylepoxyquinomicin on human bladder cancer cells producing various cytokines. *Urology.* 2010;75(4):805–12. DOI: 10.1016/j.urology.2009.11.048
- Sato A., Oya M., Ito K., Mizuno R., Horiguchi Y., Umezawa K., et al. Survivin associates with cell proliferation in renal cancer cells: regulation of survivin expression by insulin-like growth factor-1, interferon-gamma and a novel NF-kappaB inhibitor. *Int J Oncol.* 2006;28(4):841–6. PMID: 16525632
- Starenki D.V., Namba H., Saenko V.A., Ohtsuru A., Maeda S., Umezawa K., et al. Induction of thyroid cancer cell apoptosis by a novel nuclear factor kappaB inhibitor, dehydroxymethylepoxyquinomicin. *Clin Cancer Res.* 2004;10(20):6821–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0463
- Palona I., Namba H., Mitsutake N., Starenki D., Podtcheko A., Sedliarou I., et al. BRAFV600E promotes invasiveness of thyroid cancer cells through nuclear factor kappaB activation. *Endocrinology.* 2006;147(12):5699–707. DOI: 10.1210/en.2006-0400
- Miyake A., Dewan M.Z., Ishida T., Watanabe M., Honda M., Sata T., et al. Induction of apoptosis in Epstein-Barr virus-infected B-

- lymphocytes by the NF-kappaB inhibitor DHMEQ. *Microbes Infect.* 2008;10(7):748–56. DOI: 10.1016/j.micinf.2008.04.002
- 29 Абакумова Т.В., Генинг С.П., Долгова Д.Р., Антонеева И.И., Генинг С.О., Федотова А.Ю. Транскрипционные факторы HIF-1 $\alpha$  и NF-kB в опухолевой ткани и клетках асцита при распространенном раке яичников. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020;64(2):30–6. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.02.30-36
  - 30 Umezawa K., Breborowicz A., Gantsev S. Anticancer Activity of Novel NF-kappa B Inhibitor DHMEQ by Intraperitoneal Administration. *Oncol Res.* 2020;28(5):541–50. DOI: 10.3727/096504020X15929100013698
  - 31 Ohsugi T., Horie R., Kumasaka T., Ishida A., Ishida T., Yamaguchi K., et al. In vivo antitumor activity of the NF-kappaB inhibitor dehydroxymethylperoxyquinomicin in a mouse model of adult T-cell leukemia. *Carcinogenesis.* 2005;26(8):1382–8. DOI: 10.1093/carcin/bgi095
  - 32 Celegato M., Borghese C., Umezawa K., Casagrande N., Colombatti A., Carbone A., et al. The NF-kB inhibitor DHMEQ decreases survival factors, overcomes the protective activity of microenvironment and synergizes with chemotherapy agents in classical Hodgkin lymphoma. *Cancer Lett.* 2014;349(1):26–34. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.03.030
  - 33 Zhang H., Yang W.T., Wang Z., Yao C.M., Wang X.F., Tian Z.Q., et al. Dehydroxymethylperoxyquinomicin selectively ablates T-CAEBV cells. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2015;20:502–14. DOI: 10.2741/4322
  - 34 Watanabe M., Dewan M.Z., Taira M., Shoda M., Honda M., Sata T., et al. Ikb $\alpha$  independent induction of NF-kB and its inhibition by DHMEQ in Hodgkin. Reed-Sternberg cells. *Lab Invest.* 2007;87:372–82. DOI: 10.1038/labinvest.3700528
  - 35 Suzuki K., Aiura K., Matsuda S., Itano O., Takeuchi O., Umezawa K., et al. Combined effect of dehydroxymethylperoxyquinomicin and gemcitabine in a mouse model of liver metastasis of pancreatic cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2013;30(4):381–92. DOI: 10.1007/s10585-012-9544-7
  - 36 Marrogi A., Pass H.I., Khan M., Metheny-Barlow L.J., Harris C.C., Gerwin B.I. Human mesothelioma samples overexpress both cyclooxygenase-2 (COX-2) and inducible nitric oxide synthase (NOS2): in vitro anti-proliferative effects of a COX-2 inhibitor. *Cancer Res.* 2000;60(14):3696–700. PMID: 10919635
  - 37 Noguchi Y., Makino T., Yoshikawa T., Nomura K., Fukuzawa K., Matsumoto A., et al. The possible role of TNF-alpha and IL-2 in inducing tumor-associated metabolic alterations. *Surg Today.* 1996;26(1):36–41. DOI: 10.1007/BF00311989
  - 38 Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С., Бондарь Н.В., Воеводин А.А. Изменение содержания компонентов IL1/TOLL-сигнального пути и NF-kB в мононуклеарных клетках цельной крови под влиянием низкоинтенсивного электромагнитного излучения частотой 1 ГГц. *Гены и клетки.* 2017;12(2):90–6. DOI: 10.23868/201707020
  - 39 Kaur S., Singh G., Kaur K. Cancer stem cells: an insight and future perspective. *J Cancer Res Ther.* 2014;10(4):846–52. DOI: 10.4103/0973-1482.139264
  - 40 Quintana E., Shackleton M., Sabel M.S., Fullen D.R., Johnson T.M., Morrison S.J. Efficient tumour formation by single human melanoma cells. *Nature.* 2008;456(7222):593–8. DOI: 10.1038/nature07567
  - 41 Taussig D.C., Miraki-Moud F., Anjos-Afonso F., Pearce D.J., Allen K., Ridler C., et al. Anti-CD38 antibody-mediated clearance of human repopulating cells masks the heterogeneity of leukemia-initiating cells. *Blood.* 2008;112(3):568–75. DOI: 10.1182/blood-2007-10-118331
  - 42 Yamamoto M., Taguchi Y., Ito-Kureha T., Semba K., Yamaguchi N., Inoue J. NF-kB non-cell-autonomously regulates cancer stem cell populations in the basal-like breast cancer subtype. *Nat Commun.* 2013;4:2299. DOI: 10.1038/ncomms3299
  - 43 Mimeault M., Batra S.K. Animal models relevant to human prostate carcinogenesis underlying the critical implication of prostatic stem/progenitor cells. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1816(1):25–37. DOI: 10.1016/j.bbcan.2011.03.001
  - 44 Idowu M.O., Kmiecik M., Dumur C., Burton R.S., Grimes M.M., Powers C.N., et al. CD44(+)/CD24(-/low) cancer stem/progenitor cells are more abundant in triple-negative invasive breast carcinoma phenotype and are associated with poor outcome. *Hum Pathol.* 2012;43(3):364–73. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.05.005
  - 45 Noma N., Simizu S., Kambayashi Y., Kabe Y., Suematsu M., Umezawa K. Involvement of NF-kB-mediated expression of galectin-3-binding protein in TNF- $\alpha$ -induced breast cancer cell adhesion. *Oncol Rep.* 2012;27(6):2080–4. DOI: 10.3892/or.2012.1733
  - 46 Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A., Morrison S.J., Clarke M.F. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(7):3983–8. DOI: 10.1073/pnas.0530291100
  - 47 Shipitsin M., Campbell L.L., Argani P., Weremowicz S., Bloushtain-Qimron N., Yao J., et al. Molecular definition of breast tumor heterogeneity. *Cancer Cell.* 2007;11(3):259–73. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.01.013
  - 48 Murohashi M., Hinohara K., Kuroda M., Isagawa T., Tsuji S., Kobayashi S., et al. Gene set enrichment analysis provides insight into novel signalling pathways in breast cancer stem cells. *Br J Cancer.* 2010;102(1):206–12. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605468
  - 49 Dai J., Lu Y., Roca H., Keller J.M., Zhang J., McCauley L.K., et al. Immune mediators in the tumor microenvironment of prostate cancer. *Chin J Cancer.* 2017;36(1):29. DOI: 10.1186/s40880-017-0198-3
  - 50 Nakajima Y., DelliPizzi A.M., Mallouh C., Ferreri N.R. TNF-mediated cytotoxicity and resistance in human prostate cancer cell lines. *Prostate.* 1996;29(5):296–302. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0045(199611)29:5<296::AID-PROSA>3.0.CO;2-8

## References

- 1 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds). *Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality)*. Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 252 p.
- 2 Baud V., Karin M. Is NF-kappaB a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(1):33–40. DOI: 10.1038/nrd2781
- 3 Nakanishi C., Toi M. Nuclear factor-kappaB inhibitors as sensitizers to anticancer drugs. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(4):297–309. DOI: 10.1038/nrc1588
- 4 Pipex pharmaceuticals announces presentation of phase I/II clinical trial results of COPREXA (Oral Tetrathiomolybdate) for the Treatment of Refractory Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) [cited 2021 Mar 17]. Available from: <https://pipelinereview.com/index.php/2007052612034/Small-Molecules/Pipex-Pharmaceuticals-Announces-Presentation-of-Phase-I/II-Clinical-Trial-Results-of-COPREXA-Oral-Tetrathiomolybdate-for-the-Treatment-of-Refractory-Idiopathic-Pulmonary.html>
- 5 Dudnyk V.M., Moroz L.V., Zaichko N.V., Kutsak O.V. Content of interleukins-4, 6 and nuclear transcription factor NF-kB in children with atopic bronchial asthma depending on ILE50Val polymorphism of IL4RA gene, severity of the disease course and level of its control. *Zaporozhye Medical Journal.* 2019;21(1):72–7 (In Russ.). DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155818
- 6 Kaneda A., Gantsev S.K., Umezawa K. Inhibition of cellular invasion and induction of anoikis in mouse melanoma cells by an anti-inflammatory agent DTCM- glutarimide. *Creative surgery and oncology.* 2012;(3):4–9 (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2012-0-3-4-9
- 7 Ariga A., Namekawa J., Matsumoto N., Inoue J., Umezawa K. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha -induced nuclear translocation and activation of NF-kappa B by dehydroxymethylperoxyquinomicin. *J Biol Chem.* 2002;277(27):24625–30. DOI: 10.1074/jbc.M112063200
- 8 Matsumoto N., Ariga A., To-e S., Nakamura H., Agata N., Hirano S., et al. Synthesis of NF-kappaB activation inhibitors derived from epoxyquinomicin C. *Bioorg Med Chem Lett.* 2000;10(9):865–9. DOI: 10.1016/S0960-894X(00)00114-1
- 9 Suzuki Y., Sugiyama C., Ohno O., Umezawa K. Preparation and biological activities of optically active dehydroxymethylperoxyquinomicin, a novel NF-kB inhibitor. *Tetrahedron.* 2004;60:7061–6. DOI: 10.1016/j.tet.2004.01.103
- 10 Umezawa K. Possible role of peritoneal NF-kB in peripheral inflammation and cancer: lessons from the inhibitor DHMEQ. *Biomed Pharmacother.* 2011;65(4):252–9. DOI: 10.1016/j.biopha.2011.02.003
- 11 Spirina L.V., Chigevskaya S.Yu., Kondakova I.V., Choyznzonov E.L. The relationship of the braf-V600E mutation with the expression of transcriptional, growth factors, components of the AKT / m-TOR signaling pathway in the tissue of papillary thyroid cancer. *Problems in oncology.* 2019;65(4):608–13 (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-4-608-613
- 12 Bayet-Robert M., Kwiatkowski F., Leheurteur M., Gachon F., Planchat E., Abrial C., et al. Phase I dose escalation trial of docetaxel plus curcumin in patients with advanced and metastatic breast cancer. *Cancer Biol Ther.* 2010;9(1):8–14. DOI: 10.4161/cbt.9.1.10392
- 13 Gershtein E.S., Scherbakov A.M., Platova A.M., Tchemeris G.Yu., Letyagin V.P., Kushlinskii N.E. The expression and DNA-binding activity of NF-kB nuclear transcription factor in the tumors of patients with breast cancer. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2010;150(1):71–4. DOI: 10.1007/s10517-010-1072-3
- 14 Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature.* 2006;441(7092):431–6. DOI: 10.1038/nature04870

- 15 Schauer I.G., Zhang J., Xing Z., Guo X., Mercado-Urbe I., Sood A.K., et al. Interleukin-1 $\beta$  promotes ovarian tumorigenesis through a p53/NF- $\kappa$ B-mediated inflammatory response in stromal fibroblasts. *Neoplasia*. 2013;15(4):409–20. DOI: 10.1593/neo.121228
- 16 Zhang W., Grivennikov S.I. Top Notch cancer stem cells by paracrine NF- $\kappa$ B signaling in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2013;15(5):316. DOI: 10.1186/bcr3565
- 17 Yang X., Wang H., Jiao B. Mammary gland stem cells and their application in breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(6):10675–91. DOI: 10.18632/oncotarget.12893
- 18 Castagnoli L., Ghedini G.C., Koschorke A., Triulzi T., Dugo M., Gasparini P., et al. Pathobiological implications of the d16HER2 splice variant for stemness and aggressiveness of HER2-positive breast cancer. *Oncogene*. 2017;36(12):1721–32. DOI: 10.1038/ncr.2016.338
- 19 Merkhofer E.C., Cogswell P., Baldwin A.S. Her2 activates NF- $\kappa$ B and induces invasion through the canonical pathway involving IKK $\alpha$ . *Oncogene*. 2010;29(8):1238–48. DOI: 10.1038/ncr.2009.410
- 20 Shostak K., Chariot A. NF- $\kappa$ B, stem cells and breast cancer: the links get stronger. *Breast Cancer Res*. 2011;13(4):214. DOI: 10.1186/bcr2886
- 21 Lebedeva E.S., Bagaev A.V., Chulkina M.M., Pichugin A.V., Ataulkhanov R.I. NF- $\kappa$ B-, but not mapk-signaling pathway determines synergistic response of macrophages to the simultaneous activation of two types receptors TLR4 + NOD2 or TLR9 + NOD2. *Immunology*. 2017;38(2):76–82 (In Russ.). DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-2-76-82
- 22 Nishioka C., Ikezoe T., Jing Y., Umezawa K., Yokoyama A. DHMEQ, a novel nuclear factor- $\kappa$ B inhibitor, induces selective depletion of alloreactive or phytohaemagglutinin-stimulated peripheral blood mononuclear cells, decreases production of T helper type 1 cytokines, and blocks maturation of dendritic cells. *Immunology*. 2008;124(2):198–205. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2007.02755.x
- 23 Hamasaka A., Yoshioka N., Abe R., Kishino S., Umezawa K., Ozaki M., et al. Topical application of dehydroxymethyldeoxyquinomicin improves allergic inflammation via NF- $\kappa$ B inhibition. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(2):400–3. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.05.020
- 24 Kodaira K., Kikuchi E., Kosugi M., Horiguchi Y., Matsumoto K., Kanai K., et al. Potent cytotoxic effect of a novel nuclear factor- $\kappa$ B inhibitor dehydroxymethyldeoxyquinomicin on human bladder cancer cells producing various cytokines. *Urology*. 2010;75(4):805–12. DOI: 10.1016/j.urolgy.2009.11.048
- 25 Sato A., Oya M., Ito K., Mizuno R., Horiguchi Y., Umezawa K., et al. Survivin associates with cell proliferation in renal cancer cells: regulation of survivin expression by insulin-like growth factor-1, interferon- $\gamma$  and a novel NF- $\kappa$ B inhibitor. *Int J Oncol*. 2006;28(4):841–6. PMID: 16525632
- 26 Starenki D.V., Namba H., Saenko V.A., Ohtsuru A., Maeda S., Umezawa K., et al. Induction of thyroid cancer cell apoptosis by a novel nuclear factor  $\kappa$ B inhibitor, dehydroxymethyldeoxyquinomicin. *Clin Cancer Res*. 2004;10(20):6821–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0463
- 27 Palona I., Namba H., Mitsutake N., Starenki D., Podtcheko A., Sedliarou I., et al. BRAFV600E promotes invasiveness of thyroid cancer cells through nuclear factor  $\kappa$ B activation. *Endocrinology*. 2006;147(12):5699–707. DOI: 10.1210/en.2006-0400
- 28 Miyake A., Dewan M.Z., Ishida T., Watanabe M., Honda M., Sata T., et al. Induction of apoptosis in Epstein-Barr virus-infected B-lymphocytes by the NF- $\kappa$ B inhibitor DHMEQ. *Microbes Infect*. 2008;10(7):748–56. DOI: 10.1016/j.micinf.2008.04.002
- 29 Abakumova T., Gening T. O., Dolgova D., Antoneeva L., Gening T., Fedotova A. Transcription factors HIF-1  $\alpha$  and NF- $\kappa$ B of tumor tissue and ascites cells in advanced ovarian cancer. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2020;64(2):30–6 (In Russ.). DOI: 10.25557/0031-2991.2020.02.30-36
- 30 Umezawa K., Breborowicz A., Gantsev S. Anticancer Activity of Novel NF- $\kappa$ B Inhibitor DHMEQ by Intraperitoneal Administration. *Oncol Res*. 2020;28(5):541–50. DOI: 10.3727/096504020X15929100013698
- 31 Ohsugi T., Horie R., Kumasaka T., Ishida A., Ishida T., Yamaguchi K., et al. In vivo antitumor activity of the NF- $\kappa$ B inhibitor dehydroxymethyldeoxyquinomicin in a mouse model of adult T-cell leukemia. *Carcinogenesis*. 2005;26(8):1382–8. DOI: 10.1093/carcin/bgi095
- 32 Celegato M., Borghese C., Umezawa K., Casagrande N., Colombatti A., Carbone A., et al. The NF- $\kappa$ B inhibitor DHMEQ decreases survival factors, overcomes the protective activity of microenvironment and synergizes with chemotherapy agents in classical Hodgkin lymphoma. *Cancer Lett*. 2014;349(1):26–34. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.03.030
- 33 Zhang H., Yang W.T., Wang Z., Yao C.M., Wang X.F., Tian Z.Q., et al. Dehydroxymethyldeoxyquinomicin selectively ablates T-CAEBV cells. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2015;20:502–14. DOI: 10.2741/4322
- 34 Watanabe M., Dewan M.Z., Taira M., Shoda M., Honda M., Sata T., et al. I $\kappa$ B $\alpha$  independent induction of NF- $\kappa$ B and its inhibition by DHMEQ in Hodgkin. Reed-Sternberg cells. *Lab Invest*. 2007;87:372–82. DOI: 10.1038/labinvest.3700528
- 35 Suzuki K., Aiura K., Matsuda S., Itano O., Takeuchi O., Umezawa K., et al. Combined effect of dehydroxymethyldeoxyquinomicin and gemcitabine in a mouse model of liver metastasis of pancreatic cancer. *Clin Exp Metastasis*. 2013;30(4):381–92. DOI: 10.1007/s10585-012-9544-7
- 36 Marrogi A., Pass H.I., Khan M., Metheny-Barlow L.J., Harris C.C., Gerwin B.I. Human mesothelioma samples overexpress both cyclooxygenase-2 (COX-2) and inducible nitric oxide synthase (NOS2): in vitro antiproliferative effects of a COX-2 inhibitor. *Cancer Res*. 2000;60(14):3696–700. PMID: 10919635
- 37 Noguchi Y., Makino T., Yoshikawa T., Nomura K., Fukuzawa K., Matsumoto A., et al. The possible role of TNF- $\alpha$  and IL-2 in inducing tumor-associated metabolic alterations. *Surg Today*. 1996;26(1):36–41. DOI: 10.1007/BF00311989
- 38 Terekhov I.V., Nikiforov V.S., Bondar S.S., Bondar N.V., Voevodin A.A. The effect of low-intensity electromagnetic irradiation with a frequency of 1 GHz on the content of the components of the M/TOLL signaling pathway and NF- $\kappa$ B in mononuclear cells of whole blood. *Genes and Cells*. 2017;12(2):90–6. DOI: 10.23868/201707020
- 39 Kaur S., Singh G., Kaur K. Cancer stem cells: an insight and future perspective. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(4):846–52. DOI: 10.4103/0973-1482.139264
- 40 Quintana E., Shackleton M., Sabel M.S., Fullen D.R., Johnson T.M., Morrison S.J. Efficient tumour formation by single human melanoma cells. *Nature*. 2008;456(7222):593–8. DOI: 10.1038/nature07567
- 41 Taussig D.C., Miraki-Moud F., Anjos-Afonso F., Pearce D.J., Allen K., Ridler C., et al. Anti-CD38 antibody-mediated clearance of human repopulating cells masks the heterogeneity of leukemia-initiating cells. *Blood*. 2008;112(3):568–75. DOI: 10.1182/blood-2007-10-118331
- 42 Yamamoto M., Taguchi Y., Ito-Kureha T., Semba K., Yamaguchi N., Inoue J. NF- $\kappa$ B non-cell-autonomously regulates cancer stem cell populations in the basal-like breast cancer subtype. *Nat Commun*. 2013;4:2299. DOI: 10.1038/ncomms3299
- 43 Mimeault M., Batra S.K. Animal models relevant to human prostate carcinogenesis underlining the critical implication of prostatic stem/progenitor cells. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1816(1):25–37. DOI: 10.1016/j.bbcan.2011.03.001
- 44 Idowu M.O., Kmiecik M., Dumur C., Burton R.S., Grimes M.M., Powers C.N., et al. CD44(+)/CD24(-/low) cancer stem/progenitor cells are more abundant in triple-negative invasive breast carcinoma phenotype and are associated with poor outcome. *Hum Pathol*. 2012;43(3):364–73. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.05.005
- 45 Noma N., Simizu S., Kambayashi Y., Kabe Y., Suematsu M., Umezawa K. Involvement of NF- $\kappa$ B-mediated expression of galectin-3-binding protein in TNF- $\alpha$ -induced breast cancer cell adhesion. *Oncol Rep*. 2012;27(6):2080–4. DOI: 10.3892/or.2012.1733
- 46 Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A., Morrison S.J., Clarke M.F. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(7):3983–8. DOI: 10.1073/pnas.0530291100
- 47 Shipitsin M., Campbell L.L., Argani P., Weremowicz S., Bloushtain-Qimron N., Yao J., et al. Molecular definition of breast tumor heterogeneity. *Cancer Cell*. 2007;11(3):259–73. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.01.013
- 48 Murohashi M., Hinohara K., Kuroda M., Isagawa T., Tsuji S., Kobayashi S., et al. Gene set enrichment analysis provides insight into novel signalling pathways in breast cancer stem cells. *Br J Cancer*. 2010;102(1):206–12. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605468
- 49 Dai J., Lu Y., Roca H., Keller J.M., Zhang J., McCauley L.K., et al. Immune mediators in the tumor microenvironment of prostate cancer. *Chin J Cancer*. 2017;36(1):29. DOI: 10.1186/s40880-017-0198-3
- 50 Nakajima Y., DelliPizzi A.M., Mallouh C., Ferreri N.R. TNF-mediated cytotoxicity and resistance in human prostate cancer cell lines. *Prostate*. 1996;29(5):296–302. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0045(199611)29:5<296::AID-PROSA>3.0.CO;2-8