

ГБУЗ «Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)»
(Санкт-Петербург, Россия)

Медико-социальный
институт
(Санкт-Петербург, Россия)

«Резистентность
представляется весьма
многоуровневым
комплексным явлением,
и подходы к ее изучению,
а также попытки
преодоления
с целью повышения
эффективности
химиотерапии также
разнообразны и основаны
на различных принципах
воздействия как
на внутриклеточные
молекулярные механизмы,
так и на экосистему
опухоли в целом»

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ХИМИОТЕРАПИИ – ИСЧЕРПАНЫ ЛИ ВОЗМОЖНОСТИ?

Н.М. Волков

CANCER RESISTANCE TO CHEMOTHERAPY – ARE ALL POSSIBILITIES EXHAUSTED?

Н.М. Волков

Кандидат медицинских наук, врач-онколог, начальник
отделений химиотерапевтического
и радиотерапевтического профиля
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический
центр специализированных видов медицинской помощи
(онкологический)», Медико-социальный институт,
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный,
ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.
SPIN-код: 1605-0256.

N.M. Volkov

Candidate of Medicine, Head of chemotherapy
and radiotherapy departments
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types
of medical care (Oncology),
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochny,
Leningradskaya ul., 68a, Lit. A.
SPIN-code: 1605-0256.

Если оценить общий вклад различных лекарственных подходов в лечение злокачественных опухолей с точки зрения доли больных, имеющих показания, и числа получающих пользу от терапии, то химиотерапия по-прежнему остается на лидирующей позиции. Эффективность химиотерапии, как, впрочем, и других видов лекарственного лечения, ограничивается резистентностью опухолей, как первичной, так и приобретенной.

В данной лекции приведен обзор молекулярных механизмов резистентности опухолей к лекарственной терапии. К ним относятся активный транспорт препаратов из клетки, изменения метаболизма цитостатиков, мутации или изменения экспрессии мишеней, на которые они воздействуют. Кроме того, опухоли способны использовать адаптационные механизмы, активируя сигнальные каскады, способствующие выживанию клеток, или подавляя механизмы программируемой клеточной смерти. Важную роль в формировании резистентности также играют эпигенетические изменения, а также микроокружение опухоли. Помимо этого, согласно современным представлениям, в некоторых случаях неудачи лечения связывают с присутствием в опухолях так называемых стволовых опухолевых клеток, которые по природе своей устойчивы к терапевтическим воздействиям. И, наконец, как уже стало очевидно, основой для формирования резистентности большинства опухолей к химиотерапии является их молекулярная и фенотипическая гетерогенность, которая предполагает различную чувствительность клонов к противоопухолевым препаратам и дает почву для селекции резистентных клонов под действием цитостатиков согласно принципам эволюции.

Таким образом, резистентность представляется весьма многоуровневым комплексным явлением, и подходы к ее изучению, а также попытки преодоления с целью повышения эффективности химиотерапии также разнообразны и основаны на различных принципах воздействия как на внутриклеточные молекулярные механизмы, так и на экосистему опухоли в целом.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, химиотерапия, цитостатики, резистентность.

Chemotherapy still remains to be the most important anticancer drug treatment considering the amount of patients who has indications for and who benefit from it. Chemotherapy efficacy is limited by primary and acquired resistance.

In this paper the molecular mechanisms contributing to chemoresistance are reviewed. They include active efflux, alterations of drug metabolism, target modification. Moreover, tumors can utilize adaptive mechanisms, such as activation of prosurvival signaling pathways or programmed cell death evasion. Epigenetic changes and tumor microenvironment factors also play pivotal role in cancer drug tolerance. In some cases, treatment failure is attributed to the presence of cancer stem cells, which are intrinsically tolerant to any stress. Finally, it became obvious that tumor heterogeneity and evolutionary dynamics is the major source for chemoresistance.

Therefore, resistance to chemotherapy seems to be highly multilayered complex phenomenon and the approaches to study and to reverse it in order to enhance tumor control should be based on multiple principles of interfering with intracellular molecular mechanisms and the tumor ecosystem as a whole.

Key words: malignant tumors, chemotherapy, cytostatics, resistance.

За последние два десятка лет противоопухолевая лекарственная терапия кардинально преобразилась, появились, помимо классических химиотерапии и гормонотерапии, два новых класса препаратов – это таргетные, или молекулярно-направленные, препараты, а также ингибиторы иммунных контрольных точек и Т-лимфоциты с химерным антигенным рецептором, давшие серьезный толчок развитию иммунотерапии опухолей. Ввиду беспрецедентно высокой эффективности новых препаратов, а в случае иммунотерапии даже возможности излечения диссеминированных опухолей, вектор внимания онкологической науки сместился, и сегодня основная масса лабораторных и клинических исследований, вопросов, обсуждаемых на конференциях, статей в медицинских журналах, посвящена именно таргетной и иммунотерапии. Изучение классической химиотерапии отошло на второй план. Если задуматься, за прошедшие пятнадцать лет мы вряд ли вспомним и десяток вновь зарегистрированных цитостатиков. Однако, если при некоторых опухолях, малочувствительных к химиотерапии, таких как меланома, гепатоцеллюлярный рак, рак почки, гастроинтестинальные стромальные опухоли, с появлением эффективных таргетных и иммунотерапевтических препаратов химиотерапия практически перестала применяться, для подавляющего большинства других онкологических заболеваний она по-прежнему остается основным методом системного лечения. И если оценить общий вклад различных лекарственных подходов в лечение злокачественных опухолей с точки зрения доли больных, имеющих показания, и доли получающих пользу от терапии, то химиотерапия по-прежнему остается на лидирующей позиции [1].

Эффективность химиотерапии, как, впрочем, и других видов лекарственного лечения, ограничивается резистентностью опухолей, как первичной, так и приобретенной. Под первой категорией подразумева-

ется присутствие в большей части опухолевых клеток изначально механизмов устойчивости к воздействию цитостатиков, что обуславливает отсутствие эффекта от лечения. Приобретенная же резистентность развивается в опухолях, первично ответивших на лечение, за счет либо появления новых механизмов устойчивости в результате мутаций или адаптационных реакций, либо селекции минорных резистентных клонов, присутствовавших в опухоли изначально. Так или иначе, это выражается клинически в прогрессировании опухоли несмотря на продолжение ранее эффективного лечения [2].

Эффект химиотерапии зависит от множества факторов. Фармакокинетика препаратов, их распределение в организме, метаболизм и выведение определяют количество препарата, непосредственно попадающего в опухоль и, очевидно, эффект. Однако, в данной лекции основное внимание будет уделено именно механизмам резистентности, функционирующим в опухолевых клетках и их микроокружении.

Использование современных геномных, протеомных и функциональных аналитических методик позволило существенно продвинуться в понимании молекулярных механизмов резистентности опухолей к лекарственной терапии. К ним относятся активный транспорт препаратов из клетки, изменения метаболизма, выражающиеся в снижении активации пролекарств или повышении инактивации препаратов, мутации или изменения экспрессии мишеней, на которые воздействуют цитостатики [3]. Кроме того, опухоли способны использовать адаптационные механизмы, активируя сигнальные каскады, способствующие выживанию клеток, или подавляя каскады программируемой клеточной смерти [4]. Важную роль в формировании резистентности также играют эпигенетические изменения, а также микроокружение опухоли [5, 6].

Помимо этого, согласно современным представлениям, в некоторых случаях неудачи лечения связывают с присутствием в опухолях так называемых стволовых опухолевых клеток, которые по природе своей устойчивы к терапевтическим воздействиям [7].

И, наконец, как уже стало очевидно, основой для формирования резистентности большинства опухолей к химиотерапии является их молекулярная и фенотипическая гетерогенность, которая предполагает различную чувствительность клонов к противоопухолевым препаратам и дает почву для селекции резистентных клонов под действием цитостатиков согласно принципам эволюции [8].

Таким образом, резистентность представляется весьма многоуровневым комплексным явлением, и подходы к ее изучению, а также попытки преодоления с целью повышения эффективности химиотерапии также разнообразны и основаны на различных принципах воздействия как на внутриклеточные молекулярные механизмы, так и на экосистему опухоли в целом. Рассмотрим подробнее перечисленные механизмы устойчивости опухолей к цитостатикам.

Транспорт и метаболизм цитостатиков

Транспорт и внутриклеточный метаболизм цитостатиков в конечном итоге определяет их концентрацию внутри клетки, и, соответственно, активное выведение препаратов из цитоплазмы, снижение трансформации в активные метаболиты или активация катаболизма в неактивные формы приводит к отсутствию эффекта химиотерапии просто за счет того, что не достигается терапевтический уровень препарата в опухолевой клетке.

Активность нескольких транспортных белков клеточной мембраны связывают с резистентностью опухолей к большинству широко применяемых в клинике цитостатиков. Наиболее изучены белки семейства ABC транспортеров (ATP-binding cassette transporter family), трансмембранных протеинов, осуществляющих выброс множества химически и структурно разнообразных химиотерапевтических агентов. Семейство включает 49 различных белков, но глубоко изучена значимость в развитии резистентности только для трех из них – белка множественной лекарственной резистентности 1 (MDR1; multi-drug resistance protein 1), также известного как Р-гликопротеин или ABCB1, MDR-ассоциированного белка 1 (MRP1, также ABCC1) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP, также ABCG2) [9]. Все эти транспортеры обладают перекрестной субстратной специфичностью и активно выводят из клетки гидрофобные субстанции, к коим относятся, в частности, таксаны, антиметаболиты и ингибиторы топоизомеразы.

Первым из этого семейства белков был открыт MDR1, гликопротеин, слабо экспрессируемый практически во всех тканях, но при этом обнаруживаемый

в больших количествах на эпителиальных клетках, несущих экскреторную функцию, таких как эпителий кишки, поджелудочной железы, проксимальных канальцев почек [10]. MDR1 гиперэкспрессирован на поверхности клеток многих опухолей, что связано с первичной резистентностью к цитостатикам, но также показано и индуцированное лекарственной терапией повышение экспрессии этого белка, влекущее за собой развитие приобретенной резистентности при различных опухолях, включая рак кишки, почки, гепатоцеллюлярную карциному, лимфопролиферативные заболевания [11]. Позже была выявлена связь гиперэкспрессии MRP1 с неэффективностью химиотерапии при раке предстательной железы, легкого и молочной железы, а BCRP – при раке молочной железы и лейкозах [12-14]. Интересно, что повышенная экспрессия мембранных помп отмечается на стволовых опухолевых клетках, типичным свойством которых является множественная лекарственная резистентность [15]. Однако, учитывая, что эти клетки выживают и при воздействии цитостатиками, не являющимися субстратами ABC-транспортеров, следует предположить, что выведение препаратов из цитоплазмы – это не единственный и, возможно, не основной механизм устойчивости стволовых опухолевых клеток к лекарственной терапии.

Идея блокирования функции ABC-транспортеров с целью повышения эффективности цитостатиков, исходя из вышеизложенного, казалось бы, очевидна. Были разработаны специфические ингибиторы MDR1 – зосуквидар и тариквидар. Однако, в клинических исследованиях оба препарата практически не показали никакого преимущества в терапии рака молочной железы в комбинации с антрациклинами или таксанами [16, 17]. Провал этого подхода в борьбе с лекарственной резистентностью может объясняться разными причинами: возможно, выброс цитостатиков мембранными ABC-транспортерами не играет определяющей роли в выживании опухоли, в отличие от того, что наблюдали на клеточных линиях, или, может быть, блокирование одного белка-транспортера просто компенсируется активностью других представителей семейства.

Процессы метаболизма цитостатиков в клетке также могут отразиться на эффективности лечения, изменяя число молекул активного препарата, которые провзаимодействуют с внутриклеточной мишенью. В отличие от мембранного транспорта, эти механизмы высокоспецифичны для отдельных классов препаратов. Так, например, противоопухолевая активность 5-фторурацила реализуется после превращения в активный метаболит, фтордезоксидинмонофосфат (фДУМФ), при участии фермента тимидинфосфорилазы. ФДУМФ связывается с тимидилатсинтазой и подавляет синтез тимидина, нарушая таким образом репликацию ДНК [18]. Причем цитостатический эффект препарата зависит от активности

тимидинфосфорилазы. Этот же фермент участвует и в трансформации пролекарства капецитабина в 5-фторурацил, и подавление его экспрессии связано с резистентностью к капецитабину [19]. Помимо этого, 5-фторурацил катаболизируется до фтор-β-аланина, и первым и определяющим этапом в этом процессе является превращение в 5,6-дигидро-5-фторурацил под действием фермента дигидропиримидин дегидрогеназы (DPD). Этот процесс происходит во всех тканях, включая опухолевую ткань. В нескольких исследованиях показана ассоциация высокой экспрессии DPD в опухоли с резистентностью к химиотерапии комбинациями 5-фторурацил + цисплатин, УФТ + цисплатин [20].

Еще один пример метаболических альтераций цитостатиков – инактивация препаратов платины тиол глутатионом, которая существенно влияет на чувствительность клеток к этим агентам [21].

Модификация мишеней воздействия цитостатиков

Несмотря на то, что согласно сложившимся стереотипам, многие считают, что таргетные препараты избирательно воздействуют на определенную мишень, а действие химиотерапии неспецифично, на самом деле это не совсем так. Многие цитостатики также имеют совершенно конкретную мишень, и структурная альтерация или изменение экспрессии этой мишени может существенным образом влиять на взаимодействие с препаратом и результат этого взаимодействия.

Так, например, мишенью действия 5-фторурацила является фермент тимидилатсинтаза, катализирующая превращение дезоксиуридинмонофосфата (ДУМФ) в дезокситимидинмонофосфат (дТМФ), что является одним из ключевых процессов в синтезе нуклеотидов. Активность и экспрессия TS играет важнейшую роль в реализации противоопухолевого эффекта фторпиримидинов. В частности, гиперэкспрессия тимидилатсинтазы является одним из механизмов резистентности опухолей к этим препаратам, что подтверждено рядом предклинических и клинических исследований [18]. В нескольких работах проанализирована корреляция между экспрессией TS в опухоли и ответом на химиотерапию с включением 5-фторурацила. Этот фермент показал предиктивную значимость для фторпиримидинов при раке толстой кишки независимо от метода измерения, а именно, на уровне ферментативной активности, экспрессии белка и экспрессии мРНК [22].

Среди предполагаемых молекулярных факторов чувствительности к антрациклинам экспрессия и/или амплификация гена топоизомеразы-2-альфа (TOP2A), являющейся мишенью для этих препаратов. Топоизомераза-2-альфа – сложный белок, необходимый для процесса репликации. При перекрещивании двух нитей ДНК она связывается с ними и разрывая

одну нить, проводит вторую через разрыв и вновь сшивает первую. Антрациклиновые антибиотики связываются с топоизомеразой и нарушают этот процесс таким образом, что образуются двухцепочечные разрывы ДНК [23]. Причем, чем больше молекул топоизомеразы находится в ядре, тем больше образуется комплексов с препаратом и, соответственно, больше повреждений ДНК. В работах *in vivo* на модели лимфомы у мышей показано, что уровень экспрессии TOP2A является значимым фактором, определяющим чувствительность опухоли к доксорубину, причем угнетение экспрессии белка при помощи интерферирующей РНК приводило к значительному снижению чувствительности к препарату [24]. Исторически внимание к этому маркеру привлекли данные, полученные в исследованиях, сравнивавших антрациклин-содержащие режимы химиотерапии с режимами без антрациклинов в адьювантной химиотерапии рака молочной железы. Обнаружено, что улучшение результатов лечения при добавлении антрациклинов ограничивается только группой больных, имеющих амплификацию гена HER2/neu [25]. Причем, на основании данных молекулярных исследований, показавших близкое расположение генов HER2/neu и TOP2A и частую (приблизительно в трети случаев) их коамплификацию, было выдвинуто предположение о том, что именно коамплификация TOP2A объясняет эффективность антрациклинов у этих больных. Это предположение нашло подтверждение в ряде исследований в последующем [26].

Репарация повреждений ДНК

Действие многих химиопрепаратов направлено на прямое или опосредованное повреждение ДНК, в ответ на которое запускаются внутриклеточные процессы, приводящие либо к репарации повреждений, либо к активации процессов программируемой клеточной смерти. Соответственно, уровень активности процессов репарации в опухолевой клетке является одним из определяющих факторов ее судьбы после воздействия цитостатиков. Например, эффект цисплатина связан с нарушением структуры ДНК и образованием внутри- и межспиральных сшивок, так называемых, аддуктов, в результате чего нарушается структура и подавляется синтез ДНК, а в дальнейшем формируются из-за блокирования репликации и двухцепочечные разрывы ДНК [27]. Основную роль в удалении аддуктов препаратов платины с ДНК и восстановлении структуры последней играет система нуклеотидной эксцизионной репарации (NER, nucleotide excision repair). Одним из ключевых белков в этой системе, является ERCC1. Его функция заключается в вырезании поврежденного фрагмента ДНК. Связь высокой экспрессии ERCC1 с низкими частотой объективных эффектов и выживаемостью у больных раком яичников, колоректальным раком

и немелкоклеточным раком легкого, получавших химиотерапию препаратами платины, подтверждена множеством как ретроспективных, так и проспективных исследований [28].

Большое число работ подтверждает роль гена BRCA1 в модуляции эффективности цитостатиков, повреждающих ДНК, таких как препараты платины, антрациклины. Белок BRCA1 играет ключевую роль в механизме репарации двухцепочечных разрывов ДНК, называемом гомологичной рекомбинацией (HR, homologous recombination). Низкая экспрессия этого гена характерна для опухолевых клеток, чувствительных к указанным цитостатикам, что объясняется формированием большего количества двухцепочечных разрывов ДНК, не позволяющих клетке продолжать полноценное деление и приводящих к запуску механизмов клеточной смерти [29].

В то же время, опухоли, ассоциированные с мутацией в гене BRCA1, проявляют беспрецедентную чувствительность к препаратам платины и другим ДНК-повреждающим агентам, что объясняется практически полной утратой функционирующего белка BRCA1 в опухоли, а восстановление его за счет вторичных мутаций приводит к развитию приобретенной резистентности [30].

Поскольку системы репарации ДНК не только восстанавливают структуру, но также являются и внутриклеточными сенсорами повреждения, их нарушение в некоторых случаях наоборот может привести к резистентности к цитостатикам, так как накопление дефектов ДНК остается «незамеченным» и не запускаются механизмы клеточной смерти. Так, нарушение механизма репарации неспаренных оснований (mismatch repair, MMR), известное нам как маркер высокой чувствительности опухолей к иммунотерапии, приводит к развитию резистентности к препаратам платины [31].

Нарушение механизмов клеточной смерти

После того, как цитостатик попал в клетку и реализовал повреждающее воздействие, дальнейшая судьба опухолевой клетки зависит от того, как она отреагирует на повреждение. Закономерным и желаемым следствием должна быть программируемая клеточная смерть. Однако нарушение ее процессов является одной из характерных черт опухолей. Причем, независимо от механизма действия цитостатика, результат терапии лимитируется способностью клетки к индукции того или иного механизма клеточной смерти.

Исследования показывают, что изменение экспрессии или мутации про- или анти-апоптотических генов может приводить к резистентности опухолей к химиотерапии. Так, гиперэкспрессия анти-апоптотических белков, таких как семейства Bcl-2, FLIP, ингибитора апоптотических белков (IAP) и многих других связана с устойчивостью опухолевых клеток

к цитостатикам [32]. Также, с резистентностью к цитостатикам связаны мутации проапоптотического белка p53, которые являются наиболее часто определяемыми мутациями среди широкого спектра опухолей [33].

В течение последних лет разработаны и продолжают изучаться препараты, блокирующие анти-апоптотические белки семейства Bcl-2 и IAP, а также индукторы апоптоза, направленные на преодоление данного механизма резистентности [3, 34]. Однако, у этого подхода существует ограничение, связанное с тем, что и нормальные клетки организма могут страдать от активации апоптотических каскадов, и ведется поиск путей избирательного воздействия на опухолевые клетки.

Аутофагия

Аутофагия представляет собой процесс лизосомальной деградации клеточных органелл и белков с целью поддержания биосинтеза в клетке и сохранения жизнеспособности в условиях метаболического стресса, например, при депривации нутриентов. Роль аутофагии в биологии опухолей неоднозначна, так как этот механизм может выступать как в подавлении канцерогенеза при инициации опухоли, так и, наоборот, способствовать выживанию опухолевых клеток в условиях метаболического стресса, вызванного противоопухолевыми препаратами [35]. Показано, что ингибиторы аутофагии, такие как хлорохин и гидроксид хлорохина, способны усиливать противоопухолевый эффект ряда цитостатиков [36]. Разрабатываются и другие специфические ингибиторы аутофагии для противоопухолевой терапии.

Активация сигнальных каскадов выживания

Множество исследований показали, что активация некоторых сигнальных каскадов в опухолевой клетке может определять резистентность ее к химиотерапии. Так, например, устойчивость к цитостатикам наблюдалась при активации сигнального пути рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), а блокирование этого каскада восстанавливало чувствительность опухоли к химиотерапии [37]. Более того, комбинации антител, блокирующих рецептор эпидермального фактора роста, с химиотерапией показали свою эффективность в клинических исследованиях и в настоящее время широко используются в лечении колоректального рака, опухолей головы и шеи.

Показано, что активация EGFR и других сигнальных каскадов в ответ на воздействие цитостатиков происходит, в частности, за счет ферментов ADAM – семейства мембранных металлопротеиназ, активирующих различные лиганды рецепторных тирозинкиназ [38]. ADAM, в связи с этим, является потенциально перспективной мишенью для разработки специфических ингибиторов для применения в комбинации с химиотерапией [39].

Эпителиально-мезенхимальная трансформация и стволовые опухолевые клетки

Известно, что эпителиальные клетки способны приобретать мезенхимальный фенотип, в процессе чего они теряют поляризацию, плотные межклеточные контакты, приобретают фибробластоподобную форму, а также повышенную подвижность и способность к инвазии. Эта трансформация происходит под управление ряда сигнальных каскадов, таких как Wnt/ β -катенин, Notch, Hedgehog и NF κ B, активируемых сигнальными молекулами в микроокружении, например, трансформирующим фактором роста β (TGF- β), фактором некроза опухоли α (TNF α) и другими [2]. Трансформированные таким образом клетки приобретают резистентность к противоопухолевой терапии, причем не только к цитостатикам, но и к таргетной и гормонотерапии. Объяснением этому феномену, по всей видимости служит факт, что претерпевшие трансформацию клетки приобретают свойства стволовых опухолевых клеток. Трудно судить, насколько понятия эпителиально-мезенхимальной трансформации и стволовых опухолевых клеток идентичны, однако, наблюдается существенное перекрытие многих молекулярных регуляторных механизмов и генетических программ, задействованных в формировании двух этих феноменов опухолевой биологии [40]. Само понятие стволовых опухолевых клеток базируется на наблюдении, что в опухоли существует пул клеток, способных дать начало новой опухоли при перевивке, обладают свойством самообновления и способны дифференцироваться во все типы клеток, присутствовавшие в первичной опухоли. Стволовые опухолевые клетки устойчивы к стрессорным воздействиям, вызванным противоопухолевыми препаратами и другими факторами микроокружения, в том числе, за счет высокой экспрессии мембранных помп, активно удаляющих ксенобиотики из цитоплазмы, могут длительное время находиться в покоящемся состоянии, что также делает их малочувствительными к цитостатикам, толерантны к иммунному надзору. Именно присутствием стволовых клеток опухоли во многих случаях объясняется невозможность излечения опухолей лекарственной терапией [41].

В настоящее время направленное воздействие на сигнальные каскады, управляющие эпителиально-мезенхимальной трансформацией и поддержанием стволовых свойств опухолевых клеток активно изучается [40].

Микроокружение опухоли

В последнее время все больше внимания уделяется концепции опухоли как экосистемы, включающей не только сами опухолевые клетки, но и микроокружение, а именно внеклеточный матрикс, фибробласты,

иммунные клетки и микрососуды. Как оказалось, движущей силой развития резистентности опухоли к химиотерапии могут быть и компоненты микроокружения. Так, например, интегрины, молекулы на поверхности клеток, связывающие их с внеклеточным матриксом, при взаимодействии с последним активируют сигнальные каскады mTOR, NF κ B, AKT, STAT3 в клетках, способствующие выживанию опухоли, и высокая экспрессия интегринов связана с резистентностью к цитостатикам [42].

Большое внимание при изучении механизмов резистентности уделяется опухоли-ассоциированным фибробластам, которые, являясь нормальными клетками, трансформируются под влиянием цитокинов в микроокружении опухоли. Показано, что помимо формирования межклеточного матрикса, эти клетки также обмениваются различными сигналами с клетками опухоли, в том числе при помощи экзосомального транспорта и выделения цитокинов, и это взаимодействие потенцирует устойчивость опухоли к цитостатикам. Доказательством этому являются работы, показывающие что блокирование опухоли-ассоциированных фибробластов приводит к реверсии химиорезистентности, и, наоборот, перенос среды из культуры таких фибробластов в культуру опухолевых клеток делает последние резистентными к цитостатикам [43, 44].

Также особый интерес представляет измененный метаболизм в опухолевой ткани, отличный от нормальных. Так большинство опухолей находятся в гипоксическом состоянии, часто отмечается переключение энергетического метаболизма на аэробный гликолиз, известное как эффект Варбурга, что в результате создает высокие концентрации лактата в микроокружении и локальный ацидоз. Причем, показана связь этих метаболических изменений с устойчивостью опухолей к цитостатикам, что дает основание для изучения различных подходов к коррекции метаболизма или химической модификации микроокружения с целью преодоления резистентности [45]. В качестве примера успеха таких подходов можно привести исследование, показавшее что добавление гидрокарбоната натрия при проведении химиоэмболизации опухолей печени с целью локальной коррекции ацидоза в опухоли позволило повысить частоту объективных ответов опухолей [46].

Если взглянуть на описанные факты, приобретение устойчивости опухоли к противоопухолевым препаратам в целом и к химиотерапии в частности не является специфической приобретенной способностью опухоли, а механизмы резистентности в основе своей имеют молекулярные инструменты, которыми и здоровые клетки организма пользуются для приспособления к меняющимся условиям. В то же время, логично, что как сами цитостатики должны действовать избирательно на опухолевые клетки, используя специфические уязвимости последних, так

и изучаемые подходы к борьбе с резистентностью к химиотерапии достигнут успеха только в случае воздействия на механизмы, количественно или качественно отличающиеся в опухоли по сравнению с здоровыми тканями, в противном случае параллельно с повышением эффективности лечения будет нарастать и токсичность, что лишь сместит терапевтическое окно для химиопрепаратов, но не повысит шанс уничтожения опухоли.

Потенциальные пути преодоления резистентности помимо манипуляций над описанными выше механизмами также включают индивидуальный подбор препаратов на основании предиктивных молекулярных маркеров, который позволил бы выбирать наиболее эффективные препараты для каждого пациента и избегать назначения бесполезного лечения, которое несмотря на отсутствие эффекта может способствовать углублению поливалентной резистентности опухоли. Однако, ввиду гетерогенности опухолей, комплексности механизмов резистентности, а также сложности стандартизации оценки маркеров и ре-

троспективного характера данных, этот подход пока принес лишь отдельные небольшие успехи.

Еще один путь, открывающий новые перспективы развития химиотерапии – разработка средств доставки цитостатиков избирательно в опухолевые клетки, позволяющих создать повышенную концентрацию препарата в опухоли, при этом не превысив толерантного уровня препарата в здоровых тканях. Так, зачастую прорывные результаты в лечении опухолей достигаются при изучении конъюгатов антител с цитостатиками [47].

Итак, накопление знаний о молекулярных основах резистентности опухолей к химиотерапии открывает новые потенциальные возможности для повышения эффективности лечения. Однако, помимо описанных отдельных механизмов, концептуальное значение имеет гетерогенность опухоли и ее способность к эволюции в изменяющихся условиях, которые, вероятно, являются принципиальной преградой на пути к излечению опухолей [8]. Этой проблеме посвящена отдельная лекция.

Список литературы

1. Marquart J., Chen E.Y., Prasad V. Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Benefit From Genome-Driven Oncology // *JAMA Oncol.* – 2018. – Т. 4, № 8. – С. 1093–1098.
2. Vaidya F.U., Sufiyan Chbipa A., Mishra V., Gupta V.K., Rawat S.G., Kumar A., Patbak C. Molecular and cellular paradigms of multidrug resistance in cancer // *Cancer Rep (Hoboken).* – 2020.10.1002/cnr2.1291. – С. e1291.
3. Holohan C., Van Schaeybroeck S., Longley D.B., Johnston P.G. Cancer drug resistance: an evolving paradigm // *Nat Rev Cancer.* – 2013. – Т. 13, № 10. – С. 714–26.
4. Debatin K.M., Kramer P.H. Death receptors in chemotherapy and cancer // *Oncogene.* – 2004. – Т. 23, № 16. – С. 2950–66.
5. Maier S., Dablstroem C., Haefliger C., Plum A., Piepenbrock C. Identifying DNA methylation biomarkers of cancer drug response // *Am J Pharmacogenomics.* – 2005. – Т. 5, № 4. – С. 223–32.
6. Taylor S.T., Hickman J.A., Dive C. Epigenetic determinants of resistance to etoposide regulation of Bcl-X(L) and Bax by tumor microenvironmental factors // *J Natl Cancer Inst.* – 2000. – Т. 92, № 1. – С. 18–23.
7. Valent P., Bonnet D., De Maria R., Lapidot T., Copland M., Melo J.V., Chomienne C., Ishikawa F., Schuringa J.J., Stassi G., Huntly B., Herrmann H., Soulier J., Roesch A., Schuurhuis G.J., Wobrer S., Arock M., Zuber J., Cerny-Reiterer S., Johnsen H.E., Andreeff M., Eaves C. Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details // *Nat Rev Cancer.* – 2012. – Т. 12, № 11. – С. 767–75.
8. Zahir N., Sun R., Gallahan D., Gatenby R.A., Curtis C. Characterizing the ecological and evolutionary dynamics of cancer // *Nat Genet.* – 2020. – Т. 52, № 8. – С. 759–767.
9. Gottesman M.M., Fojo T., Bates S.E. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters // *Nat Rev Cancer.* – 2002. – Т. 2, № 1. – С. 48–58.
10. Choi C.H. ABC transporters as multidrug resistance mechanisms and the development of chemosensitizers for their reversal // *Cancer Cell Int.* – 2005. – Т. 5. – С. 30.
11. Thomas H., Coley H.M. Overcoming multidrug resistance in cancer: an update on the clinical strategy of inhibiting p-glycoprotein // *Cancer Control.* – 2003. – Т. 10, № 2. – С. 159–65.
12. Triller N., Korosec P., Kern I., Kosnik M., Debelyak A. Multidrug resistance in small cell lung cancer: expression of P-glycoprotein, multidrug resistance protein 1 and lung resistance protein in chemo-naïve patients and in relapsed disease // *Lung Cancer.* – 2006. – Т. 54, № 2. – С. 235–40.
13. Robey R.W., Shukla S., Steadman K., Obrzut T., Finley E.M., Ambudkar S.V., Bates S.E. Inhibition of ABCG2-mediated transport by protein kinase inhibitors with a bisindolylmaleimide or indolocarbazole structure // *Mol Cancer Ther.* – 2007. – Т. 6, № 6. – С. 1877–85.
14. Zalberg J., Hu X.F., Slater A., Parisot J., El-Osta S., Kantbaridis P., Chou S.T., Parkin J.D. MRP1 not MDR1 gene expression is the predominant mechanism of acquired multidrug resistance in two prostate carcinoma cell lines // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2000. – Т. 3, № 2. – С. 66–75.

15. *Sbervington A., Lu C.* Expression of multidrug resistance genes in normal and cancer stem cells // *Cancer Invest.* – 2008. – Т. 26, № 5. – С. 535–42.
16. *Pusztai L., Wagner P., Ibrahim N., Rivera E., Theriault R., Booser D., Symmans F.W., Wong F., Blumenschein G., Fleming D.R., Rouzier R., Boniface G., Hortobagyi G.N.* Phase II study of tariquidar, a selective P-glycoprotein inhibitor, in patients with chemotherapy-resistant, advanced breast carcinoma // *Cancer.* – 2005. – Т. 104, № 4. – С. 682–91.
17. *Ruff P., Vorobiof D.A., Jordaan J.P., Demetriou G.S., Moodley S.D., Nosworthy A.L., Werner I.D., Raats J., Burgess L.J.* A randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2 study of docetaxel compared to docetaxel plus zosuquidar (LY335979) in women with metastatic or locally recurrent breast cancer who have received one prior chemotherapy regimen // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2009. – Т. 64, № 4. – С. 763–8.
18. *Longley D.B., Harkin D.P., Johnston P.G.* 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies // *Nat Rev Cancer.* – 2003. – Т. 3, № 5. – С. 330–8.
19. *Kosuri K.V., Wu X., Wang L., Villalona-Calero M.A., Otterson G.A.* An epigenetic mechanism for capecitabine resistance in mesothelioma // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2010. – Т. 391, № 3. – С. 1465–70.
20. *van Kuilenburg A.B.* Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil // *Eur J Cancer.* – 2004. – Т. 40, № 7. – С. 939–50.
21. *Meijer C., Mulder N.H., Timmer-Bosscha H., Sluiter W.J., Meersma G.J., de Vries E.G.* Relationship of cellular glutathione to the cytotoxicity and resistance of seven platinum compounds // *Cancer Res.* – 1992. – Т. 52, № 24. – С. 6885–9.
22. *Popat S., Matakidou A., Houlston R.S.* Thymidylate synthase expression and prognosis in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis // *J Clin Oncol.* – 2004. – Т. 22, № 3. – С. 529–36.
23. *Kellner U., Sebested M., Jensen P.B., Gieseler F., Rudolph P.* Culprit and victim -- DNA topoisomerase II // *Lancet Oncol.* – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 235–43.
24. *Burgess D.J., Doles J., Zender L., Xue W., Ma B., McCombie W.R., Hannon G. J., Lowe S.W., Hemann M.T.* Topoisomerase levels determine chemotherapy response in vitro and in vivo // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2008. – Т. 105, № 26. – С. 9053–8.
25. *Gennari A., Sormani M.P., Pronzato P., Puntoni M., Colozza M., Pfeffer U., Bruzzi P.* HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials // *J Natl Cancer Inst.* – 2008. – Т. 100, № 1. – С. 14–20.
26. *O'Malley F.P., Chia S., Tu D., Shepherd L.E., Levine M.N., Huntsman D., Bramwell V.H., Andrulis I.L., Pritchard K.I.* Topoisomerase II alpha protein and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy with CEF compared to CMF in the NCIC CTG randomized MA.5 adjuvant trial // *Breast Cancer Res Treat.* – 2011. – Т. 128, № 2. – С. 401–9.
27. *Makovec T.* Cisplatin and beyond: molecular mechanisms of action and drug resistance development in cancer chemotherapy // *Radiol Oncol.* – 2019. – Т. 53, № 2. – С. 148–158.
28. *Duan M., Ulibarri J., Liu K. J., Mao P.* Role of Nucleotide Excision Repair in Cisplatin Resistance // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Т. 21, № 23.
29. *Tsibulak I., Wieser V., Degasper C., Shivalingaiah G., Wenzel S., Sprung S., Lax S.F., Marth C., Fiegl H., Zeimet A.G.* BRCA1 and BRCA2 mRNA-expression prove to be of clinical impact in ovarian cancer // *Br J Cancer.* – 2018. – Т. 119, № 6. – С. 683–692.
30. *Afghabi A., Timms K.M., Vinayak S., Jensen K.C., Kurian A.W., Carlson R.W., Chang P.J., Schackmann E., Hartman A.R., Ford J.M., Telli M.L.* Tumor BRCA1 Reversion Mutation Arising during Neoadjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer Is Associated with Therapy Resistance // *Clin Cancer Res.* – 2017. – Т. 23, № 13. – С. 3365–3370.
31. *Olasz J., Mandoky L., Geczi L., Bodrogi I., Csuka O., Bak M.* Influence of hMLH1 methylation, mismatch repair deficiency and microsatellite instability on chemoresistance of testicular germ-cell tumors // *Anticancer Res.* – 2005. – Т. 25, № 6B. – С. 4319–24.
32. *Maji S., Panda S., Samal S.K., Shriwas O., Rath R., Pellecchia M., Emdad L., Das S.K., Fisher P.B., Dash R.* Bcl-2 Antiapoptotic Family Proteins and Chemoresistance in Cancer // *Adv Cancer Res.* – 2018. – Т. 137. – С. 37–75.
33. *Zhou X., Hao Q., Lu H.* Mutant p53 in cancer therapy-the barrier or the path // *J Mol Cell Biol.* – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 293–305.
34. *Carneiro B.A., El-Deiry W.S.* Targeting apoptosis in cancer therapy // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2020. – Т. 17, № 7. – С. 395–417.
35. *Li Y.J., Lei Y.H., Yao N., Wang C.R., Hu N., Ye W.C., Zhang D.M., Chen Z.S.* Autophagy and multidrug resistance in cancer // *Chin J Cancer.* – 2017. – Т. 36, № 1. – С. 52.
36. *Onorati A.V., Dyczynski M., Ojba R., Amaravadi R.K.* Targeting autophagy in cancer // *Cancer.* – 2018. – Т. 124, № 16. – С. 3307–3318.
37. *Sumitomo M., Asano T., Asakuma J., Asano T., Horiguchi A., Hayakawa M.* ZD1839 modulates paclitaxel response in renal cancer by blocking paclitaxel-induced activation of the epidermal growth factor receptor-extracellular signal-regulated kinase pathway // *Clin Cancer Res.* – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 794–801.
38. *Kyula J.N., Van Schaeybroeck S., Doherty J., Fenning C.S., Longley D.B., Johnston P.G.* Chemotherapy-induced activation of ADAM-17: a novel mechanism of drug resistance in colorectal cancer // *Clin Cancer Res.* – 2010. – Т. 16, № 13. – С. 3378–89.

39. Lu H.Y., Zu Y.X., Jiang X.W., Sun X.T., Liu T.Y., Li R.L., Wu Q., Zhang Y.S., Zhao Q.C. Novel ADAM-17 inhibitor ZLDI-8 inhibits the proliferation and metastasis of chemo-resistant non-small-cell lung cancer by reversing Notch and epithelial mesenchymal transition in vitro and in vivo // *Pharmacol Res.* – 2019. – T. 148. – C. 104406.
40. Gooding A.J., Schiemann W.P. Epithelial-Mesenchymal Transition Programs and Cancer Stem Cell Phenotypes: Mediators of Breast Cancer Therapy Resistance // *Mol Cancer Res.* – 2020. – T. 18, № 9. – C. 1257–1270.
41. Steinbichler T.B., Dudas J., Skvortsov S., Ganswindt U., Riebelmann H., Skvortsova, II. Therapy resistance mediated by cancer stem cells // *Semin Cancer Biol.* – 2018. – T. 53. – C. 156–167.
42. Qu Y., Dou B., Tan H., Feng Y., Wang N., Wang D. Tumor microenvironment-driven non-cell-autonomous resistance to antineoplastic treatment // *Mol Cancer.* – 2019. – T. 18, № 1. – C. 69.
43. Ma Y., Wang Y., Xu Z., Wang Y., Fallon J.K., Liu F. Extreme low dose of 5-fluorouracil reverses MDR in cancer by sensitizing cancer associated fibroblasts and down-regulating P-gp // *PLoS One.* – 2017. – T. 12, № 6. – C. e0180023.
44. Amornsupak K., Insawang T., Thuwajit P., P O.C., Eccles S.A., Thuwajit C. Cancer-associated fibroblasts induce high mobility group box 1 and contribute to resistance to doxorubicin in breast cancer cells // *BMC Cancer.* – 2014. – T. 14. – C. 955.
45. Mayer A., Vaupel P. Hypoxia, lactate accumulation, and acidosis: siblings or accomplices driving tumor progression and resistance to therapy? // *Adv Exp Med Biol.* – 2013. – T. 789. – C. 203–209.
46. Chao M., Wu H., Jin K., Li B., Wu J., Zhang G., Yang G., Hu X.A nonrandomized cohort and a randomized study of local control of large hepatocarcinoma by targeting intratumoral lactic acidosis // *Elife.* – 2016. – T. 5.
47. Indini A., Rijavec E., Grossi F. Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors // *Int J Mol Sci.* – 2021. – T. 22, № 9.

References

- Marquart J., Chen E.Y., Prasad V. Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Benefit From Genome-Driven Oncology. *JAMA oncology.* 2018; 4(8): 1093-8. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1660.
- Vaidya F.U., Sufiyan Chbipa A., Mishra V., Gupta V.K., Rawat S.G., Kumar A., et al. Molecular and cellular paradigms of multidrug resistance in cancer. *Cancer reports.* 2020; e1291. doi: 10.1002/cnr.21291.
- Holohan C., Van Schaeybroeck S., Longley D.B., Johnston P.G. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nature reviews Cancer.* 2013; 13(10): 714-26. doi: 10.1038/nrc3599.
- Debatin K.M., Kramer P.H. Death receptors in chemotherapy and cancer. *Oncogene.* 2004; 23(16): 2950-66. doi: 10.1038/sj.onc.1207558.
- Maier S., Dahlstroem C., Haefliger C., Plum A., Piepenbrock C. Identifying DNA methylation biomarkers of cancer drug response. *American journal of pharmacogenomics : genomics-related research in drug development and clinical practice.* 2005; 5(4): 223-32. doi: 10.2165/00129785-200505040-00003.
- Taylor S.T., Hickman J.A., Dive C. Epigenetic determinants of resistance to etoposide regulation of Bcl-X(L) and Bax by tumor microenvironmental factors. *Journal of the National Cancer Institute.* 2000; 92(1): 18-23. doi: 10.1093/jnci/92.1.18.
- Valent P., Bonnet D., De Maria R., Lapidot T., Copland M., Melo J.V., et al. Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details. *Nature reviews Cancer.* 2012; 12(11): 767-75. doi: 10.1038/nrc3368.
- Zabir N., Sun R., Gallahan D., Gatenby R.A., Curtis C. Characterizing the ecological and evolutionary dynamics of cancer. *Nature genetics.* 2020; 52(8): 759-67. doi: 10.1038/s41588-020-0668-4.
- Gottesman M.M., Fojo T., Bates S.E. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nature reviews Cancer.* 2002; 2(1): 48-58. doi: 10.1038/nrc706.
- Choi C.H. ABC transporters as multidrug resistance mechanisms and the development of chemosensitizers for their reversal. *Cancer cell international.* 2005; 5: 30. doi: 10.1186/1475-2867-5-30.
- Thomas H., Coley H.M. Overcoming multidrug resistance in cancer: an update on the clinical strategy of inhibiting p-glycoprotein. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center.* 2003; 10(2): 159-65. doi: 10.1177/107327480301000207.
- Triller N., Korosec P., Kern I., Kosnik M., Debeltjak A. Multidrug resistance in small cell lung cancer: expression of P-glycoprotein, multidrug resistance protein 1 and lung resistance protein in chemo-naive patients and in relapsed disease. *Lung cancer.* 2006; 54(2): 235-40. doi: 10.1016/j.lungcan.2006.06.019.
- Robey R.W., Shukla S., Steadman K., Obrzut T., Finley E.M., Ambudkar S.V., et al. Inhibition of ABCG2-mediated transport by protein kinase inhibitors with a bisindolylmaleimide or indolocarbazole structure. *Molecular cancer therapeutics.* 2007; 6(6): 1877-85. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0811.
- Zalberg J., Hu X.F., Slater A., Parisot J., El-Osta S., Kantaridis P., et al. MRP1 not MDR1 gene expression is the predominant mechanism of acquired multidrug resistance in two prostate carcinoma cell lines. *Prostate cancer and prostatic diseases.* 2000; 3(2): 66-75. doi: 10.1038/sj.pcan.4500394.
- Sbervington A., Lu C. Expression of multidrug resistance genes in normal and cancer stem cells. *Cancer investigation.* 2008; 26(5): 535-42. doi: 10.1080/07357900801904140.
- Pusztai L., Wagner P., Ibrahim N., Rivera E., Theriault R., Booser D., et al. Phase II study of tariquidar, a selective P-glycoprotein inhibitor, in patients with chemotherapy-resistant, advanced breast carcinoma. *Cancer.* 2005; 104(4): 682-91. doi: 10.1002/cncr.21227.

17. Ruff P., Vorobiof D.A., Jordaan J.P., Demetriou G.S., Moodley S.D., Nosworthy A.L., et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2 study of docetaxel compared to docetaxel plus zosuquidar (LY335979) in women with metastatic or locally recurrent breast cancer who have received one prior chemotherapy regimen. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2009; 64(4): 763-8. doi: 10.1007/s00280-009-0925-9.
18. Longley D.B., Harkin D.P., Johnston P.G. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature reviews Cancer*. 2003; 3(5): 330-8. doi: 10.1038/nrc1074.
19. Kosuri K.V., Wu X., Wang L., Villalona-Calero M.A., Otterson G.A. An epigenetic mechanism for capecitabine resistance in mesothelioma. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010; 391(3): 1465-70. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.12.095.
20. van Kuilenburg A.B. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *European journal of cancer*. 2004; 40(7): 939-50. doi: 10.1016/j.ejca.2003.12.004.
21. Meijer C., Mulder N.H., Timmer-Bosscha H., Sluiter W.J., Meersma G.J., de Vries E.G. Relationship of cellular glutathione to the cytotoxicity and resistance of seven platinum compounds. *Cancer research*. 1992; 52(24): 6885-9. U.
22. Popat S., Matakidou A., Houlston R.S. Thymidylate synthase expression and prognosis in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004; 22(3): 529-36. doi: 10.1200/JCO.2004.05.064.
23. Kellner U., Sebested M., Jensen P.B., Gieseler F., Rudolph P. Culprit and victim -- DNA topoisomerase II. *The Lancet Oncology*. 2002; 3(4): 235-43. doi: 10.1016/s1470-2045(02)00715-5.
24. Burgess D.J., Doles J., Zender L., Xue W., Ma B., McCombie W.R., et al. Topoisomerase levels determine chemotherapy response in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008; 105(26): 9053-8. doi: 10.1073/pnas.0803513105.
25. Gennari A., Sormani M.P., Pronzato P., Puntoni M., Colozza M., Pfeiffer U., et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008; 100(1): 14-20. doi: 10.1093/jnci/djm252.
26. O'Malley F.P., Chia S., Tu D., Shepherd L.E., Levine M.N., Huntsman D., et al. Topoisomerase II alpha protein and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy with CEF compared to CMF in the NCIC CTG randomized MA.5 adjuvant trial. *Breast cancer research and treatment*. 2011; 128(2): 401-9. doi: 10.1007/s10549-011-1511-5.
27. Makovec T. Cisplatin and beyond: molecular mechanisms of action and drug resistance development in cancer chemotherapy. *Radiology and oncology*. 2019; 53(2): 148-58. doi: 10.2478/raon-2019-0018.
28. Duan M., Ulibarri J., Liu K.J., Mao P. Role of Nucleotide Excision Repair in Cisplatin Resistance. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(23): doi: 10.3390/ijms21239248.
29. Tsioulakou I., Wieser V., Degasper C., Shivalingaiyah G., Wenzel S., Sprung S., et al. BRCA1 and BRCA2 mRNA-expression prove to be of clinical impact in ovarian cancer. *British journal of cancer*. 2018; 119(6): 683-92. doi: 10.1038/s41416-018-0217-4.
30. Afghabi A., Timms K.M., Vinayak S., Jensen K.C., Kurian A.W., Carlson R.W., et al. Tumor BRCA1 Reversion Mutation Arising during Neoadjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer Is Associated with Therapy Resistance. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017; 23(13): 3365-70. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2174.
31. Olszaj J., Mandokly L., Geczli L., Bodrogi I., Csuka O., Bak M. Influence of hMLH1 methylation, mismatch repair deficiency and microsatellite instability on chemoresistance of testicular germ-cell tumors. *Anticancer research*. 2005; 25(6B):4319-24. U.
32. Maji S., Panda S., Samal S.K., Shriwas O., Rath R., Pellecchia M., et al. Bcl-2 Antiapoptotic Family Proteins and Chemoresistance in Cancer. *Advances in cancer research*. 2018; 137: 37-75. doi: 10.1016/bs.acr.2017.11.001.
33. Zhou X., Hao Q., Lu H. Mutant p53 in cancer therapy-the barrier or the path. *Journal of molecular cell biology*. 2019; 11(4): 293-305. doi: 10.1093/jmcb/mjy072.
34. Carneiro B.A., El-Deiry W.S. Targeting apoptosis in cancer therapy. *Nature reviews Clinical oncology*. 2020; 17(7): 395-417. doi: 10.1038/s41571-020-0341-y.
35. Li Y.J., Lei Y.H., Yao N., Wang C.R., Hu N., Ye W.C., et al. Autophagy and multidrug resistance in cancer. *Chinese journal of cancer*. 2017; 36(1): 52. doi: 10.1186/s40880-017-0219-2.
36. Onorati A.V., Dyczynski M., Ojba R., Amaravadi R.K. Targeting autophagy in cancer. *Cancer*. 2018; 124(16): 3307-18. doi: 10.1002/cncr.31335.
37. Sumitomo M., Asano T., Asakuma J., Asano T., Horiguchi A., Hayakawa M. ZD1839 modulates paclitaxel response in renal cancer by blocking paclitaxel-induced activation of the epidermal growth factor receptor-extracellular signal-regulated kinase pathway. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2004; 10(2): 794-801. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-0948-03.
38. Kyula J.N., Van Schaeybroeck S., Doberty J., Fenning C.S., Longley D.B., Johnston P.G. Chemotherapy-induced activation of ADAM-17: a novel mechanism of drug resistance in colorectal cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010; 16(13): 3378-89. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0014.
39. Lu H.Y., Zu Y.X., Jiang X.W., Sun X.T., Liu T.Y., Li R.L., et al. Novel ADAM-17 inhibitor ZLDI-8 inhibits the proliferation and metastasis of chemo-resistant non-small-cell lung cancer by reversing Notch and epithelial mesenchymal transition in vitro and in vivo. *Pharmacological research*. 2019; 148: 104406. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104406.

40. Gooding A.J., Schiemann W.P. Epithelial-Mesenchymal Transition Programs and Cancer Stem Cell Phenotypes: Mediators of Breast Cancer Therapy Resistance. *Molecular cancer research : MCR*. 2020; 18(9): 1257-70. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-20-0067.
41. Steinbichler T.B., Dudas J., Skvortsov S., Ganswindt U., Riechelmann H., Skvortsova, I.I. Therapy resistance mediated by cancer stem cells. *Seminars in cancer biology*. 2018; 53: 156-67. doi: 10.1016/j.semcancer.2018.11.006.
42. Qu Y., Dou B., Tan H., Feng Y., Wang N., Wang D. Tumor microenvironment-driven non-cell-autonomous resistance to antineoplastic treatment. *Molecular cancer*. 2019; 18(1): 69. doi: 10.1186/s12943-019-0992-4.
43. Ma Y., Wang Y., Xu Z., Wang Y., Fallon J.K., Liu F. Extreme low dose of 5-fluorouracil reverses MDR in cancer by sensitizing cancer associated fibroblasts and down-regulating P-gp. *PloS one*. 2017; 12(6): e0180023. doi: 10.1371/journal.pone.0180023.
44. Amornsupak K., Insawang T., Thuwajit P., P O.C., Eccles S.A., Thuwajit C. Cancer-associated fibroblasts induce high mobility group box 1 and contribute to resistance to doxorubicin in breast cancer cells. *BMC cancer*. 2014; 14: 955. doi: 10.1186/1471-2407-14-955.
45. Mayer A., Vaupel P. Hypoxia, lactate accumulation, and acidosis: siblings or accomplices driving tumor progression and resistance to therapy? *Advances in experimental medicine and biology*. 2013; 789: 203-9. doi: 10.1007/978-1-4614-7411-1_28.
46. Chao M., Wu H., Jin K., Li B., Wu J., Zhang G., et al. A nonrandomized cohort and a randomized study of local control of large hepatocarcinoma by targeting intratumoral lactic acidosis. *eLife*. 2016; 5. doi: 10.7554/eLife.15691.
47. Indini A., Rijavec E., Grossi F. Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22(9). doi: 10.3390/ijms22094774.