
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616–006.04: 615.849

ТЕТЯНА СТАНІСЛАВІВНА БАКАЙ, ЛІДІЯ ВОЛОДИМИРІВНА ГРЕБІНИК
ВІРА ВАСИЛІВНА КАРВАСАРСЬКА, НАТАЛІЯ АНДРІЇВНА МІТРЯЄВА
ВІКТОР ПЕТРОВИЧ СТАРЕНЬКИЙ

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

ВАСКУЛЯРНІ МІШЕНІ В РАДІОТЕРАПІЇ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

Одним із найважливіших промоторів ангіогенезу вважають фактор росту ендотелію судин (VEGF), що стимулює утворення, ріст і проникність судин. Радіаційно-індукована активація VEGF викликає ушкодження судин і веде до редукції цитотоксичності пухлини. Показано, що комбінація антиангіогенних агентів і радіотерапії посилює пухлинну цитотоксичність. Увагу зосереджено й на інших потенційних мішенях радіотерапії, а саме — інгібіторах VEGF, ейкозаноїдному, сфінголіпідному і керамідному шляхах.

Ключові слова: радіотерапія, фактор росту ендотелію судин, лізофосфоліпідні шляхи, керамідний сигнальний шлях.

Тривалий час протиракова терапія була спрямована, головним чином, на пригнічення росту пухлинних клітин і посилення імунної відповіді. Проте останнім часом стало очевидним — без формування нових судин ріст первинних і метастатичних пухлин неможливий. За результатами досліджень останнього десятиріччя доведено, що блокування ангіогенезу в малігнізованій тканині може бути досить ефективним для обмеження росту солідних пухлин [1]. Отже було розроблено новий клас протиракових препаратів — ангіостатиків, які гальмують проростання нових кровоносних судин і вважаються досить перспективними в боротьбі зі злоякісними пухлинами на будь-якій стадії їх розвинення. Зважаючи на участь певних класів ліпідів, в першу чергу — сфінголіпідів, в регулюванні росту пухлин, у тому числі і через ангіогенез, у статті наводяться дані стосовно участі сфінголіпідів в ангіогенезі пухлин і можливості їх використання в терапії.

Одним із найважливіших промоторів ангіогенезу в пухлинах визнано васкулярний ендотеліальний фактор росту (VEGF), який зв'язується зі специфічними рецепторами і стимулює формування кровоносних судин, їх ріст і проникність. Клінічні дослідження продемонстрували, що експресія тканинного VEGF корелює з несприятливим прогнозом і високою вірогідністю рецидивів. Рецептори VEGF, фактора росту

фібробластів (FGF) і тромбоцитарного фактора росту (PDGF) належать до тирозинкіназних рецепторів, що експресуються на поверхні ендотеліальних, стромальних і пухлинних клітин і відіграють важливу роль у пухлинному ангіогенезі [2–4]. Завдяки вивченню цих факторів та їх рецепторів створено антиангіогенні агенти, які діють на функції VEGF, FGF і PDGF.

Клінічні дослідження підтвердили ефективність комбінованої антиангіогенної і радіотерапії. У свою чергу, розвинення цього напрямку відкриває нові перспективи підвищення ефективності терапії пухлин [5–9].

Радіотерапія запускає експресію ангіогенних активаторів, до яких належать зазначені вище фактори росту [10–12]. Показано, що радіаційно-індукована активація VEGF сприяє послабленню пухлинного васкуляторного ушкодження і пригнічення цитотоксичності [13]. VEGF, що є паракринним проліферативним стимулом, також стимулює ріст мікропухлин, розташованих за межами поля радіаційного впливу [14]. Водночас радіація запускає фенотипічні зміни, які сприяють пухлинному ангіогенезу [15]. Останні спостереження демонструють, що комбінація радіотерапії з антиангіогенними агентами сприяє розв'язанню проблеми васкулярної радіорезистентності. Антиангіогенні агенти впливають на ендотеліальні клітини через супресію радіаційно-індукованого вивільнення проангіогенних факторів. Використання лише тільки радіації, так само, як і монотерапія антиангіогенними

© Т. С. Бакай, Л. В. Гребіник, В. В. Карвасарська,
Н. А. Мітряєва, В. П. Старенький, 2014

агентами, дає об'єктивну відповідь на рівні 10 % або менше з постійною втратою активності і ефективності [16–18]. Як пояснюють, це результат здатності пухлинних клітин активувати вторинні ангіогенні шляхи за умов інгібування первинного ангіогенного шляху [19]. При комбінованій дії ангіогенних агентів і радіації, навпаки, їх протипухлинний ефект набуває адитивного або синергічного характеру [20]. Цей феномен, відзначений в більшості доклінічних досліджень, доводить, що комбінація антиангіогенних агентів і радіації має потенціал посилення пухлинної цитотоксичності та запобігає виникненню віддалених метастазів.

Радіотерапія також активує ініціюючі фактори сигнальних шляхів виживання (до яких належать фосфоліпіди, ліпідні кінрази і фосфатази), і таким чином, збільшує життєздатність васкулярних ендотеліальних клітин. Потенційними мішенями радіаційної терапії, крім інгібіторів VEGF, також вважають ейкозаноїдні, сфінголіпідні і церамідні шляхи.

Основним стимулом активації ангіогенезу за фізіологічних та патологічних умов є дефіцит кисню [21, 22]. Відомо, що гіпоксія сприяє накопиченню HIF-факторів [23]. Ці фактори, потрапляючи в ядро клітини, зв'язуються з відповідною HIF-ділянкою і змінюють транскрипцію багатьох генів, зокрема VEGF [24]. Роль генів VEGF полягає в контролі формування кровоносних судин в пухлині. Численні докази, отримані на доклінічних моделях, демонструють, що вплив на VEGF і його сигнальний шлях в комбінації з радіацією може значно підсилювати пухлинну токсичність [15, 25–29]. Цікаво, що інгібування VEGF не збільшує фракцію гіпоксичних клітин у пухлині [25, 26], тоді як гіпоксичний фактор асоціюється з посиленням радіорезистентності і прогресуванням малігнізації в пухлинах голови, ший, шийки матки і саркомах [30]. Більше того, існують концепції, за якими комбінація антиангіогенних агентів і радіотерапії може викликати тимчасову нормалізацію судинної системи пухлини і збільшення оксигенації [31]. Антитіла до VEGF-рецепторів-2 здатні створювати такий період у часі, від якого залежить посилення радіаційно-індукованої пухлинної регресії [32]. Проте Lee і співавт. [25] з'ясували, що ця тимчасова оксигенація в результаті радіотерапії створює, головним чином, незрілі судини в пухлині і кисень-споживаючі клітини. Але незважаючи на це, комбінація двох терапевтичних підходів значно перевищує ефект використання будь-якого одного з них.

До VEGF-інгібіторів належать антитіла до VEGF та антитіла до тирозинкіназних рецепторів VEGF. Ці інгібітори, за умов комбінації з радіацією, проявляли в доклінічних випробуваннях обнадійливу протипухлинну ефективність. Три агенти цієї групи: бевацизумаб, сорафеніб та сунітиніб вже використовуються в клінічній практиці. На експериментальних моделях раку легені показано, що значна кількість інгібіторів рецепторів VEGF виявилась потенційними радіосенсибілізаторами. Одним з прикладів є препарат AZK 2171 з активністю стосовно VEGF-рецепторів і c-Kit [33]. AZD 2177 індукує синергічну затримку

пухлинного росту за умов введення його перед фракціонованою радіотерапією протягом 4–6 днів [32, 34, 35]. Використання препарату ZD 6474 (зактима, антитіла до EGFR і VEGFR) в експерименті на моделях раку легені викликало більш виражений протипухлинний ефект за умов введення через 30 хвилин після радіотерапії (36 ± 1 днів, $p < 0,01$ відносно радіації або конкурентної схеми) [36]. Найбільш перспективними вважають моноклональні антитіла до VEGF і низькомолекулярні інгібітори тирозинкінази, що блокують рецептори VEGF. Серед препаратів цих класів найбільш дослідженим є бевацизумаб (авестин) — гуманізовані моноклональні антитіла до VEGF; інгібітор тирозинкінази рецепторів VEGF — валатиніб, що блокує сигнальний шлях з мембранозв'язаних тирозинкіназних рецепторів; рибозими — ангіозим і неовастат. На сьогоднішній день отримані оптимістичні дані стосовно бевацизумабу: масштабні дослідження продемонстрували підвищення виживаності хворих на недрібноклітинний рак легені [36, 37]. Результати стосовно засобу оптимізації радіотерапії відрізняються в різних дослідженнях і залежать від властивостей маркерів, сумарної дози радіації, фракційної дози і тривалості лікування.

Наразі досліджено вплив препаратів SU6668 і SU11248 (сунітиніб) та радіації на інші VEGF-рецептори на експериментальних моделях. У випадку застосування SU6668 з конкурентною радіотерапією спостерігалася затримка пухлинного росту і виявлено інгібування фосфорилування та активації Akt на мішенях з легеневою карциномою Льюїса або гліобластомою (GL261) [38]. SU11248 (сунітиніб) є інгібітором множинних ангіогенних тирозинкіназних рецепторів, включаючи VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, c-Kit, PDGFR- α і PDGFR- β [39]. Сунітиніб за умов конкурентної радіотерапії ефективно запобігає росту пухлини і значно пролонгує локальний пухлинний контроль [40].

РТК 787/ZK 222584 (валатиніб), мішенню якого є тирозинкіназний домен VEGF-рецепторів, посилює пухлинну гіпоксію і радіорезистентність, якщо застосовується в режимі монотерапії, однак за умов використання конкурентної радіотерапії відзначається протипухлинним ефектом [41]. Пригнічення росту пухлин при комбінованому лікуванні асоціюється з максимальним рівнем апоптозу і мінімальним індексом клітинної проліферації в пухлині. Результати цього дослідження демонструють, що ризик гіпоксії, індукованої антиангіогенними агентами, існує, однак конкурентна радіотерапія його мінімізує, що виступає обґрунтуванням доцільності комбінованого застосування антиангіогенних агентів та іонізуючої радіації при терапії пухлин. У роботі Zips та співавт. [42] використовували різні комбіновані схеми застосування препарату РТК 787/ZK 222584 і радіації щодо плоскоклітинної карциноми людини, перещепленої мишам. Неoad'ювантне короткотермінове і одночасне введення не викликало пригнічення росту пухлини, тоді як тривалотермінове інгібування ангіогенезу після радіотерапії значно знижувало ризик локальних

рецидивів пухлинного росту. Виходячи з цих даних можна припустити, що рецидиви після опромінення залежать від VEGF-залежного ангиогенезу, тоді як пухлинні клітини, що вижили, зберігають свій клоногенний потенціал під час ад'ювантного лікування препаратом РТК 787/ZK 222584. Варто відзначити більшу чутливість опромінених судин до VEGF-інгібування, що підтверджується спостереженням зростання експресії VEGF-рецепторів-2 в опромінених ендотеліальних клітинах *in vitro* [43, 44].

В дослідженнях Kozin і співавт. [26] вивчали дію антитіл до VEGF-рецепторів-2 (препарат DC 101) і опромінення на пухлини людини. У випадку пухлинних моделей 54A і U87 комбіноване лікування викликало статистично вірогідне зниження дози, необхідної для локального пухлинного контролю. Слід зазначити, що дози радіації, при яких регресія пухлини складала 50 %, зменшувались на 41 % у випадку карциноми 54A і на 24 % — в U87-пухлинах. Препарат АЕЕ788, що є тирозинкіназним інгібітором як рецепторів епідермального фактора росту (EGFR), так і VEGF-рецепторів, поліпшував пухлинний контроль у комбінації з радіацією на клітинах раку простати, особливо в пухлинах з високою експресією EGFR [45]. Завдяки цим дослідженням з'ясовано нові потенційні стратегії оптимізації радіотерапії пухлин.

Перспективним напрямком досліджень стосовно підвищення ефективності радіотерапії пухлини вважають вивчення ейкозаноїдного та лізофосфоліпідного сигналіну, що беруть опосередковану участь в ангиогенезі пухлин. Ферменти суперсімейства фосфоліпази А₂(PLA₂) продукують арахідонову кислоту, що є попередником ейкозаноїдних метаболітів і лізофосфохолін (LPC). Встановлено, що PLA активується в опромінених ендотеліальних клітинах [46]. PLA₂ каталізує гідроліз гліцерофосфоліпідів з вивільненням арахідонової кислоти, яка, в свою чергу, метаболізується до простагландинів циклооксигеназним шляхом. Циклооксигеназа (COX) є ферментом, що обмежує перетворення арахідонової кислоти в простагландини. Існує дві ізоформи COX: COX-1 і COX-2. COX-1 експресується в більшості тканин, а COX-2 характерна для патологічних станів, таких як запалення і рак. Гіперекспресія COX-2 часто виявляється при раку легені, що може відігравати важливу роль в канцерогенезі [47]. Стимуляція COX-2 і його головного метаболіту — простагландину Е₂ (PGE₂) відбувається за умов ангиогенезу, пухлинного росту, інвазії, метастазування, резистентності до апоптозу і супресії пухлинного імунітету [48–50]. Цей процес також асоціюється з біологічно агресивною поведінкою пухлини, резистентністю до стандартного лікування раку з несприятливим прогнозом у пацієнтів із резекцією аденокарциноми легені на ранній стадії [49, 50]. Тобто COX-2 бере участь у пухлинному ангиогенезі через різні механізми, що включають підвищення експресії VEGF, генерацію простагландинів, стимулюючи таким чином міграцію ендотеліальних клітин та інгібування апоптозу клітин ендотелію [51, 52]. Інгібітори COX, такі, наприклад, як індометацин, підсилюють відповідь клітини

на радіацію *in vitro* [53, 54], а доклінічні дослідження продемонстрували, що введення COX-2-інгібіторів у комбінації з радіацією підвищує локальний контроль за пухлиною. Протипухлинні ефекти можна пояснити активацією радіаційно-індукованого апоптозу [55, 56], однак єдиної думки щодо цього питання поки що немає [57, 58]. Це також можуть бути механізми, що включають модуляцію пухлинної радіочутливості і пухлинного ангиогенезу [57].

Ще одне припущення полягає в тому, що інгібування COX-2 впливає на радіочутливість через пригнічення продукції простагландинів. Простагландини, як вважають, можуть відігравати цитозахисну роль при опроміненні [56], тому що блокування COX-2 демонструє зростання ефективності радіотерапії [51]. Проте Shin і співавт. [59] вважають, що посилення радіотоксичності при використанні інгібіторів COX-2 можна пояснити стимуляцією клітинного циклу, що ніяк не пов'язано з PGE₂. В цьому дослідженні показано, що додавання PGE₂ після введення целекоксибу — інгібітору COX-2, не викликає суттєвих радіаційно посилюючих ефектів в А-549 і COX-2 — трансфектних НСТ-116 клітинах. На їх думку, COX-2-інгібування може впливати на G₂-М-фази клітинного циклу. Це припущення ґрунтується на виявленій кореляції між гіперекспресією COX-2 і пролонгованим радіаційно-індукованим блокуванням G₂-М-фази циклу. Однак більшість отриманих експериментальних даних не підтверджують вищевказану гіпотезу, тому необхідні подальші дослідження специфічних механізмів, посилюючих радіаційну терапію COX-2-інгібіторами.

Цікаві результати отримано при тестуванні двох інгібіторів COX-2 — целекоксибу і SC-236. Целекоксиб за умов монотерапії викликав значне інгібування неоваскуляризації та пригнічував ріст пухлини і метастазування [60]. Виявлено кореляцію між рівнем експресії COX-2 та целекоксиб-індукованою радіаційною чутливістю [55]. Дослідники звернули увагу на той факт, що інгібіторний ефект целекоксибу на EGFR-опосередкований механізм радіорезистентності викликаний блокуванням радіаційно-стимульованого ядерного транспорту EGFR 290 [61]. SC-236 також індукував значну затримку росту пухлини у гризунів з FSA-саркомою після опромінення при оральному введенні [57, 62]. Посилення відповіді на радіацію асоціюється зі зниженням рівня PGE₂ і вираженим пригніченням неоангиогенезу. Ще більшого ефекту було досягнуто при комбінації радіації і SC-236 на моделі з перещепленою гліомою людини U251 [58].

Результати цих досліджень стали підґрунтям для клінічних випробувань COX-2-інгібіторів, як агентів ад'ювантної радіотерапії у пацієнтів з прогресуючим недрібноклітинним раком легені. Попередні результати досить обнадійливі, тому подальше з'ясування механізмів взаємодії COX-2 і радіації може привести до створення нових таргетних стратегій лікування раку легені.

Лізофосфоліпідні шляхи також відіграють важливу роль в реакції організму на радіотерапію.

Суперсімейство фосфоліпази А2 поділяють на 4 основних типи: цитозольний (сPLA₂), секреторний (sPLA₂), еритроцит-активуєчий фактор ацетилгидролази (PAF-AHs) і кальцій-незалежні цитозольні PLA₂ ферменти (iPLA₂) [63].

Активация з PLA₂ веде до посилення продукції лізофосфоліпідів, таких як LPC [64]. LPC функціонує як вторинний месенджер шляхів сигнальної трансдукції, що регулює васкулярну проліферацію, міграцію, експресію адгезивних молекул і запалення [64, 65]. LPC стимулює проліферацію ендотеліальних клітин шляхом трансактивації VEGFR-2 і активації Akt I ERK1/2 [66]. Іонізуюча радіація активує шляхи виживання у васкулярному ендотелії, включаючи P13K/Akt [67, 68] і MAPK-шляхи [68], регулюючи, таким чином, клітинну відповідь і радіочутливість. Yazlovitckaya і співавт. [46] ідентифікували молекулярну послідовність, причетну до активації сPLA₂ з наступним збільшенням продукції LPC, трансактивацією FLK-1 і фосфорилуванням Akt I ERK1/2 в опромінених васкулярних клітинах ендотелію, здійснюючи таким чином реалізацію радіаційно-індукованих сигнальних шляхів виживання. Ці дані демонструють, що сPLA₂-сигналінг опосередковує радіаційно-залежну відповідь, спрямовану на виживання васкулярних ендотеліальних клітин і бере участь у формуванні механізму радіорезистентності ендотелію.

Останні дослідження продемонстрували, що аутоаксин (ATX), відомий як фосфодіестераза-1α, опосередковує перетворення лізофосфатидилхоліну в лізофосфатидилову кислоту (LPA) і стимулює клітинну рухливість [69]. LPA діє на специфічні G-білок-зв'язуючі рецептори, стимулюючи проліферацію, міграцію і виживання малігнізованих клітин [70]. ATX також має вплив на пухлинну агресивність, метастази і ангиогенез та гіперекспресується при різних видах раку, в тому числі і раку легень [71]. Таким чином, ATX-LPA шлях також вважають мішенню протиракової і антиангіогенної терапії.

На сьогодні встановлена роль у стимулюванні або інгібуванні росту пухлин ще одного класу ліпідів — сфінголіпідів, особливо важливими з яких вважають церамід, сфінгозин і сфінгозин-1-фосфат (S1P) [72].

Найбільш вивченим шляхом мембранного сигналінгу є шлях, ініційований радіаційно-індукованою активацією ферментативного гідролізу мембранного сфінгомієліну сфінгомієліназами (SMase) з утворенням цераміду [73–75]. У дослідженнях *in vivo* та *in vitro* показано вирішальну роль активації кислоти сфінгомієлінази і швидку генерацію цераміду при радіаційно-індукованій загибелі ендотеліальних клітин [76]. Встановлено, що пухлинні клітини здатні скидати з поверхні мембранні ферменти, до складу яких входять гангліозиди (один з різновидів сфінголіпідів), і цей механізм, який називають «шедінгом», захищає пухлину від імунної системи хазяїна. У свою чергу шедінг необхідний для ангиогенезу і метастазування пухлин. Багатьма дослідженнями констатовано досить високий вміст гангліозидів у сироватці крові онкохворих [77]. Важлива роль у процесі ангиогенезу належить сфінголіпідів S1P, який вважають міжклітинним медіатором [78, 79]. Його дія полягає в стабілізації судин, що утворилися, і потребує обов'язкової участі S1P-рецепторів [80]. Доведено вплив гангліозидів на ангиогенез пухлини через регулювання експресії VEGF [81]. Показано, що додавання екзогенного гангліозиду GD3 в культуральне середовище стимулює продукцію VEGF у клітинах гліоми [82]. Таким чином, наведені факти свідчать про участь сфінголіпідів не тільки в регуляції клітинного росту і апоптозу, стимулюванні та інгібуванні пухлинного росту, а й в ангиогенезі.

Зважаючи на те, що S1P бере участь у промоції клітинного росту і виживання, ангиогенезу і міграції клітин, використання моноклональних антитіл з високою афінністю до S1P є дуже важливою ланкою в блокуванні ангиогенезу і міграції ендотеліальних клітин у відповідь на VEGF і FGF, що може розглядатися як один з підходів до терапії раку [78].

Створення нових препаратів як мішеней різних сфінголіпідних шляхів дозволить підвищити ефективність радіотерапії при різних онкопатологіях.

Таким чином, завдяки арсеналу сучасних методів наукових і клінічних досліджень розроблено концепцію таргетної антиангіогенної терапії в поєднанні з опроміненням, у межах якої пропонуються нові стратегії лікування онкологічних хворих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Folkman J. Angiogenesis // *Annu. Rev. Med.* — 2006. — Vol. 57. — P. 1–8.
2. Kono S.A. Adding to the mix: fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor receptor pathways as targets in non-small cell lung cancer / S.A. Kono, L.E. Heasley, R.C. Doebele // *Curr. Cancer Drug. Targets.* — 2012. — Feb., Vol. 12 (2). — P. 107–123.
3. Parente Lamelas I. Directed therapies in lung cancer: new hope / I. Parente Lamelas, J. Abal Arca, J.L. Firvida Perez // *Arch. Bronconeumol.* — 2012, Oct., Vol. 48 (10). — P. 367–371.
4. Subramanian J. Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer / J. Subramanian, D. Morgensztern, R. Govindan // *Clin. Lung Cancer.* — 2010. — Sep. 1. — Vol. 11 (5). — P. 311–319.
5. Dansin E. Antiangiogenic agents: current limits in thoracic oncology / E. Dansin, G. Lauridant, B. Chahine // *Bull. Cancer.* — 2012. — Nov., Vol. 99 (11). — P. 1083–1091.
6. Bevacizumab plus irinotecan in treatment patients with progressive recurrent malignant brain tumours / H.S. Poulsen et al. // *Acta Oncol.* — 2009. — Vol. 48 (1). — P. 52–58.
7. Efficacy, safety and patterns of response and recurrence in patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan // *J. Neurooncol.* — 2009. — Vol. 91 (3). — P. 329–336.
8. FGF-2 enhances intestinal stem cell survival and its expression is induced after radiation injury / C.W. Houchen, R.J. George, M.A. Sturmoski et al. // *Am. J. Physiol.* — 1999. — N 276. — P. G249–G258.

9. *Moldvay J.* Personalized therapy in non-small cell lung cancer: from diagnosis to therapy / J. Moldvay // *Orv. Hetil.* — 2012. — Vol. 10, N 153 (23). — P. 909–916.
10. *Expression*, prognostic and predictive impact of VEGF and bVGF in non-small cell lung cancer / F.S. Farhat, A. Tfayli, N. Fakhruddin et al. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2012. — Vol. 84 (2). — P. 149–160.
11. *Das M.* Targeting VEGF in lung cancer / M. Das, H. Wakelee // *Expert Opin Ther Targets.* — 2012. — Vol. 16 (4). — P. 395–406.
12. *Salgia R.* Prognostic significance of angiogenesis and angiogenic growth factors in non-small-cell lung cancer / R. Salgia // *Cancer.* — 2011. — Sep., Vol. 117 (17), N 1. — P. 3889–3899.
13. *Tumor* response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis / M. Carcia-Barros, F. Paris, C. Cordon-Cardo et al. // *Science.* — 2003. — N 300. — P. 1155–1159.
14. *Sublethal* irradiation induces vascular endothelial growth factor and promotes growth of hepatoma cells: implications for radiotherapy of hepatocellular carcinoma / Y.L. Chung, J.J. Jian, S.H. Cheng et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — N 12. — P. 2706–2715.
15. *Irradiation* induces angiogenesis through the up-regulation of the nitric oxide pathway: implications for tumor radiotherapy / P. Sonveaux, A. Brouet, X. Havaux et al. // *Cancer Res.* — 2003. — N 63. — P. 1012–1019.
16. *Endothelial* cell survival and apoptosis in the tumor vasculature / W. Liu, S.A. Ahmad, N. Reinmuth et al. // *Apoptosis.* — 2000. — N 5. — P. 323–328.
17. *Effect* of p53 status on tumor response to antiangiogenic therapy / J.L. Yu, J.W. Rak, B.L. Coomber et al. // *Science.* — 2002. — N 295. — P. 1526–1528.
18. *A randomized* trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer / J.C. Yang, L. Haworth, R.M. Sherry et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — N 349. — P. 427–434.
19. *Inhibition* of vascular endothelial growth factor (VEGF)-A causes a paradoxical increase in tumor blood flow and up-regulation of VEGF-D / B.A. Moffat, M. Chen, M.S. Kariaapper et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — N 12. — P. 1525–1532.
20. *Steel G.* Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity / G. Steel, M. Peckham // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1979. — N 5. — P. 85–91.
21. *Folkman J.* A new link in ovarian cancer angiogenesis: lysophosphatidic acid and vascular endothelial growth factor expression / J. Folkman // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2001. — Vol. 93 (10). — P. 734–735.
22. *Vascular* endothelial growth factor signalling in endothelial cell survival: a role for NFκB / J. Grosjean, S. Kiriakidis, K. Reilly et al. // *Biochem. Biophys. Res Commun.* — 2006. — Vol. 304. — P. 984–994.
23. *Молекулярно-генетические* нарушения в гене VHL и метилирование некоторых генов-супрессоров в спорадических светлоклеточных карциномах почки / Д.С. Михайленко, М.В. Григорьева, В.В. Землякова и др. // *Онкохирургия.* — 2010. — №2. — С. 32–36.
24. *Molecular* mechanisms of tumor vascularization / P. Auguste, F. Lemire, Larrieu-Lahargue et al. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2005. — Vol. 54 (1). — P. 54–61.
25. *Anti-Vascular* endothelial growth factor treatment augments tumor radiation response under normoxic or hypoxic condition / G.G. Lee, M. Heijn et al. // *Cancer Res.* — 2000. — N 60. — P. 5565–5570.
26. *Vascular* endothelial growth factor receptor-2-blocking antibody potentiates radiation-induced long-term control tumor xenografts / S.V. Kozin, Y. Bouhcher, D.J. Hicklin et al. // *Cancer Res.* — 2001. — N 61. — P. 39–44.
27. *The antiangiogenic* agents SU5461 and SU6668 increase the antitumor effects of fractionated irradiation / S. Ning, D. Laird, J.M. Cherington et al. // *Radiat. Res.* — 2002. — N 157. — P. 45–51.
28. *Effect* of VEGF receptor inhibitor PTK787/ZK222584 combined with ionizing radiation on endothelial cells and tumor growth / C. Hess, V. Vuong, I. Hegyi et al. // *Br. J. Cancer.* — 2001. — N 85. — P. 2010–2016.
29. *Inhibition* of endothelial growth factor receptor signaling leads to reversal of tumor resistance to radiotherapy / L. Geng, E. Donnelly et al. // *Cancer Res.* — 2001. — N 61. — P. 2413–2419.
30. *Hirota K.* Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor 1 / K. Hirota, G.L. Semenza // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2006. — Vol. 59. — P. 15–26.
31. *Jain R.K.* Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy / R.K. Jain // *Science.* — 2005. — N 307. — P. 58–62.
32. *Kinetics* of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases / F. Winkler, S.V. Kozin, R.T. Tong et al. // *Cancer Cell.* — 2004. — N 6. — P. 553–563.
33. *AZD2171:* a highly potent, orally bioavailable, vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor for the treatment of cancer / S.R. Wedge, J. Kendrew, L.F. Hennequin et al. // *Cancer Res.* — 2005. — N 65. — P. 4389–4400.
34. *Vascular* endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitor AZD2171 and fractionated radiotherapy in mouse models of lung cancer / C. Cao, J.M. Albert, L. Geng et al. // *Cancer Res.* — 2006. — N 66. — P. 11409–11415.
35. *Guliano S.* Mechanisms of resistance to anti-angiogenesis therapies / S. Guliano, G. Pages // *Biochim.* — 2013. — Vol. 95 (6). — P. 1110–1119.
36. *Subramanian J.* Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer / J. Subramanian, D. Morgensztern, R. Govindan // *Clin. Lung Cancer.* — 2010. — N 11 (5). — P. 311–319.
37. *Planchard D.* Bevacizumab in non-small-cell lung cancer: a review / D. Planchard // *Expert Rev. Anticancer Ther.* — 2011. — N 11 (8). — P. 1163–1179.
38. *Broad* spectrum receptor tyrosine kinase inhibitor, SU6668, sensitizes radiation via targeting survival pathway of vascular endothelium / B. Lu, L. Geng, A. Musiek et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2004. — N 58. — P. 844–850.

39. *Majem M.* An update on molecularly targeted therapies in second- and third-line treatment in non-small cell lung cancer: focus on EGFR inhibitors and anti-angiogenic agents / M. Majem, C. Pallares // *Clin. Transl. Oncol.* — 2013. — N 15 (5). — P. 343–357.
40. *SU11248* maintenance therapy prevents tumor regrowth after fractionated irradiation of murine tumor models / A.J. Schuenman, E. Himmelfarb, L. Geng et al. // *Cancer Res.* — 2003. — N 63. — P. 4009–4016.
41. *Ionizing radiation* antagonizes tumor hypoxia induced by antiangiogenic treatment / O. Reisterer, M. Honer, W. Jochum et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — N 12. — P. 3518–3524.
42. *Impact of adjuvant inhibition of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase on tumor growth* and local tumor control after fractionated irradiation in human squamous cell carcinomas in nude mice / D. Zips, F. Hessel, M. Krause et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — N 61. — P. 908–914.
43. *Effect of ionizing radiation on thymidine uptake, differentiation, and VEGFR2 receptor expression in endothelial cells: the role of VEGF(165)* / P. Kermani, G. Leclerc, R. Martel et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2001. — N 50. — P. 213–220.
44. *Is the vascular endothelial growth factor responsible for the malignancy of lung cancer* / P. Rogozinski, K. Brulinski, E. Malinowski et al. // *Pol. Merkur. Lekarski.* — 2012. — Vol. 33 (196). — P. 213–216.
45. *Differential efficacy of combined therapy with radiation and AEE788 in high and low EGFR-expressing androgen-independent prostate tumor models* / J. Humani, C. Willey, D. Thotala et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2008. — N 71. — P. 237–246.
46. *Cytosolic phospholipase A(2) regulates viability of irradiated vascular endothelium* / E.M. Yazlovitskaya, A.G. Lincous, D.R. Thotala et al. // *Cell. Death. Differ.* — 2008. — N 15 (10). — P. 1641–1653.
47. *The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes* / J.Y. Fu, J.L. Masferrer, K. Seibert et al. // *J. Biol. Chem.* — 1990. — N 265. — P. 16737–16740.
48. *Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma* / H. Wolf, K. Saukkonen, S. Anttila et al. // *Cancer Res.* — 1998. — N 58. — P. 4997–5001.
49. *Prognostic significance of elevated cyclooxygenase 2 expression in primary, resected lung adenocarcinomas* / H. Achiwa, Y. Yatabe, T. Hida et al. // *Clin. Cancer Res.* — 1999. — N 5. — P. 1001–1005.
50. *Cyclooxygenase 2 overexpression is a marker of poor prognosis in stage I non-small-cell lung cancer* / F.R. Khuri, H. Wu, J.J. Lee et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2001. — N 7. — P. 861–867.
51. *Synergy between celecoxib and radiotherapy results from inhibition of cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2, a survival factor for tumor and associated vasculature* / T.W. Davis, J. O'Neal, M.D. Pagel et al. // *Cancer Res.* — 2004. — N 64. — P. 279–285.
52. *Cyclooxygenase 2 therapeutic target* / M.E. Turini, R.N. DuBois et al. // *Annu. Rev. Med.* — 2002. — N 53. — P. 35–57.
53. *Increase in radioresponse of murine tumors by treatment with indomethacin* / Y. Furuta, N. Hunter, T.J. Bakley et al. // *Cancer Res.* — 1988. — N 48. — P. 3008–3013.
54. *Teicher B.* Signal transduction inhibitors as modifiers of radiation therapy in prostate carcinoma xenografts / B. Teicher, E. Bump, S. Palayoor // *Radiat. Oncol. Invest.* — 1996. — N 4. — P. 221–230.
55. *A selective cyclooxygenase-2 inhibitor, NS-398, enhances the effect of radiation in vitro and in vivo preferentially on the cells that express cyclooxygenase-2* / H. Pyo, H. Choy, G.P. Amorino et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2001. — N 7. — P. 2998–3005.
56. *Milas L.* Cyclooxygenase 2 (COX-2) enzyme inhibitors as potential enhancers of tumor radioresponse / L. Milas // *Semin. Radiat. Oncol.* — 2001. — N 11. — P. 290–299.
57. *Preferential enhancement of tumor radioresponse by a cyclooxygenase-2 inhibitor* / K. Kishi, C. Petersen et al. // *Cancer Res.* — 2000. — N 60. — P. 1326–1331.
58. *Enhancement of intrinsic tumor cell radiosensitivity induced by a selective cyclooxygenase-2 inhibitor* / C. Petersen, S. Petersen, L. Milas et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2000. — N 6. — P. 2513–2520.
59. *Radiosensitivity enhancement by celecoxib, a Cyclooxygenase 2 (COX-2) selective inhibitor, via COX-2-dependent cell cycle regulation on human cancer cells expressing differential COX-2 levels* / Y.K. Shin, J.S. Park, H.S. Kim et al. // *Cancer Res.* — 2005. — N 65. — P. 9501–9509.
60. *Masferrer J.* Approach to angiogenesis inhibition based on cyclooxygenase-2 / J. Masferrer // *Cancer J.* — 2001. — N 65, Suppl. 3. — P. 144–155.
61. *Celecoxib induced tumor cell radiosensitization by inhibiting radiation induced nuclear EGFR transport and DNA-repair: a Cox-2 independent mechanism* / K.H. Dittmann, C. Mayer, P.A. Ohneseit et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2008. — N 70 (1). — P. 203–212.
62. *Gallo O.* Re: enhancement of tumor response to gamma-radiation by an inhibitor of cyclooxygenase-2 enzyme / O. Gallo // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92. — P. 346–347.
63. *Chakraborti S.* Phospholipase A(2) isoforms: a perspective / S. Chakraborti // *Cell. Signal.* — 2003. — N 15. — P. 637–665.
64. *Hirabayashi T., Murayama T., Shimizu T.* Regulatory mechanism and physiological role of cytosolic phospholipase A2 / T. Hirabayashi, T. Murayama, T. Shimizu // *Biol. Pharm. Bull.* — 2004. — Vol. 71. — P. 1168–1173.
65. *Transactivation of liver kinase-1/kinase-insert domain-containing receptor by lysophosphatidylcholine induced vascular endothelial cell proliferation* / Y. Fujita, M. Yoshizumi, Y. Izawa et al. // *Endocrinology.* — 2006. — N 147. — P. 1377–1385.
66. *Lysophosphatidylcholine regulates human microvascular endothelial cell expression of chemokines* / G. Murugesan, M.R. Sandhya Rani, C.E. Gerber et al. // *J. Mol. Cell Cardiol.* — 2003. — N 35. — P. 1375–1384.
67. *Protein kinase B/Akt-dependent phosphorylation of glycogen synthase kinase-3beta in irradiated vascular endothelium* / J. Tan, E.M. Yazlovitskaya et al. // *Cancer Res.* — 2006. — N 66. — P. 2320–2327.
68. *Radiation-induced cell signaling: inside-out and outside-in* / K. Valerie, A. Yacoub, M.P. Hagan et al. // *Mol. Cancer Ther.* — 2007. — N 6. — P. 789–801.

69. *Autotaxin* has lysophospholipase D activity leading to tumor cell growth and metastasis by lysophosphatidic acid production / M. Umez-Goto, Y. Kishi, A. Taira et al. // *J. Cell. Biol.* — 2002. — N 158. — P. 227–233.
70. *Mills G.B.* The emerging role of lysophosphatidic acid in cancer / G.B. Mills, W.H. Moolenaar // *Nat. Rev. Cancer.* — 2003. — N 3. — P. 582–591.
71. *Autotaxin* (NPP-2), a metastasis-enhancing motogen, is an angiogenic factor / S.W. Nam, T. Clair, Y.S. Kim et al. // *Cancer Res.* — 2001. — N 61. — P. 6938–6944.
72. *Oskouian B.* Cancer treatment strategies targeting sphingolipid metabolism / B. Oskouian, J.D. Saba // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2010. — N 688. — P. 185–205.
73. *Exploring the link between ceramide and ionizing radiation* / M. Aureli, V. Mudrica, N. Loberto et al. // *Glycoconj. J.* — 2014. — Aug. — N 17.
74. *Corre I.* Membrane signaling induced by high doses of ionizing radiation in the endothelial compartment / I. Corre, M. Guillontau, F. Paris // *Int. J. Moll. Sci.* — 2013. — Nov. 18, N 14 (11). — P. 22678–96.
75. *Zeidan Y.H.* The acid sphingomyelinase/ceramide pathway: biomedical significance and mechanisms of regulation / Y.H. Zeidan, Y.A. Hannun // *Curr. Mol. Med.* — 2010. — N 10 (5). — P. 454–466.
76. *Endothelial* apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice / F. Paris, Z. Fuks, A. Kang et al. // *Science.* — 2001. — N 293. — P. 293–297.
77. *Дятловицкая Э.В.* Сфинголипиды в метастазировании и ангиогенезе опухолей / Э.В. Дятловицкая, А.Г. Кандыба // *Биохимия.* — 2006. — Вып. 4. — С. 437–444.
78. *Sphingosine-1-phosphate* activates the AKT pathway to protect small intestines from radiation-induced endothelial apoptosis / S. Bonnaud, C. Niaudet et al. // *Cancer Res.* — 2010. — N 70 (23). — P. 9905–15.
79. *Role of sphingolipids in murine radiation-induced lung injury: protection by sphingosine-1-phosphate analogs* / B. Mathew, J.R. Jacobson et al. // *FASEB J.* — 2011. — N 25 (10). — P. 3388–400.
80. *Sphingosine-1-phosphate*, FTY720, and sphingosine-1-phosphate receptors in the pathobiology of acute lung injury / V. Natarajan, S.M. Dudek et al. // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2013. — N 49 (1). — P. 6–17.
81. *Rajesh M.* Novel role of lactosylceramide in vascular endothelial growth factor mediated angiogenesis in human endothelial cells / M. Rajesh, A. Kolmakova, S. Chatterjee // *Circ. Res.* — 2005. — Vol. 97. — P. 796–804.
82. *Thomas N.* Seyfried and Purna Mukherjee. Ganglioside GM3 Is Antiangiogenic in Malignant Brain Cancer / N. Thomas // *Journal of Oncology.* — 2010. — N 10. — P. 1155.

Стаття надійшла до редакції 10.06.2014.

Т. С. БАКАЙ, Л. В. ГРЕБЕНИК, В. В. КАРВАСАРСКАЯ, Н. А. МИТРЯЕВА, В. П. СТАРЕНЬКИЙ

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

ВАСКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ В РАДИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Одним из наиболее важных промоторов ангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), стимулирующий образование, рост и проницаемость сосудов. Радиационно-индуцированная активация VEGF вызывает повреждение сосудов и ведет к редукции цитотоксичности опухоли. Показано, что комбинация антиангиогенных агентов и радиотерапии усиливает опухолевую цитотоксичность. Внимание также фокусируется на других потенциальных мишенях радиотерапии, включая ингибитор VEGF, эйкозаноидный, сфинголипидный и керамидный пути.

Ключевые слова: радиотерапия, фактор роста эндотелия сосудов, лизофосфолипидные пути, керамидный сигнальный путь.

T. S. BAKAI, L. V. GREBINIK, V. V. CARVARSARSKAYA, N. A. MITRYAEVA, V. P. STARENKIY

SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv

VASCULAR TARGETS OF CANCER TUMORS FOR RADIOTHERAPY

One of the most important promoters of angiogenesis is considered to be the vascular endothelial growth factor (VEGF) which stimulates formation, growth and permeability of blood vessels. Radiation-induced VEGF activation subsequently attenuates vasculature damage of blood vessels and leads to reduced tumor cytotoxicity. It has been shown that combination of antiangiogenic agents with radiation treatment has the potential to enhance tumor cytotoxicity. This article also focuses on potential targets for radiation therapy, which are VEGF inhibitors, as well as eicosanoid, sphingolipid and ceramide pathways.

Keywords: radiotherapy, vascular endothelial growth factor, lysophospholipid pathways, ceramide signaling pathway.