

УДК 616-006.81-033.2:615.2/.3.03:616-091.818

М.А. Барышникова, Д.А. Афанасьева, И.В. Уласов, А.Ю. Барышников

МЕХАНИЗМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МЕЛАНОМЫ

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва

Контактная информация

Афанасьева Дарья Андреевна, аспирант лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ ЭДнТО

адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 24; тел. +7(499)324-10-65

e-mail: danila459@mail.ru

Статья поступила 12.03.2015, принята к печати 27.04.2015.

Резюме

Метастатическая меланома – агрессивная форма рака кожи, плохо поддающаяся химиотерапии из-за быстрого развития устойчивости к противоопухолевым химиопрепаратам. В обзоре рассмотрены разные механизмы развития резистентности меланомы и существующие подходы к ее преодолению.

Ключевые слова: меланома, лекарственная устойчивость, ABC-транспортёры, клеточная гибель.

M.A. Baryshnikova, D.A. Afanasieva, I.V. Ulasov, A.Yu. Baryshnikov

MECHANISMS OF MELANOMA DRUG RESISTANCE

FSBSI «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Moscow

Abstract

Metastatic melanoma is an aggressive skin cancer, which resistant to antitumor drugs. This review describes the different mechanisms of melanoma resistance and approaches to overcoming it.

Key words: melanoma, drug resistance, ABC-transporters, cell death.**Введение**

Метастатическая меланома – наиболее агрессивная форма рака кожи, рост заболеваемости которым отмечается в последние десятилетия. Для лечения первичной локализованной меланомы без признаков метастазирования обычно применяют хирургическое удаление опухоли, и в этом случае прогноз благоприятный. Однако, к сожалению, метастатическая меланома высокорезистентна к традиционным лучевой и химиотерапии и обладает плохим прогнозом с медианой выживаемости 7–9 мес и 5-летней выживаемостью 5,5%.

Для лечения метастатической меланомы используют химиотерапевтические препараты, относящиеся к группе алкилирующих агентов: производные триазина (дакарбазин и темозоломид); производные нитрозомочевины (фотемустин); комплексные соединения платины (цисплатин), применяемые как по отдельности, так и в комбинациях. Однако все они имеют ограниченную активность со сравнительно низким уровнем ответа (<25% для каждого препарата), слабо влияют на ОВ вследствие развития устойчивости к ним. Даже в случае применения новых многообещающих таргетных препаратов, таких как вемурафениб, меланома приобретает к ним резистентность [37].

В опухолевых клетках в ответ на действие

даже одного цитостатического агента может развиваться МЛУ к большому количеству других препаратов, еще не воздействовавших на опухоль, различающихся по структуре и механизмам действия [1]. МЛУ, главным образом, обусловлена работой ABC-транспортёров, которые являются помповыми белками, осуществляющим выброс цитостатических препаратов из опухолевой клетки.

Белки-транспортёры семейства ABC

Семейство белков ABC-транспортёров весьма многочисленное, включает в себя 7 подсемейств: ABCA, ABCB, ABCC, ABCD, ABCE, ABCF и ABCG. ABC-транспортёры обладают функцией насосов и выбрасывают из клеток с затратой энергии АТФ разнообразные вещества.

Наиболее хорошо изученные белки этого семейства, ассоциированные с МЛУ: ABCB1 (также называется MDR-1, pgp-170, CD243), ABCC1 (MRP-1), ABCG2 (BCRP) [2; 21].

Вовлечение ABC-транспортёров в развитие МЛУ меланомы активно изучалось долгие годы, длительно продолжались дискуссии относительно преобладания в развитии резистентности того или иного белка. В исследовании W. Berger et al. [8] мРНК *MRP-1* и экспрессии этого белка на 40 клеточных линиях меланомы показали, что чувствительность к большому числу химиопрепаратов об-

ратно коррелирует с экспрессией *MRP-1*. Анализ экспрессии мРНК *MRP-1* и *MDR-1* в 18 образцах опухолей, полученных от пациентов с меланомой, показал в большинстве опухолей до лечения экспрессию *MRP-1*, которая возрастала после химиотерапии. Однако мРНК *MDR-1* не удалось детектировать ни в одном из образцов. Похожие результаты получили D. Schadendorf et al.: 43 % первичных и метастатических меланом экспрессировали *MRP-1*, тогда как *MDR-1* детектировали только в одной первичной опухоли [31]. Авторы предположили, что природа МЛУ клеток меланомы вряд ли связана с *MDR-1/Pgp*. В противоположность этим результатам, A. Molinari et al. при изучении культуры клеток меланомы человека M14 обнаружили наличие *MDR-1*, а не *MRP-1* [28]. В дальнейшем этой же группой ученых было проведено сравнение субклонов меланомы M14 (устойчивой к химиотерапии (*MDR1*⁺) и чувствительной (*MDR1*⁻). Показано, что *MDR1/Pgp* связан с MAPK-сигнальным путем и вовлечен в миграцию и метастазирование меланомы [12]. N. Walsh et al. провели ретроспективное исследование экспрессии белков-транспортёров *MDR-1* и *MRP-1* у 134 больных меланомой, включая 92 пациентов с первичной опухолью и 42 – с метастатической, и обнаружили, что чаще при меланоме экспрессирован *MRP-1*, но, в отличие от результатов D. Schadendorf et al., эта группа исследователей обнаружила значительно более высокий процент *MRP-1* при метастатической меланоме по сравнению с первичными опухолями [38]. Также экспрессия *MDR-1/Pgp* была обнаружена более, чем в половине исследованных образцов.

Таким образом, экспрессия *MDR-1* и *MRP-1* часто встречается при меланоме, особенно метастатической, и участвует в развитии лекарственной устойчивости и неизлечимости меланомы. Соответственно, ингибирование этих белков-транспортёров может быть важным этапом в преодолении МЛУ меланомы.

Большой интерес вызывает субпопуляция опухолевых клеток меланомы, экспрессирующая белок-транспортёр ABCB5. Эти клетки обладают повышенной туморогенностью и свойствами стволовости [32]. Белок ABCB5 на 73% гомологичен ABCB1 (*MDR1*), впервые был детектирован в тканях нейроэктодермального происхождения, в частности, в предшественниках меланоцитов, в клеточных линиях меланомы и образцах опухолей, полученных от пациентов. Экспрессия ABCB5 также обнаружена в ограниченных субпопуляциях клеток гепатокарциномы и колоректального рака. ABCB5⁺ клетки меланомы обладают свойствами самообновления и дифференцировки. Увеличение их количества в образцах опухолей больных меланомой положительно коррелирует с прогрессией новообразования, подтверждая, что экспрессия ABCB5 связана с агрессивностью заболевания. Более того, в исследовании, проведенном T. Schatton et al., лечили мышей с ксенографтами меланомы моноклональными антителами ABCB5, и рост опухоли приостанавливался [32]. Как член семейства ABC-

транспортёров, ABCB5 принимает участие в развитии резистентности за счет повышенного выброса лекарственных препаратов [15]. Это было показано в экспериментах при измерении внутриклеточного накопления родамина 123 и доксорубина в клетках меланомы [18; 19].

M. Chartrain et al. исследовали влияние препаратов, применяемых для лечения меланомы, на ABCB5-экспрессирующие клетки [9]. На модели ксенографта меланомы WM266-4 *in vivo* они показали, что после терапии темозоломидом происходила значительная регрессия опухоли, однако выжившие клетки оказались ABCB5⁺. Эти результаты далее были подтверждены в исследовании, проведенном на образцах опухолей пациентов, получавших дакарбазин – эталонный препарат для лечения метастатической меланомы. Аналогичные результаты были получены при лечении вемурафенибом, ингибитором мутированной киназы V600E BRAF, и рядом других химиопрепаратов. ABCB5-положительные клетки оставались живы при цитотоксических для других популяций клеток концентрациях лекарств. Доказано, что антимеланомная терапия способствует приобретению химиорезистентности путем отбора субпопуляций опухолевых клеток, экспрессирующих ABCB5. Эти данные важны для понимания природы рецидивов меланомы, наблюдаемых после лечения. Мониторинг ABCB5 можно использовать для оценки эффективности терапии. Также ABCB5 может быть потенциальной мишенью при лечении меланомы [9].

Y. Luo et al. описали побочную популяцию клеток меланомы, которая гиперэкспрессировала ABCB1 и ABCB5, а также выбрасывала флуоресцентный краситель Хёкст и противоопухолевые препараты [26]. Подобные побочные популяции встречаются в гемопоэтических СК и химиорезистентных клетках некоторых солидных опухолей, однако впервые были выделены из клеток меланомы человека [22]. Обнаружили, что побочная популяция клеток меланомы, полученная из клинических образцов, была резистентна к паклитакселу, субстрату ABCB1, *in vitro* и *in vivo*. Однако эти клетки были также устойчивы к темозоломиду, который не является субстратом ABC-транспортёров. Резистентность к темозоломиду обеспечивалась через усиление способности к восстановлению ДНК и повышению экспрессии *IL-8* [26]. Генетические исследования идентифицировали 3 сигнальных пути (NFκB, α6-β4-интегрин и IL-1), которые были активны в побочной популяции клеток меланомы. Y. Luo et al. полагают, что эта ABCB1⁻ и ABCB5⁺ побочная популяция является источником резистентных клеток в меланомах, и что обнаруженные гены активных сигнальных путей могут быть потенциальной мишенью для эффективной терапии меланомы [26].

Меланосомы

Помимо общих для разных видов рака механизмов лекарственной устойчивости, меланома имеет свои специфические механизмы. Клетки ме-

ланомы имеют везикулы, образующие меланин – меланосомы, которые вовлечены в захват и выброс клеткой лекарственных препаратов. К развитию МЛУ меланомы может приводить внутриклеточная секвестрация цитотоксических препаратов. Chen K.G. et al. показали, что цисплатин секвестрируется в меланосомах¹, и это значительно снижает уровень его попадания в ядро [10]. Chen K.G. et al. обнаружили, что цисплатин в меланосомах значительно изменяет меланогенез через выраженное усиление тирозиназной активности. Нарушение меланогенеза проявлялось 8-кратным увеличением внутриклеточной пигментации и внеклеточного транспорта меланосом, содержащих цисплатин. Этот эксперимент доказал, что меланосомы обеспечивают защитные свойства меланомных клеток, секвестрируя цитотоксические лекарства и увеличивая меланосома-опосредованный выброс препаратов из клетки. Ингибирование активности меланосом может быть потенциальным подходом к улучшению химиотерапии меланом.

Глутатион S-трансферазы

GST – ферменты, играющие важную роль в детоксикации ксенобиотиков, включая противоопухолевые препараты, посредством присоединения их к глутатиону и выбросу этих комплексов через ABC-транспортёры из клетки. Известно 6 классов глутатион-S-трансфераз у человека (α , μ , π , θ , ω и ξ). Конъюгация с глутатионом делает токсичные вещества менее химически активными и, таким образом, менее токсичными. Во многих случаях, в частности в клетках метастатической меланомы, глутатион-трансферазы коэкспрессируются с MRP, чаще – с MRP1 и MRP2 [5]. Depeille P. et al. показали 3–4-кратное увеличение резистентности к винкристину и алкилирующему агенту хлорамбуцилу в GSTM1-транс-фецированных клетках меланомы CAL1. Причем ингибиторы MRP-1 снижали устойчивость к винкристину, что доказывает необходимость транспортной функции MRP-1 в обеспечении GSTM1-обусловленной устойчивости к винкристину. Однако ингибиторы MRP-1 не снижали резистентности к хлорамбуцилу, это показало, что в ее развитие вовлечен только GSTM1 [14].

Данные об активности GST так же, как и MRP, важны для прогнозирования клинического ответа пациентов, в лечении которых используют алкилирующие агенты или винкаалкалоиды.

Повышенная активность протонных помп

Одним из важных регуляторов поступления большинства химиопрепаратов в клетку является градиент pH снаружи и внутри клетки. Хорошо известный механизм приобретения резистентности и маркер злокачественной опухоли – изменение градиента pH [34]. «Эффект Варбурга» объясняет

запуск механизма, приводящего к повышению внеклеточной кислотности, вызванной накоплением во внеклеточном матриксе лактата. Предположительно, к этому приводит отбор клеток с повышенной активностью протонных помп, что с одной стороны повышает кислотность внеклеточного пространства и внутриклеточных везикул, а с другой – приводит к алкализации цитозоля. Исследования [29; 30] доказывают роль кислых везикул в развитии резистентности к цитотоксическим препаратам через секвестрацию и нейтрализацию слабощелочных лекарств в полости кислых органелл и элиминацию лекарств из клетки через везикуло-опосредованный путь выведения. V-АТФаза – протонная помпа, ответственная за кислотность лизосом и регуляцию везикулярного транспорта. В опухолевых клетках она вовлечена в регуляцию цитозольного pH, и ее экспрессия ассоциирована со способностью клетки к метастазированию и МЛУ. C. Federici et al. изучали влияние внеклеточного ацидоза и высвобождения из нановезикул (экзосом) препарата на развитие резистентности меланомных клеток к цисплатину, параллельно изучали способность ингибиторов протонной помпы снижать резистентность, связанную с указанными механизмами. Эти исследователи показали, что захват цисплатина человеческими опухолевыми клетками значительно ухудшался при низком pH [17]. Опухолевые клетки ксенографтов меланомы мышей, леченных цисплатином совместно с ингибитором протонной помпы, содержали большее количество цисплатина по сравнению с клетками контрольной группы, которую лечили одним цисплатином. Ингибиторы протонной помпы индуцировали явное сокращение количества эндосом, которые также содержали меньше цисплатина. Эти данные подтверждают двойной механизм, используемый клетками меланомы человека для приобретения устойчивости к токсичным противоопухолевым препаратам, включающий в себя зависимость от низкого pH внеклеточную секвестрацию и экзосомальное выведение лекарства из клетки. Этот механизм нарушается при использовании ингибиторов протонной помпы, которые приводят к увеличению цисплатин-зависимой цитотоксичности [13].

Активность антиапоптотических белков семейства BCL2

Индукция апоптоза – одна из основных целей противоопухолевой терапии, а приобретение резистентности к апоптозу приводит к лекарственной устойчивости.

Традиционная противоопухолевая химиотерапия индуцирует апоптоз, в развитии которого участвуют белки семейства BCL2. Последние делятся на антиапоптотические (A1, BCL-2, BCL-w, BCL-xL, MCL-1), обеспечивающие выживание клетки, и проапоптотические белки (BID, BIM, BAK, BAX, BAD, BIK, BMF, Noxa PUMA), обеспечивающие клеточную гибель. BID/BIM являются активаторами BAD и BAX – эффекторных белков,

¹Меланосомы – уникальные мембраносвязанные клеточные органеллы, имеющиеся в пигментных клетках, которые обладают также защитной функцией, предохраняя меланоциты от токсинов, образующихся во время синтеза меланина (прим. авторов).

способствующих высвобождению цитохрома С из митохондрий и запуску апоптоза. Динамическое взаимодействие между анти- и проапоптотическими белками определяет судьбу клетки: активность BID/BIM приводит к апоптозу, тогда как их блокировка – к выживанию клетки и приобретению лекарственной резистентности.

Дакарбазин, традиционно применяемый для лечения меланомы, вызывает повреждение ДНК опухолевой клетки и индуцирует апоптоз через p53-сигнальный путь. Дакарбазин изучали в эксперименте на множестве образцов меланомы и обнаружили, что он вызывает сравнительно слабый апоптотический ответ, как отдельно, так и в комбинации с цисплатином и винбластином [24].

R.A. Anvekar et al. обнаружили, что на усиление апоптоза влияет применение совместно с традиционной химиотерапией фармакологического ингибитора антиапоптотических белков АВТ-737. Результаты их исследования подтверждают, что дакарбазин и комбинация его с цисплатином и винбластином индуцировали BIM-опосредованный проапоптотический сигнал, который, однако, был недостаточным из-за подавления антиапоптотическими белками семейства BCL2. Добавление в схему лечения АВТ-737 привело к усилению апоптоза [3].

Y. Liu et al. показали, что препарат из группы миметиков ВНЗ эффективно индуцировал апоптоз в меланомных клетках, связываясь с антиапоптотическими белками, включая фосфорилированный MCL-1, обычно гиперэкспрессированный в меланомах и также обеспечивающий их лекарственную устойчивость [25].

Таким образом, применение совместно с традиционными химиопрепаратами ингибиторов антиапоптотических белков улучшает эффективность химиотерапии и потенциально снижает развитие резистентности, а также уменьшает токсические побочные эффекты химиотерапии.

Активация ядерного фактора NFκB

В опухолях многих типов, включая меланому, обнаружено повышение активности NFκB, который регулирует воспалительный процесс, апоптоз, ангиогенез, инвазию опухолевых клеток и лекарственную устойчивость [36]. В активации NFκB играет роль MAPK, которая также участвует в активации транскрипционного фактора белка AP-1, способствующего как выживанию клетки, так и ее апоптотической гибели, также как JNK и ERK. Активация NFκB индуцируется разными стимулами, в том числе ростовыми факторами, цитокинами, УФ и фармакологическими препаратами, в частности цисплатином.

Цисплатин, применяемый для лечения диссеминированной меланомы, при монотерапии вызывает ответ на лечение не более 10%, при комбинированной – достигается незначительное повышение уровня противоопухолевого ответа. Цисплатин вызывает активацию MAPK, NFκB, p53 и апоптоза через повреждение ДНК.

Цитоплазматический линкерный белок α-катулин (CTNNA1) тоже играет важную роль при

воспалении, апоптозе и реорганизации цитоскелета. Недавно исследователи обнаружили повышенную активность α-катулина в клетках злокачественной меланомы по сравнению с таковой в клетках нормальных меланоцитов. Эктопическая экспрессия α-катулина содействует прогрессии, инвазии и метастазированию меланомы и происходит совместно со снижением экспрессии Е-кадгерина и повышением экспрессии мезензимальных генов, таких как N-кадгерин, Snail/Slug и матриксные металлопротеиназы 2 и 9. В исследовании, проведенном B. Kreiseder et al., было показано, что повышение экспрессии α-катулина играет критическую роль в резистентности меланомы к цисплатину, а нокдаун α-катулина делает клетки меланомы чувствительными к химиотерапевтическим препаратам. Обработка цисплатином меланомных линий с нокдауном α-катулина приводила к снижению фосфорилирования ERK, JNK и Jun, что сопровождалось усилением апоптоза в сравнении с контрольными клетками. Таргетное ингибирование α-катулина также может быть использовано в качестве возможной стратегии преодоления резистентности меланомных клеток к цисплатину и другим алкилирующим препаратам через снижение активности NFκB и MAPK-сигнального пути [23].

p53 и p63

Генетический анализ идентифицировал некоторые мутации, связанные с развитием и прогрессированием меланомы, приводящие к лекарственной резистентности и обеспечивающие выживание опухолевых клеток. Хотя мутации опухолевого супрессора – гена p53 – редки при меланоме (5–10 %), активность белка p53 может быть снижена из-за посттранскрипционных механизмов, которые недостаточно хорошо изучены на сегодняшний день [7]. Проведенные геномные исследования меланомных клеток показали, что белок p53 инактивирован и не участвует в регуляции таргетных генов, вовлеченных в клеточный цикл и апоптоз. Исследование, проведенное K.A. Avery-Kieja et al., доказывает, что aberrантное функционирование p53-сигнального пути приводит к прогрессии меланомы [6]. Нарушения функционирования p53-сигнального пути могут происходить и в результате повреждений некоторых членов семейства TP53, в частности, гомолога TP53 – TP63. Экспрессия p63 так же, как и p53, не очень часто встречается при меланомах и выявлена по разным данным в 3,4–8% меланом. Существуют две изоформы p63 (TA и ΔNp63). R.N. Matin et al. обнаружили мРНК и белок p63 в меланомных клеточных линиях и образцах опухолей, полученных от больных меланомой [27]. p63 обладает двойным механизмом негативной регуляции апоптоза: транслокация p63 в митохондрии влияет на экспрессию белков семейства BCL-2 и таким образом подавляет p53 в ядре. В клетках меланомы в ответ на действие повреждающих ДНК агентов p63 перемещается в митохондрии. Делеция p63 делает меланомные клетки способными к митохондриальному пути апоптоза. Активность p63 при первичных меланомах, также как и при метастатических, является маркером плохого прогноза заболевания и лекарственной устойчивости [27].

Мутации *NRAS/BRAF*

Огромное значение в развитии и прогрессировании меланомы имеют нарушения Ras/Raf сигнального пути. Мутации *NRAS* найдены в 15–20 % меланом, очень часто мутации находят в кодоне 61, с заменой глутамина на лизин (Q61K) – 48% *NRAS*-мутаций и с заменой глутамина на аргинин (Q61R) – 36%. Однако еще чаще активированы мутации в *BRAF*, который кодирует B-Raf-серин/треонин протеинкиназу, регулирующую MAPK/ERK-сигнальный путь: они представлены на 70% меланом. Наиболее частая мутация связана с заменой тимидина на аденин в нуклеотиде 1799, что приводит к замене валина в позиции 600 на глутаминовую кислоту, эта мутация называется V600E и составляет 90% всех *BRAF*-мутаций, вызывает постоянную активацию киназ [4].

NRAS/BRAF мутации приводят к конститутивной активации MAPK-сигнального пути, предоставляя возможность нерегулируемой пролиферации меланоцитов через G¹/S чекпойнт клеточного цикла без нормальной клеточной адгезии и необходимых ростовых факторов, увеличивая, таким образом, неопластический потенциал. Хотя присутствие *NRAS/BRAF*-мутаций не влияет на общую смертность, пациенты с меланомой, имеющие одну из этих мутаций, наиболее часто имеют региональные метастазы. Ингибирование конститутивно активированного MAPK-сигнального пути специфическими ингибиторами *BRAFV600E* и новым поколением MEK-ингибиторов находится в фокусе современного лечения *NRAS/BRAF*-мутантных меланом. Однако к этим препаратам также развивается резистентность, следовательно, клинический прогноз остается плохим. [4; 9; 33].

Повышенная способность к репарации ДНК

Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (MGMT) – фермент, участвующий в восстановлении ДНК, играет роль в развитии лекарственной устойчивости к алкилирующим агентам, к которым относится большинство препаратов, применяемых для лечения меланомы [20].

MGMT распознает поврежденное алкилирующими агентами основание Об-метилгуанин и заменяет метильную группу в активном участке на остаток цистеина. Таким образом, основание гуанин восстанавливается и может поддерживать регулярную репликацию и транскрипцию, после чего молекула MGMT аутоинактивируется и разрушается. Любое дополнительное повреждение ДНК требует синтеза этого фермента *de novo*. MGMT мож-

но использовать в качестве мишени для устранения резистентности меланомных клеток к алкилирующим препаратам, для быстрой инактивации MGMT используют псевдосубстраты, например, Об-бензилгуанин или ломегауатриб, которые приводят к ее быстрой деградации [35].

В качестве альтернативы комбинации темозоломида с ингибиторами MGMT провели исследования нового аналога темозоломида с повышенной активностью против MGMT⁺ меланомы. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что новое соединение гораздо лучше, чем темозоломид, индуцирует повреждения ДНК и вызывает клеточную гибель, но при этом довольно хорошо переносимо [11].

О. Erice et al. обнаружили, что MGMT-опосредованная резистентность меланомы связана с ДНК-восстанавливающим ферментом PARP. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показали, что MGMT⁺ клетки хорошо отвечали на комбинацию темозоломида и ингибитора PARP, темозоломид вызывал антипролиферативный эффект, который значительно усиливался ингибитором PARP, в отличие от MGMT⁻ клеток [16]. Определение MGMT-статуса у больных меланомой важно для грамотного подбора терапии.

Заключение

Таким образом, лекарственная устойчивость меланомы может быть обусловлена различными механизмами. Часто она связана с нарушением доступа препарата к внутриклеточной мишени, что обеспечивается секвестрацией и выводом лекарства из клетки меланосомами или эндосомами, выбросом с помощью белков-транспортёров семейства ABC, связыванием с глутатион-трансферазой и дальнейшим удалением из клетки. Если эти механизмы не работают, и лекарственное вещество достигает цели, включаются другие механизмы защиты клетки от гибели, например, повышается способность к восстановлению ДНК после повреждения алкилирующими препаратами, или активируются анти-апоптотические сигнальные пути.

Комплексная оценка маркеров лекарственной устойчивости меланомы может быть важна для более точного прогноза и выбора подходящей схемы химиотерапии.

Знание механизма или механизмов лекарственной резистентности, активных у каждого конкретного больного, необходимо для персонализации терапии меланомы и снижения осложнений от неэффективных препаратов. осложнений от неэффективных препаратов.

Литература

1. Ставровская А.А. Клеточные механизмы множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток // Биохимия. – 2000. – Т. 65, вып. 1. – С. 112–26.
2. Ставровская А.А., Стромская Т.П. Транспортные белки семейства ABC и множественная лекарственная устойчивость опухолевых клеток // Биохимия. – 2008. – Т. 73, Вып. 5. – С. 735–50.
3. Anvekar R.A., Asciolla J.J., Lopez-Rivera E. et al. Sensitization to the mitochondrial pathway of apoptosis augments melanoma tumor cell responses to conventional chemotherapeutic regimens // Cell Death and Disease. – 2012. – 3. – e420.

4. Arkenau H.T., Kefford R., Long G.V. Targeting BRAF for patients with melanoma // *Br J Cancer*. – 2011. – 104. – P. 392–8.
5. Attaoua C., Vincent L.A., Abdel Jaoued A. et al. Differential involvement of glutathione S-transferase mu 1 and multidrug resistance protein 1 in melanoma acquired resistance to vinca alkaloids // *Fundam Clin Pharmacol*. – 2015. – 29(1). – P. 62 – 71.
6. Avery-Kiejda K.A., Bowden N.A., Croft A.J. et al. P53 in human melanoma fails to regulate target genes associated with apoptosis and the cell cycle and may contribute to proliferation // *BMC Cancer*. – 2011. – 11. P. 203.
7. Benjamin C.L., Melnikova V.O., Ananthaswamy H.N. P53 protein and patho-genesis of melanoma and nonmelanoma skin cancer // *Adv Exp Med Biol*. – 2008. – 624. – P. 265–82.
8. Berger W., Hauptmann E., Elbling L. et al. Possible role of the multidrug resistance-associated protein (MRP) in chemoresistance of human melanoma cells // *Int J Cancer*. – 1997. – 71. – P. 108–15.
9. Chartrain M., Riond J., Stenvein A. Melanoma chemotherapy leads to selection ABCB5-expressing cells // *PloS ONE*. – 2012. – 7(5). – e36762.
10. Chen K.G., Valencia J.C., Lai B. et al. Melanosomal sequestration of cytotoxic drugs contributes to the intractability of malignant melanomas // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2006. – 103. – P. 9903–7.
11. Chen T.C., Cho H.-Y., Wang W. et al. A novel temozolomide analog, NEO212, with enhanced activity against MGMT-positive melanoma in vitro and in vivo // *Cancer Letters*. – 2015. – 358. – P. 144–51.
12. Colone M., Calcabrini A., Toccaceli L. et al. The multidrug transporter P-glycoprotein: a mediator of melanoma invasion // *J Invest Dermatol*. – 2008. – 128. – P. 957–71.
13. De Mito A., Canese R., Marino M.L. et al. pHdependent antitumour activity of proton pump inhibitors against human melanoma is mediated by inhibition of tumour acidity // *Int J Cancer*. – 2010. – 127. – P. 207–19.
14. Depeille P., Cuq P., Mary S. et al. Glutathione S-transferase M1 and multidrug resistance protein 1 act in synergy to protect melanoma cells from vincristine effects // *Mol Pharmacol*. – 2004. – 65(4). – P. 897–905.
15. de Waard N.E., Kolovou P.E., McGuire S.P. et al. Expression of Multidrug Resistance Transporter ABCB5 in a Murine Model of Human Conjunctival Melanoma // *Ocul Oncol Pathol*. – 2015. – 1(3). – P. 182–9.
16. Erice O., Smith M.P., White R. et al. MGMT Expression Predicts PARP-Mediated Resistance to Temozolomide // *Mol Cancer Ther*. – 2015. – 14(5). – 1236–46.
17. Federici C., Petrucci F., Caimi S. et al. Exosome Release and Low pH Belong to a Framework of Resistance of Human Melanoma Cells to Cisplatin // *PLoS ONE*. – 2014. – 9(2). – e88193.
18. Frank N.Y., Pendse S.S., Lapchak P.H. et al. Regulation of progenitor cell fusion by ABCB5 P-glycoprotein, a novel human ATP-binding cassette transporter // *J Biol Chem*. – 2003. – 278. – P. 47156–65.
19. Frank N.Y., Margaryan A., Huang Y. et al. ABCB5-mediated doxorubicin transport and chemoresistance in human malignant melanoma // *Cancer Res*. – 2005. – 65. – P. 4320–33.
20. Gerson S.L. MGMT: its role in cancer aetiology and cancer therapeutics // *Nat Rev Cancer*. – 2004. – 4(4). – P. 296–307.
21. Glavinas H., Krajcsi P., Cserepes J., Sarkadi B. The Role of ABC Transporters in Drug Resistance, Metabolism, and Toxicity // *Current Drug Delivery*. – 2004. – 1(1). – 1–16.
22. Grichnik J.M., Burch J.A., Schulteis R.D. et al. Melanoma, a tumor based on a mutant stem cell? // *J Invest Dermatol*. – 2006. – 126. – P. 142–53.
23. Kreiseder B., Holper-Schichl Y.M., Muellauer B. et al. Alpha-Catulin Contributes to Drug-Resistance of Melanoma by Activating NF- κ B and AP-1 // *PLoS ONE*. – 2015. – 10(3). – e0119402.
24. Legha S.S., Ring S., Bedikian A. et al. Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) and biotherapy using interleukin-2 and interferon-alpha // *Ann Oncol*. – 1996. – 7. – P. 827–35.
25. Liu Y., Xie M., Song T. et al. A novel BH3 mimetic efficiently induces apoptosis in melanoma cells through direct binding to anti-apoptotic Bcl-2 family proteins, including phosphorylated Mcl-1 // *Pigment Cell Melanoma Res*. – 2014. – 28. – P. 161–70.
26. Luo Y., Ellis L.Z., Dallaglio K. et al. Side Population Cells from Human Melanoma Tumors Reveal Diverse Mechanisms for Chemoresistance // *J Invest Dermatol*. – 2012. – 132(10). – P. 2440–50.
27. Matin R.N., Chikh A., Chong S. L.P. et al. p63 is an alternative p53 repressor in melanoma that confers chemoresistance and a poor prognosis // *J. Exp. Med*. – 2013. – 210(3). – P. 581–603.
28. Molinari A., Toccaceli L., Calcabrini A. et al. Induction of P-glycoprotein expression on the plasma membrane of human melanoma cells // *Anticancer Res*. – 2000. – 20. – P. 2691–6.
29. Ouar Z., Lacave R., Bens M., Vandewalle A. Mechanisms of altered sequestration and efflux of chemotherapeutic drugs by multidrug-resistant cells // *Cell Biol Toxicol*. – 1999. – 15. – P. 91–100.
30. Raghunand N., Marti'nez-Zaguila'n R., Wright S.H., Gillies R.J. pH and drug resistance. II. Turnover of acidic vesicles and resistance to weakly basic chemotherapeutic drugs // *Biochem Pharmacol*. – 1999. – 57. – P. 1047–58.
31. Schadendorf D., Makki A., Stahr C. et al. Membrane transport proteins associated with drug resistance expressed in human melanoma // *Am J Pathol*. – 1995. – 147. – P. 1545–52.
32. Schatton T., Murphy G.F., Frank N.Y. et al. Identification of cells initiating human melanomas // *Nature*. – 2008. – 451. – P. 345–9.
33. Shao Y., Aplin A.E. BH3-only protein silencing contributes to acquired resistance to PLX4720 in human melanoma // *Cell Death Differ*. – 2012. – 19. – P. 2029–39.
34. Simon S., Roy D., Schindler M. Intracellular pH and the control of multidrug resistance // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1994. – 91. – P. 1128–32.
35. Tawbi H.A., Villaruz L., Tarhini A. et al. Inhibition of DNA repair with MGMT pseudosubstrates: phase I study of lomeguatrib in combination with dacarbazine in patients with advanced melanoma and other solid tumours // *British Journal of Cancer*. – 2011. – 105. – P. 773–7.
36. Ueda Y., Richmond A. NF- κ B activation in melanoma // *Pigment Cell Res*. – 2006. – 19. – P. 112–24.
37. Wagle N., Emery C., Berger M.F. et al. Dissecting Therapeutic Resistance to RAF Inhibition in Melanoma by Tumor Genomic Profiling // *J. Clin. Oncol*. – 2011. – 29. – P. 3085–96.
38. Walsh N., Kennedy S., Larkin A.M. et al. Membrane transport proteins in human melanoma: associations with tumor aggressiveness and metastasis // *Br. J. Cancer*. – 2010. – 102. – P. 1157–62.