

УДК 616-006:574.52

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ИЗ МОРСКИХ ОРГАНИЗМОВ (ОБЗОР)

Бочарова Е. А., Кравцова В. Н.

¹*ФГБУН «Институт морских биологических исследований им. А. О. Ковалевского РАН»,
Севастополь, Россия*

²*Государственная образовательная организация высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина
E-mail: eabocharova.inbum@gmail.com*

Морские вторичные метаболиты являются субстратами для значительного количества лекарств, большинство из которых находятся в доклиническом исследовании. Ограниченное их количество одобрены и применяются в лечебной практике. В работе представлены литературные данные о разрешенных к применению таких противоопухолевых препаратах морского происхождения, как Цитарабин, Гемцитабин, Трабектедин, Brentuxимаб ведотин, Эрибулин мезилат. Кратко описаны механизмы действия и отличительные особенности каждого из них. Данные литературы свидетельствуют о том, что природные противоопухолевые препараты морского происхождения обладают уникальными разнонаправленными механизмами воздействия на опухолевые процессы, имеют несколько конкретных мишеней с минимально приемлемыми побочными эффектами и представляют интерес благодаря их цитотоксической и хемосенсибилизирующей активности.

Ключевые слова: противоопухолевые лекарственные препараты, морские организмы.

ВВЕДЕНИЕ

Анализ возможных коррелятов между индивидуальными особенностями паттерна ЭЭГ и уровнем развития интеллекта является одним из актуальных направлений исследований, посвященных поиску нейробиологических механизмов, лежащих в основе формирования когнитивных способностей у человека. К настоящему времени примеры наличия корреляционных зависимостей между индивидуальным уровнем развития интеллекта и различными параметрами ЭЭГ-активности продемонстрированы уже во многих исследованиях. Можно выделить две группы характеристик ЭЭГ, для которых были обнаружены такого рода соотношения: во-первых, показатели амплитуды ритмов, во-вторых, различные параметры коннективности ЭЭГ, такие, например, как когерентность. Мощность ЭЭГ, в целом, положительно коррелирует с уровнем общего интеллекта [1, 2]. В частности, данная закономерность имеет место для частотных диапазонов, соответствующих альфа- и бета-ритмам [3, 4]. В случае низкочастотной ЭЭГ (дельта- и тета-ритмы) более высоким показателям интеллекта соответствовала сниженная амплитуда данных ритмов в выборке детей, демонстрирующих трудности в обучении [1], чего, однако, не наблюдалось в выборке типично развивающихся детей [5]. Показана более сильная связь между интеллектом и

мощностью высокочастотного альфа-ритма (10–12 Гц), по сравнению с низкочастотным (8–9 Гц) [6, 7].

Одним из объектов в исследованиях нейрофизиологических коррелятов интеллекта может выступать активность системы зеркальных нейронов в связи с представлениями о ее роли в процессах социального научения через подражание [8, 9]. Опосредуя взаимосвязь между собственными действиями человека и его восприятием действий других, оптимальное развитие данной системы должно быть важным фактором формирования общего интеллекта. Популярна гипотеза о том, что активность сенсомоторного (мю-) ритма ЭЭГ можно рассматривать в качестве одного из функциональных маркеров процессов активации «зеркальной» системы мозга [10, 11]. Считается, что данный ритм отражает процессы активации и торможения в соматосенсорных и моторных корковых проекциях. В частности, при осуществлении движений правой рукой максимальная десинхронизация мю-ритма регистрируется в центральном отведении С3 [12]. Полагают, что связанная с событием десинхронизация, вызванная процессами таламокортикальной стимуляции, является надежным коррелятом активации нейронных ансамблей [13]. Люди, имеющие более высокие показатели интеллекта, как правило, демонстрируют более выраженную корковую активацию в задачах, предполагающих обработку визуо-пространственной информации [14].

Ранее нами уже была выявлена взаимосвязь между модуляциями мю-ритма в процессе наблюдения за действиями других и уровнем когнитивного развития у детей [15]. Группой других исследователей опубликованы данные о корреляции между уровнем невербального интеллекта и силой десинхронизации мю-ритма при осуществлении целенаправленных движений у взрослых испытуемых [16]. Целью настоящего исследования стал поиск возможных взаимосвязей между уровнем общего интеллекта и особенностями десинхронизации альфа-ритма при зрительном восприятии целенаправленных движений другого человека взрослыми. Рак - одно из самых серьезных смертельных заболеваний в современном мире, уносящее миллионы человеческих жизней ежегодно. Это одна из глобальных медицинских проблем, известных с древних времен, приобретающая все более угрожающие масштабы в 21-м столетии. Согласно данным статистики ВОЗ, ежегодно в мире диагностируется около 10 миллионов новых случаев рака, а на учете в специализированных учреждениях состоит более 35 миллионов человек. В текущем году, по оценкам экспертов ВОЗ, врачи диагностируют более 18 млн новых случаев онкологических заболеваний и около 9,6 млн человек скончаются от этой болезни. [1].

Несмотря на значительный прогресс в области диагностики и химиотерапии, рак остается второй из основных причин смерти в мире, унося каждую шестую жизнь. Новые подходы к борьбе с раком нередко терпят неудачу из-за частых генетических изменений и мутаций в онкологических геномах, что требует постоянного изучения механизмов развития разных типов рака и разработки новых препаратов для проведения эффективной химиотерапии. Так же, из-за высокой частоты побочных эффектов, вызванных современными химиотерапевтическими препаратами, для лечения больных раком по-прежнему требуются новые, более

эффективные противораковые средства. Для решения этих проблем разрабатываются лекарства на основе природных соединений, являющихся эффективными в отношении нескольких типов рака, влияющих на несколько мишеней, обладающих наименьшими побочными эффектами [2, 3].

Цель данной работы – представить обобщенные данные литературы об используемых в настоящее время, разрешенных к применению в лечебной практике, лекарственных противоопухолевых препаратах из морских организмов.

В настоящее время существует серьезная заинтересованность в исследовании природных химических соединений с противораковыми свойствами. Это объясняется тем, что, во-первых, растения продуцируют сложные биологически активные молекулы, эффективность которых превышает эффективность синтетических аналогов [4, 5]. Во-вторых, естественные противораковые соединения прекрасно вписываются в механизменный подход к разработке противоопухолевых средств. Убедительные доказательства показывают, что фитохимические вещества могут ингибировать раковые процессы, нарушая множественные механизмы, являющиеся центральными для развития рака [6, 7]. В третьих, на сегодняшний день доступны технологии, позволяющие выделять и идентифицировать второстепенные компоненты, которые могут быть столь же важны, как и основные фитохимические вещества. В-четвертых, природные соединения уже в течение длительного времени используются в практике, и зарекомендовали себя как высокоэффективные противораковые средства. [8]. В отличие от синтетических лекарств, которые действуют как молекулы-мишени, фитохимические вещества являются молекулами с несколькими мишенями, которые регулируют рост и прогрессирование рака [9].

Утверждение о преобладающей роли фитохимикатов в здравоохранении опирается на отчет Всемирной организации здравоохранения, в котором сообщается о том, что 80 % мирового населения использует лекарственные средства природного происхождения для первичной медико-санитарной помощи [10]. В настоящее время более 60 % коммерчески доступных противоопухолевых препаратов получают из природных источников, включая растения, морские организмы и микроорганизмы [10, 8].

Морские экосистемы содержат огромные, все еще неисследованные и таксономически разнообразные макро- и микроорганизмы. Хотя морские соединения представлены в современной фармакопее недостаточно, ожидается, что морская среда станет бесценным источником новых соединений в будущем, так как она представляет собой 95 % биосферы. В Национальном институте рака, США, скрининг доклинической цитотоксичности показал, что примерно 1 % испытываемых морских образцов продемонстрировали противоопухолевый потенциал по сравнению с 0,1 % испытываемых наземных образцов [11]. Этот 10-кратный перевес связан с большим химическим разнообразием морских организмов, что объясняется условиями обитания, присущими морской среде, такими как высокая соленость, высокое давление и относительно постоянная температура. Кроме того, считается, что огромная конкуренция за продукты питания и кислород стимулирует морские организмы к производству вторичных метаболитов для защиты и выживания [12].

Эти морские организмы способны создавать новые молекулы с большим структурным разнообразием и различными интересными фармакологическими свойствами [13–15].

Leal M. C. et al. [16] указывают на то, что подходящие природные источники для обнаружения новых потенциально биоактивных молекул многочисленны, и морская среда, укрывающая огромное разнообразие организмов, отличающихся своей физиологией и способностью к адаптации, становится одним из лучших мест для идентификации новых препаратов. Из-за технических ограничений эксплуатация морских организмов началась со сбора крупных существ, таких как красные водоросли, губки и мягкие кораллы, которые производят большое количество соединений с совершенно уникальными химическими структурами. Только беспозвоночные составляют приблизительно 60 % всех морских животных и были описаны как источник более 11 000 новых натуральных продуктов с 1990 года [17, 18].

Наиболее распространенные морские беспозвоночные – *Porifera*, *Cnidaria*, *Mollusca*, *Arthropoda* и *Echinodermata phyla*, обеспечивают значительное количество натуральных продуктов с фармакологическими свойствами, некоторые из которых уже находятся в клинических испытаниях [19]. В ответ на воздействие экстремальных и изменяющихся условий обитания они синтезируют большое количество вторичных метаболитов, которые не могут быть получены из других организмов. В дополнение к большой численности уникальных натуральных продуктов, создаваемых беспозвоночными, особым источником биоактивных соединений их делает и разнообразие группы [20]. Существует гипотеза о том, что высокое таксономическое разнообразие коррелирует с широким химическим разнообразием натуральных продуктов. Это разнообразие дает богатый источник химических соединений, являющихся достойными потенциальными кандидатами для производства противоопухолевых препаратов [21–24]. В настоящее время различные биологически активные вещества из разных беспозвоночных (конусные улитки, мягкие кораллы, губки, морские шприцы, морские черви, мшанки, морские слизняки и другие морские организмы) признаны важным источником противоопухолевых соединений [25, 14].

При изучении и эксплуатации морской среды внимание так же было обращено на такие микроорганизмы, как морские цианобактерии, морские грибы и ряд других групп морских бактерий, отличающихся способностью производить метаболиты с непревзойденными структурами. В настоящее время микроорганизмы являются крупным источником структурно разнообразных биоактивных метаболитов и некоторых других наиболее важных активных ингредиентов, известных на сегодняшний день. В последнее время было доказано, что многие соединения, ранее выделенные из морских макроорганизмов, таких как губки и оболочники, на самом деле являются продуктами метаболизма ассоциированных микроорганизмов [25].

Морские производные соединения охватывают широкий спектр химических классов, включая терпены, поликетиды, ацетогенины, пептиды, алкалоиды и многие другие. N. Sithranga Voopathy et al. [26] в своей работе отмечают, что морская флора богата химически активными веществами, преимущественно принадлежащими к

полифенолам и сульфатированным полисахаридам. Полифенолы и полисахариды являются преобладающей группой соединений, которые применимы в качестве антиоксидантов, иммуномодуляторов и антиканцерогенов, которые обладают и множеством других фармакологических свойств. Авторы указывают на то, что эти вещества активируют макрофаги, индуцируют апоптоз и предотвращают окислительное повреждение ДНК, тем самым контролируя канцерогенез.

Один из наиболее плодотворных подходов при терапии раковых заболеваний основан на поиске и применении природных ингибиторов важнейших внутриклеточных мишеней опухолевых клеток. Ведется активный поиск индукторов апоптоза опухолевых клеток, ингибиторов ангиогенеза, ингибиторов протеинкиназ различного типа, а также белков, регулирующих клеточный цикл.

Таким образом, идентификация новых структур и понимание их молекулярного механизма являются не только актуальными вопросами, но и могут в значительной степени способствовать конкретным стратегиям развития успешной химиотерапии раковых заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск доступных литературных источников, опубликованных в базе данных Medline, Pubmed, Elibrary. В обзор включены публикации за период с 2003 года по 2018 года. Из 132 найденных источников литературы 78 были использованы для написания систематического обзора. В работе представлены сведения за последние 15 лет о разрешенных к применению в онкологической практике лекарственных противоопухолевых препаратах морского происхождения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Многие морские соединения вызвали интерес в связи с их цитотоксичностью в отношении разных типов опухолей. Эти вещества могут проявлять противоопухолевый хемопревентивный или терапевтический эффект различными путями: прямым повреждающим действием на опухолевую клетку, замедлением скорости генерации опухолевых клеток настолько, что они практически перестают делиться, повреждением ДНК клеток и потерей ими основных свойств метастазирования и инвазивности, прерыванием клеточного цикла, индукцией апоптоза опухолевых клеток. На сегодняшний день из морских источников получено более 20 000 новых химических веществ, и это число растет с каждым годом. В последнее время морские вторичные метаболиты стали субстратами для значительного количества лекарств, большинство из которых находятся в доклиническом или раннем клиническом испытании, причем только ограниченное количество уже существует на рынке [20].

Пять лекарственных препаратов из морских беспозвоночных утверждены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) и зарегистрированы в качестве фармацевтических препаратов для лечения больных раковыми заболеваниями (табл. 1).

Таблица 1.
Противоопухолевые препараты из морских беспозвоночных, одобренные
ЕМЕА и FDA, доступные на рынке

Название препарата (аналоги)	Соединение / Морской организм	Механизм действия / Мишень	Химический класс / Активная концентрация	Впервые одобрено (организация /год/ производитель)	Ссылка
1	2	3	4	5	6
Цитарабин (Cytarabine, ARA-C, Cytosar-U [®] , Depocyt [®])	Spongothymidine/sponge <i>Cryptotethya crypta</i> Laubenfels, 1949	Ингибитор ДНК-полимеразы / Клетки острого миелоидного лейкоза (AML)	Нуклеозид / 272 нг/мл (IC ₅₀)	FDA/1969 / Bedford Laboratories, США, King Pharmaceuticals (Tenafly, NJ, США)	27, 28, 29, 25, 21
Гемцитабин (Gemcitabine, GEM, Gemzar)	Spongothymidine/sponge <i>Cryptotethya crypta</i> Laubenfels, 1949	Ингибитор рибонуклеотидредуктазы / Немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, мочевого пузыря, яичников, поджелудочной железы, шейки матки	Нуклеозидный аналог дезоксицитидина	FDA / 2006 / ELI LILLY VOSTOK S.A. (Швейцария)	30, 21
Трабектедин (Ecteinascidin, Trabectedin, Yondelis [®])	Ecteinascidin 743/tunicate <i>Ecteinascidia turbinata</i> Herdman, 1880.	Ингибитор транскрипции генов. Взаимодействует с системой репарации нуклеотидов, связанной с транскрипцией / Клеточные линии карциномы человека MFC7 A549	Алкалоид / 0.6 нг/мл (IC ₇₀) 5.6 нг/мл (IC ₇₀)	ЕМЕА / 2007 / PharmaMar (Colmenar Viejo, Испания)	31, 25, 29, 21

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6
Эрибулин мезилат Eribulin mesylate (Halaven®)	Halichondrin B / sponge <i>Halichodria okadai</i> Kadota, 1922	Ингибитор образования микротрубочек нетаксанового ряда/ Клетки рака толстой кишки DLD-1, андрогенчувствительные клетки аденокарциномы предстательной железы человека LNCaP клетки промиелоцитарной лейкемии HL-60	Макролид / 6.934 ng/mL (IC ₅₀) 0.365 ng/mL (IC ₅₀) 0.657 ng/mL (IC ₅₀)	FDA / 2010 / Eisai (Япония)	32, 25, 29, 21
Брентуксимаб ведотин (Brentuximab vedotin, Adcetris®)	Dolastatin 10/ <i>Dolabella auricularia</i> Lanark 1801 / <i>Symploca sp.</i> VP642 Kützing и Gomon, 1892	CD 30-направленный антителоцитотоксический лекарственный конъюгат / Неходжкинские лимфомы (Kagras 299)	Конъюгат антителолекарственной субстанции (КАТЛС) / 2.5 нг/мл (IC ₅₀)	FDA, 2011 / Seattle Genetics (Bothell, WA, США); Takeda GRDC (Япония)	33, 25, 29, 21

В своей работе Гелашвили Д. Б. и соавт. [34] указывают на то, что большой теоретический и практический интерес представляют антимикробные, цитотоксические и цитостатические вещества, выделенные из морских губок. Уже первые данные о противоопухолевом и цитостатическом действии биологически активных веществ губок стимулировали активный поиск новых соединений. В настоящее время из губок получен широкий спектр химических соединений, обладающих противоопухолевым действием. Так, из губок *Cryptotethia crypta* были получены нуклеозиды спонготимидин и спонгоуридин, а затем и ряд других, содержащих арабинозные остатки вместо рибозных или дезоксирибозных, как в большинстве соединений этого класса. Эти работы стимулировали появление в фармакологии концепции антиметаболитов [34]. Антиметаболиты включаются в биосинтез тех или иных биополимеров, чаще всего ДНК, и тормозят его, тем самым проявляя противоопухолевые свойства. На их основе были разработан арабинонуклеозидный медицинский препарат Цитарабин, который был синтезирован химическим путем в 1959 году, а затем продуцирован ферментацией *Streptomyces griseus*. Интересным является тот факт, что естественный аналог цитарабина позднее был выделен из коралла *Eunicella cavolini*, но, очевидно, выход извлечения 0,04 % превратил этот источник в экономически невыгодный [25]. Цитарабин по-прежнему является препаратом для лечения миелоидного лейкоза, неходжжинской лимфомы и

менингеальной лейкемии. Его можно использовать отдельно или в комбинации с другими противоопухолевыми агентами. Lichtman M. A. [35] считает, что даже спустя 40 лет после выхода на рынок цитарабина все еще нет лучшего подхода к лечению этих заболеваний, несмотря на исследовательские усилия по улучшению химиотерапии. Однако цитарабин обладает коротким периодом полувыведения, низкой стабильностью и ограниченной биодоступностью [36], причины, по которым терапевтические режимы состоят в непрерывной внутривенной инфузии в течение семи дней, в первые трое суток – в сочетании с другими препаратами, что может привести к передозировке и возникновению побочных эффектов. Поэтому, с целью недопущения побочных реакций и повышения эффективности цитарабина, разрабатываются разные пролекарственные стратегии и системы доставки. Первым шагом к улучшению биодоступности и стабильности цитарабина было понимание его механизма действия. Препарат обладает низкими скоростями пассивной диффузии через мембраны и входит в клетки, действующие как миметические субстраты для специализированных белков-переносчиков нуклеозидов. Хотя механизм действия еще не полностью изучен, доказано, что цитарабин внутриклеточно посредством дезоксицитидинкиназы превращается в активный трифосфат цитарабина. Активность происходит в результате ингибирования ДНК-полимеразы путем конкуренции с дезоксицитидинтрифосфатом, что приводит к ингибированию синтеза ДНК. Сообщалось также об ограниченном, но значительном включении цитарабина в ДНК и РНК, что так же может способствовать цитотоксическим эффектам [36]. Как и любые другие молекулы, натуральные морские соединения могут быть дополнительно улучшены либо путем усиления эффективности и селективности для мишени, либо достижением оптимальных фармакокинетических и фармакодинамических свойств. В случае цитарабина эти свойства улучшались путем модификации системы доставки, т.к. у пациентов с менингеальным лейкозом, например, цитарабин оказался неспособен проникать через гематоэнцефалический барьер, в результате чего его действие в головном мозге оказалось очень ограниченным [37]. Этот дефект был компенсирован составом липосомальной формы с медленным высвобождением цитарабина (DepoCyte[®]), которая обеспечивает его постепенное высвобождение, таким образом поддерживая длительные концентрации цитотоксических препаратов в спинномозговой жидкости. DepoCyte[®] одобрен в США и Европе. Как и в случае с другими известными одобренными препаратами, он по-прежнему используется более 40 лет после его первоначального одобрения. Существует немало работ, описывающих разные схемы применения цитарабина, интересной является статья David J. Newman, в которой рассматривается вопрос о применении высоких доз цитарабина во время ремиссии у взрослых пациентов с острой миелоидной лейкемией [38]. Цитарабин входит в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ, наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств, необходимых в системе здравоохранения.

Гемцитабин представляет собой нуклеозидный аналог противоопухолевого агента широкого спектра действия – дезоксицитидина, который обладает широким спектром противоопухолевой активности против солидных опухолей, оказывает антипролиферативное действие посредством «маскированного прекращения»

репликации ДНК и нацеливания на рибонуклеотидредуктазу – фермент, необходимый для репликации и восстановления ДНК, успешно сочетается с рядом различных иммунотерапевтических препаратов при раке [30, 24]. Гемцитабин, наряду с цитарабином, также относится к группе антиметаболитов – противоопухолевых препаратов, механизм действия которых реализуется как путем встраивания в молекулу ДНК (гемцитабин, цитарабин) и ингибирования фермента ϵ -ДНК-полимеразы (цитарабин), так и за счет особенностей метаболизма (капецитабин). В результате прекращается деление опухолевых клеток. Несмотря на структурное и фармакологическое сходство с цитарабином, гемцитабин обладает отличительными особенностями метаболизма и механизма действия. После прохождения через клеточную мембрану, при опосредовании переносчиков нуклеозидов, гемцитабин подвергается сложному внутриклеточному превращению в нуклеотиды гемцитабиндифосфат и гемцитабинтрифосфат, ответственный за его цитотоксические действия. Цитотоксическая активность гемцитабина может быть результатом нескольких действий, направленных на синтез ДНК. Он является пролекарством и, будучи перенесен в клетку, должен быть фосфорилирован дезоксицитидинкиназой в активную форму. Как гемцитабиндифосфат, так и гемцитабинтрифосфат ингибируют процессы, необходимые для синтеза ДНК. Включение гемцитабинтрифосфата в ДНК, скорее всего, является основным механизмом, посредством которого гемцитабин вызывает гибель клеток. После включения гемцитабинового нуклеотида на конце удлиняющейся цепи ДНК добавляется еще один дезоксинуклеотид, и после этого ДНК-полимеразы не могут действовать. Это действие, называемое «завершением маскированной цепи», похоже, блокирует лекарство в ДНК, потому что экзонуклеазы не могут удалить гемцитабиновый нуклеотид из этого предпоследнего положения. Включение гемцитабинтрифосфата в ДНК сильно коррелирует с ингибированием дальнейшего синтеза ДНК. По сравнению с цитарабином, гемцитабин служит лучшим транспортным субстратом, более эффективно фосфорилируется и медленнее элиминируется. Эти различия, а также само потенцирование, маскированное прекращение цепи и ингибирование рибонуклеотидредуктазы, которые не встречаются у цитарабина, могут объяснить, почему гемцитабин эффективен, а цитарабин не активен в солидных опухолях. [39]. Эта уникальная комбинация метаболических свойств и механических характеристик показывает, что гемцитабин может быть синергичным с другими лекарственными средствами, повреждающими ДНК. Более того, уникальные воздействия, которые метаболиты гемцитабина оказывают на клеточные регуляторные процессы, служат для повышения общей активности ингибирования клеточного роста. Это взаимодействие называется «самонаделение», этим эффектом обладает очень ограниченное число других противоопухолевых препаратов. Сообщается так же, что гемцитабин усиливает вакцинацию дендритных клеток в клинических и доклинических испытаниях, возможно, поощряя цитотоксический ответ Т-клеток против субдоминантных иммунных эпителиев [40–43]. По данным Suzuki E. et al. [44], гемцитабин выборочно удаляет миелоидные супрессорные клетки у мышей, и это может быть связано с потенцированием иммунотерапии, которое наблюдается в сочетании с данным

препаратом. Однако это не было широко изучено у людей, где имеются противоречивые сообщения о способности лечения с использованием гемцитабина для снижения процента Lin-DR-CD11b⁺MDSC у пациентов с запущенной аденокарциномой [45, 46]. В своих исследованиях Nowak A.K. et al. [47] указывают на то, что гемцитабин не ассоциируется с подавлением лимфатической активности у онкологических больных. Показано так же, что он увеличивает инфильтрацию опухоли у мышей, улучшая кросс-праймирование опухолеспецифических CD8⁺ Т-клеток. Кроме того, гемцитабин увеличивает абсолютные числа и процент периферических CD14⁺ моноцитов и DC у пациентов с раком поджелудочной железы [48, 49], а у мышей расширяет диапазон опухолевых антигенов путем смещения ответа Т-клеток CD8⁺ на субдоминантные эпитопы [50]. Гемцитабин одобрен для лечения больных с немелкоклеточным раком легкого, раком поджелудочной железы, мочевого пузыря, молочной железы [51].

Одним из современных подходов к разработке противоопухолевых средств является создание таргетных препаратов, обладающих направленным действием на раковые клетки при отсутствии агрессивного воздействия на здоровые клетки организма. С этой целью создаются конъюгаты противоопухолевых препаратов и веществ, которые специфичны для опухолевых клеток [49]. За последние несколько десятилетий конъюгаты антитело-лекарство (АЛК) произвели революцию в области химиотерапии рака. В отличие от обычных методов лечения, которые повреждают здоровые ткани при увеличении дозы, АЛК используют моноклональные антитела (мАт) для специфического связывания целевых опухолевых антигенов и доставки высокоэффективного цитотоксического агента. При внутривенном введении АЛК связываются с их целевыми антигенами и объединяются через рецептор-опосредованный эндоцитоз. Это облегчает последующее высвобождение цитотоксина, что в конечном итоге приводит к апоптотической гибели раковой клетки. Три компонента АЛК – мАт, линкер (2-х цепочный фрагмент ДНК) и цитотоксин влияют на эффективность и токсичность конъюгата. Оптимизация каждого из них, одновременно улучшая функциональность АЛК в целом, была одним из основных аспектов проектирования и разработки последнего. В дополнение к этому, выбор клинически значимых целей, а также положение и количество связей также являются ключевыми факторами эффективности АЛК. Среди одобренных к применению АЛК морского происхождения только брентуксимаб ведотин (БВ) продемонстрировал высокую эффективность как при лечении гематологических, так и солидных злокачественных опухолей [52, 53]. БВ представляет собой конъюгат антитело-лекарство, состоящее из анти-CD30 мАт, связанного с расщепляемым пептидом, с высокоэффективным ингибитором тубулина ТМАЕ. CD30 является членом семейства фактора некроза опухолей (TNF), идентифицированного на клетках Рида-Штернберга классической лимфомы Ходжкина (ЛХ). Связывание БВ с поверхностью клетки приводит к интернализации и лизосомальному протеолитическому расщеплению линкера, высвобождающего ТМАЕ. Он избирательно нацелен на опухолевые клетки, экспрессирующие антиген CD30, который специфически присутствует в раковых клетках типа ЛХ и анапластической крупноклеточной лимфомы (АКЛ). Он подает токсин-монометил ауристатин Е

(ТМАЕ) с токсинными микротрубочками в CD30-экспрессирующие клетки. ТМАЕ является синтетическим производным соединения, называемого доластатин 10, который выделен из морского моллюска *Dorabella auricularia* [54]. БВ получил одобрение для лечения пациентов с рецидивирующим или рефрактерным CD30 + HL после аутологичной трансплантации стволовых клеток (ASCT) или пациентов, не различимых для ASCT, у которых не было, по крайней мере, двух других методов химиотерапии. Он также был одобрен для пациентов с АКЛ в качестве второй линии. Степанова В. Н. и соавт. [55] представили обзор основных опубликованных за последние 10 лет клинических исследований эффективности БВ у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-положительной ЛХ. В итоге проведенного литературного анализа авторами обнаружено, что частота полного ответа на терапию БВ, а также общая выживаемость и выживаемость без прогрессии при применении БВ у разных популяций пациентов отличаются; в большинстве случаев отмечен результат эффективности в пользу БВ [55].

Одновременно с развитием таргетного направления в лекарственном лечении сарком мягких тканей появился новый препарат трабектедин, получивший одобрение ЕМЕА в качестве варианта терапии для ранее леченных пациентов с распространенными саркомами мягких тканей. За последние 25 лет это явилось первым одобрением нового лекарственного средства регуляторными органами по данному показанию. Трабектедин является тритетрагидроизохинолиновым производным, выделенным из морского хордового подтипа оболочников — асцидии *Ecteinascidia turbinata*. В настоящее время препарат производится синтетическим путем. Его молекула включает три тетрагидроизохинолоновых кольца и образует ковалентные, но обратимые связи в малой бороздке ДНК. Два кольца связываются с азотом во втором положении гуаниновых оснований, преимущественно в последовательностях G-C. Это изгибает ДНК в направлении большой бороздки, причем третье кольцо выходит за контур молекулы ДНК, нарушая связывание с ней различных белков репарации. Этот механизм объясняет противоопухолевое действие трабектедина [56, 9]. Кроме того, как указывает Reichardt P. [57], некоторые особенности клинической эффективности трабектедина отличаются от свойств других онкологических агентов. К ним относятся длительная стабилизация роста опухоли, благоприятные исходы при саркомах с генетическими мутациями, долговечность ответа (даже после возобновления терапии после ее прерывания) и отсутствие кумулятивной токсичности. Трабектедин связывается с N2 аминогруппой гуаниновых остатков в малой бороздке двойной спирали ДНК и вызывает двухцепочечные разрывы [58, 59]. Он прерывает клеточный цикл, вызывает апоптоз раковых клеток и подавляет аномальную экспрессию транскрипционного фактора, такую как FUS-CHOP или EWS-CHOP. Ингибирует выделение цитокинов моноцитами и макрофагами в микроокружении опухоли посредством его прямого цитотоксического воздействия на связанные с опухолью макрофаги [60]. D'Incalci M. et al. [31] акцентируют внимание на том, что воздействие этого лекарственного средства на микроокружение опухоли считается критически важным в терапии рака из-за результирующего ингибирования неоангиогенеза и метастатического потенциала раковых клеток. Подробный анализ

достигнутых эффектов, описанных в работе George D. D. [61], показал большую эффективность трабектедина при липо- и лейомиосаркомах. В обзоре автор приводит данные о результатах исследования трабектедина для разных типов рака. Отсутствие перекрестной резистентности трабектедина с другими химиотерапевтическими агентами может объясняться его сложными уникальными механизмами действия, что дает большой потенциал для его обширного применения в практике. [58–60, 31]. Так, более 70 клинических испытаний, зарегистрированных в базе данных Национального института США по здравоохранению, в настоящее время продолжают оценивать трабектедин в исследованиях фазы I / III, особенно для рецидивирующего рака яичников и саркомы мягких тканей [62, 57]. Препарат одобрен для лечения больных с неоперабельной или метастатической липосаркомой или лейомиосаркомой, получавших предварительную схему, содержащую антрациклин. В мае 2015 года трабектедин получил полное маркетинговое одобрение для лечения пациентов с раком яичников и саркомами мягких тканей от Европейской комиссии [63].

Мезилат эрибулина (эрибулин) представляет собой синтетический аналог галихондрина В, экстрагированного из *Porifera Halichondria okadai*. Галихондрин В вызвал интерес в качестве перспективного соединения с противоопухолевыми эффектами, но его сложная структура и низкий выход из природных источников сильно ограничивали его возможности для клинического развития. Прорыв произошел в 1992 году, когда лаборатории Kishi Y. удалось добиться полного синтеза галихондрина В [64]. Это позволило разработать, синтезировать и испытать многие аналоги этого соединения, один из которых, эрибулин (ER-086526, E7389, NSC-707389). В работе Yu MJ et al. [65] описал, как из сложного, трудоемкого химического синтеза эрибулина, состоящего из 63 этапов, процесс производства был сделан экономически целесообразным. Эрибулин представляет собой дестабилизирующий микротрубочек агент, который увеличивает образование aberrантных митотических веретен, что приводит к необратимой митотической остановке [66]. Он обладает мощными микротрубочки-деполимеризующими свойствами, которые отличают его от других агентов, нацеленных на микротрубочки. Дестабилизирующие микротрубочки препараты, по мнению Darcy Bates and Alan Eastman [67], гораздо больше, чем просто антимиотические противоопухолевые средства. Они по-прежнему являются одними из наиболее эффективных противоопухолевых препаратов, возможно, потому, что их действия на сети микротрубочек простираются далеко за пределы способности останавливать клетки в митозе и включают индукцию апоптоза на всех этапах клеточного цикла. Кроме того, имеются данные о том, что эрибулин оказывает глубокое воздействие на микроокружение опухоли, которое отличается от такового паклитаксела и, возможно, других противоопухолевых средств [68]. Препарат так же воздействует на аномальную сосудистую сеть опухоли, где она увеличивает образование микрососудов и, следовательно, перфузию опухоли [69, 70]. Еще одним свойством эрибулина, положительно влияющим на исход опухолевого процесса, является способность влиять на процесс перехода эпителия в мезенхиму. Во время этого процесса эпителиальные клетки принимают мезенхимальный фенотип, связанный с лекарственной устойчивостью, инвазией,

метастазами и изменениями фенотипа стволовых клеток [71]. Эрибулину удалось остановить этот переход в трех трехцепочечных клеточных линиях рака молочной железы, уменьшив их мезенхимальный ген и профили белка в пользу эпителиального [72, 73]. Исследования Kolb E. A. et al. [74] показали, что в доклинических исследованиях эрибулин проявлял противоопухолевую активность в отношении многих видов рака, таких как рак молочной железы, яичника, толстой кишки, поджелудочной железы, головы и шеи, немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого, лейомиосаркома, фибросаркома, глиобластома, меланома и острый лимфоцитарный лейкоз. В клинических испытаниях, проведенных на пациентах с местно-распространенным или метастатическим раком, эрибулин увеличивал без прогрессирования общую выживаемость по сравнению с эталонным препаратом с управляемыми побочными эффектами, такими как нейтропения, недомогание и периферическая невропатия [75, 76]. Клиническое исследование EMBRACE так же показало преимущество выживаемости пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком молочной железы, которые получали лечение эрибулином по сравнению с лечением выбора врача (который включал другие тубулин-таргетирующие агенты) [77]. Эрибулин был одобрен для лечения метастатического рака молочной железы или местного рака молочной железы в качестве терапии третьей линии после двух химиотерапевтических режимов с антрациклином и таксаном, для метастатической или неоперабельной липосаркомы в качестве химиотерапии второй линии после предшествующей терапии, содержащей антрациклин [57, 47, 78].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морские организмы, являясь неисчерпаемым источником множества химических соединений с разнообразными фармакологическими свойствами, в том числе противоопухолевыми, могут использоваться не только в качестве лечебных препаратов, но и в качестве канцеропреventивных средств. Их биологические эффекты реализуются посредством различных биохимических путей: воздействие на развитие клеточного цикла, апоптотические механизмы, дезактивация свободнорадикальных реакций, процессы индукции противоопухолевого иммунитета, ингибирование опухолевого иммунитета, потенцирование противовоспалительных механизмов и т.д. По этой причине данные соединения представляют большой практический интерес для разработки биологически активных веществ с противоопухолевой активностью для применения в профилактических целях людям, относящимся к группам риска по возникновению раковых заболеваний. Они способны действовать синергично с другими природными антиканцерогенами с иными механизмами действия. Однако, их применение с целью профилактики онкологических заболеваний требует дальнейшего изучения и проведения соответствующих клинических испытаний.

Многие подходы к борьбе с раковыми заболеваниями часто неэффективны из-за неблагоприятных реакций, резистентности к лекарственным средствам или неадекватной специфичности целевых отдельных противораковых агентов. Природные морские соединения, которые, как полагают, имеют несколько

конкретных мишеней с минимально приемлемыми побочными эффектами, представляют интерес для многих исследователей благодаря их цитотоксической и хемосенсибилизирующей активности.

Таким образом, представленные на рынке и описанные в литературе противоопухолевые препараты морского происхождения, благодаря широкой панели биоактивности, являются исключительно интересными высокоценными ингредиентами для применения в фармацевтической промышленности. Хотя существуют новые подходы к открытию лекарств, такие как комбинаторная химия и компьютерное молекулярное моделирование, естественные биологически активные соединения все еще играют и будут продолжать играть ведущую роль в обнаружении эффективных лекарств для лечения и профилактики рака.

Работа выполнена по теме государственного задания ФГБУН ИМБИ РАН № госрегистрации 0828-2019-0004 «Исследование механизмов управления продукционными процессами в биотехнологических комплексах с целью разработки научных основ получения биологически активных веществ и технических продуктов морского генезиса».

Список литературы

1. World Health Organization Media Centre. Cancer. Fact Sheet No. 297. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> (accesses by 08.09.2018).
2. Millimouno F. M. Targeting apoptosis pathways in cancer and perspectives with natural compounds from mother nature / F. M. Millimouno, J. Dong, L. Yang [et al.] // Cancer Prev Res (Phila). – 2014. – Vol. 7. – P. 1081–102.
3. Thazin Nwe Aung. Understanding the Effectiveness of Natural Compound Mixtures in Cancer through Their Molecular Mode of Action / Thazin New Aung, Zhipeng Qu, R. Daniel Kortschak [et al.] // Int J Mol Sci. – 2017. – Vol. 18(3). – P. 656.
4. Monks N. R. Natural products genomics: A novel approach for the discovery of anticancer therapeutics / N. R. Monks, B. Li, S. Gunjan [et al.] // J Pharmacol Toxicol Methods. – 2011. – Vol. 64. – P. 217–25.
5. Veeresham C. Natural products derived from plants as a source of drugs / C. Veeresham // J. Adv. Pharm Technol Res. – 2012. – Vol. 3, issue 4. – P. 200–201.
6. Ghantous A. Parthenolide: from plant shoots to cancer roots / A. Ghantous, A. Sinjab, Z. Herceg [et al.] // Drug Discov. Today. – 2013. – Vol. 18. – P. 894–905.
7. Schumacher M. Gold from the sea: Marine compounds as inhibitors of the hallmarks of cancer / M. Schumacher, M. Kelkel, M. Dicato [et al.] // Biotechnol. Adv. – 2011. – Vol. 29. – P. 531–547.
8. Mohamed Salah I. Abaza. Methylferulate from Tamarix aucheriana inhibits growth and enhances chemosensitivity of human colorectal cancer cells: possible mechanism of action / Mohamed Salah I. Abaza, Mohammad Afzal, Raja'a J. Al-Attayah [et al.] // BMC Complement Altern Med. – 2016. – Vol. 16. – P. 384.
9. Rahmani A. H. Therapeutic implications of black seed and its constituents thymoquinone in the prevention of cancer through inactivation and activation of molecular pathways / A. H. Rahmani, M. A. Alzohairy, M. A. Khan [et al.] // Evid Based Complement Alternat Med. – 2014. – Vol. 2014: 724658. – 13 p.
10. Dall'Acqua S. Natural products as antimetabolic agents / S. Dall'Acqua // Curr Top Med Chem. – 2014. – Vol. 14. – P. 2272–85.
11. Montaser R. Marine natural products: A new wave of drugs? / R. Montaser, H. Luesch // Future Med. Chem. – 2011. – Vol. 3(12). – P. 1475–1489.
12. Michelle S. Liberio. Identification of Eusynstyelamide B as a Potent Cell Cycle Inhibitor Following the Generation and Screening of an Ascidian-Derived Extract Library Using a Real Time Cell Analyzer /

- S. Michelle Liberio, Martin C. Sadowski, C. Colleen [et al.] // *Mar Drugs*. – 2014. – Vol. 12(10). – P. 5222–5239.
13. Nourhan Hisham Shady. Bioactive Natural Products of Marine Sponges from the Genus *Hyrtios* / Shady Nourhan Hisham, Ebaa M. El-Hossary, A. Mostafa Fouad [et al.] // *Molecules*. – 2017. – Vol. 22(5). – P. 781.
 14. Sherry Haynes. Anticancer Drugs From Marine Sources / Haynes Sherry // *Marine Biology*. – 2018. Available at: <https://owlcation.com/stem/Marine-Sources-for-Anticancer-Drugs>. [accessed 02.10.2018].
 15. Mishra B. B. Natural products: An evolving role in future drug discovery / B. B. Mishra, V. K. Tiwari // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46. – P. 4769–4807.
 16. Leal M. C. Trends in the discovery of new marine natural products from invertebrates over the last two decades — Where and what are we bioprospecting? / M. C. Leal, J. Puga, J. Serodio [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – e 30580.
 17. Blunt J. W. Marine natural products / J. W. Blunt, B. P. Copp, R. A. Keyzers [et al.] // *Nat. Prod. Rep.* – 2013 – Vol. 30. – P. 237–323.
 18. Blunt J. W. Marine natural products / J. W. Blunt, B. R. Copp, R. A. Keyzers [et al.] // *Nat. Prod. Rep.* – 2014. – Vol. 31. – P. 160–258.
 19. Gerwick W. H. Lessons from the past and charting the future of marine natural products drug discovery and chemical biology / W. H. Gerwick, B. S. Moore // *Chem. Biol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 85–98.
 20. Blunt J. W. Marine natural products / J. W. Blunt, B. R. Copp, R. A. Keyzers [et al.] // *R. Nat. Prod. Rep.* – 2015. – Vol. 32. – P. 116–211.
 21. Ruiz-Torres V. An Updated Review on Marine Anticancer Compounds: The Use of Virtual Screening for the Discovery of Small-Molecule Cancer Drugs / V. Ruiz-Torres, J. A. Encinar, M. H. Lopez [et al.] // *Molecules*. – 2017. – Vol. 22 (7). – P. 1037.
 22. Nikapitiya C. Bioactive secondary metabolites from marine microbes for drug discovery / C. Nikapitiya // *Food and Nutrition Research*. – 2012. – Vol. 65. – P. 363–387.
 23. Senthilkumar K. Marine invertebrate natural products for anti-inflammatory and chronic diseases / K. Senthilkumar, S.-K. Kim // *Evid. Based Complement. Altern. Med.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 572859.
 24. Tao X. M. Enhanced anticancer activity of gemcitabine coupling with conjugated linoleic acid against human breast cancer in vitro and in vivo / X. M. Tao, J. C. Wang, J. B. Wang [et al.] // *Eur. J. Pharm Biopharm.* – 2012. – Vol. 82(2) – P. 401–409.
 25. Martins A. Marketed Marine Natural Products in the Pharmaceutical and Cosmeceutical Industries: Tips for Success / A. Martins, H. Vieira, H. Gaspar, S. Santos // *Mar Drugs*. – 2014. – Vol. 12(2). – P. 1066–1101.
 26. Sithranga Boopathy N. Anticancer Drugs from Marine Flora: An Overview / N. Sithranga Boopathy, K. Kathiresan // *Journal of Oncology*. – 2010. – Vol. 2010, Article ID 214186. – 18 p.
 27. Mayer A. M. S. The odyssey of marine pharmaceuticals: A current pipeline perspective / A. M. S. Mayer, K. B. Glaser, C. Cuevas [et al.] // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2010. – Vol. 31. – P. 255–265.
 28. Desai U. Enhancement of the cytotoxic effects of Cytarabine in synergism with Hesperidine and Silibinin in Acute Myeloid Leukemia: An in-vitro approach / U. Desai, K. Shah, S. J. Mirza [et al.] // *Cancer Res. Ther.* – 2015. – Vol. 11. – P. 352–357.
 29. Kevin A. Martínez Andrade. Marine Microalgae with Anti-Cancer Properties / Andrade Kevin A. Martínez, Lauritano Chiara, Romano Giovanna [et al.] // *Mar. Drugs*. – 2018. – Vol. 16(5). – P. 165.
 30. Gravett A. M. N. Gemcitabine alters the proteasome composition and immunopeptidome of tumour cells / A. M. N. Gravett, S. Trautwei, A. G. StevanoviA [et al.] // *Oncoimmunology*. – 2018. – Vol. 7(6). – e1438107.
 31. D’Incalci M. Trabectedin, a drug acting on both cancer cells and the tumour microenvironment / M. D’Incalci, N. Badri, C. Galmarini [et al.] // *Br J Cancer*. – 2014. – Vol. 111. – P. 646–650.
 32. Jordan M. A. The primary antimetabolic mechanism of action of the synthetic halichondrin e7389 is suppression of microtubule growth / M. A. Jordan, K. Kamath, T. Manna [et al.] // *Mol. Cancer Ther.* – 2005. – Vol. 4(7). – P. 1086–1095.
 33. Newland A. M. Brentuximab vedotin : a CD30-directed antibody-cytotoxic drug conjugate / A. M. Newland, J. X. Li, L. E. Wasco [et al.] // *Pharmacotherapy*. – 2013. – Vol. 33. – P. 93–104.
 34. Гелашвили Д. Б. Зоотоксикология: биоэкологические и биомедицинские аспекты [Учебное пособие] / Д. Б. Гелашвили, В. Н. Крылов, Е. Б. Романова. – Нижний Новгород : Изд-во ННГУ, 2015. – 770 с.

35. Lichtman M. A. A historical perspective on the development of the cytarabine (7 days) and daunorubicin (3 days) treatment regimen for acute myelogenous leukemia: 2013 the 40th anniversary of 7+3 / M. A. A. Lichtman // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2013. – Vol. 50. – P. 119–130.
36. Chhikara B. S. Development of cytarabine prodrugs and delivery systems for leukemia treatment / B. S. Chhikara, K. Parang // *Expert Opin. Drug Deliv.* – 2010. – Vol. 7. – P. 1399–1414.
37. Kripp M. Treatment of lymphomatous and leukemic meningitis with liposomal encapsulated cytarabine / M. Kripp, R. D. Hofheinz // *Int. J. Nanomed.* – Vol. 2008. – Vol. 3. – P. 397–401.
38. David J. Newman. Marine-Sourced Anti-Cancer and Cancer Pain Control Agents in Clinical and Late Preclinical Development / Newman David J., M. Cragg Gordon // *Mar Drugs.* – 2014. – Vol. 12(1). – P. 255–278.
39. Mini E. Cellular pharmacology of gemcitabine / E. Mini, S. Nobili, B. Caciagli [et al.] // *Ann Oncol.* – 2006. – Vol. 17, Suppl 5. – V. 7–12.
40. Ghansah T. Dendritic cell immunotherapy combined with gemcitabine chemotherapy enhances survival in a murine model of pancreatic carcinoma / T. Ghansah, N. Vohra, K. Kinney [et al.] // *Cancer Immunol Immunother.* – 2013. – Vol. 62. – P. 1083–109.
41. Kimura Y. Clinical and immunologic evaluation of dendritic cell-based immunotherapy in combination with gemcitabine and/or S-1 in patients with advanced pancreatic carcinoma / Y. Kimura, J. Tsukada, T. Tomoda [et al.] // *Pancreas.* – 2012. – Vol. 41. – P. 195–205.
42. Hirooka Y. A combination therapy of gemcitabine with immunotherapy for patients with inoperable locally advanced pancreatic cancer / Y. Hirooka, A. Itoh, H. Kawashima [et al.] // *Pancreas.* – 2009. – Vol. 38(3). – e 69–74.
43. Mayanagi S. Phase I pilot study of Wilms tumor gene 1 peptide-pulsed dendritic cell vaccination combined with gemcitabine in pancreatic cancer / S. Mayanagi, M. Kitago, T. Sakurai [et al.] // *Cancer Sci.* – 2015. – Vol. 106. – P. 397–406.
44. Suzuki E. Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1+/CD11b+ myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity / E. Suzuki, V. Kapoor, A. S. Jassar [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 6713–6721.
45. Le H. K. Gemcitabine directly inhibits myeloid derived suppressor cells in BALB/c mice bearing 4T1 mammary carcinoma and augments expansion of T cells from tumor-bearing mice / H. K. Le, L. Graham, E. Cha [et al.] // *Int Immunopharmacol.* – 2009. – Vol. 9(7-8). – P. 900–909.
46. Annels N. E. The effects of gemcitabine and capecitabine combination chemotherapy and of low-dose adjuvant GM-CSF on the levels of myeloid-derived suppressor cells in patients with advanced pancreatic cancer / N. E. Annels, V. E. Shaw, R. F. Gabitass [et al.] // *Cancer Immunol Immunother.* – 2014. – Vol. 63 (2). – P. 175–183.
47. Nowak A. K. Induction of tumor cell apoptosis in vivo increases tumor antigen cross-presentation, cross-priming rather than cross-tolerizing host tumor-specific CD8 T cells / A. K. Nowak, R. A. Lake, A. L. Marzo [et al.] // *J Immunol.* – 2003. – Vol. 170(10). – P. 4905–4913.
48. Plate J. M. Effect of gemcitabine on immune cells in subjects with adenocarcinoma of the pancreas / J. M. Plate, A. E. Plate, S. Shott [et al.] // *Cancer Immunol Immunother.* – 2005. – Vol. 54. – P. 915–925.
49. Steinestel K. Clinical significance of epithelial-mesenchymal transition / K. Steinestel, S. Eder, A. J. Schrader [et al.] // *Clin. Transl. Med.* – 2014. – Vol. 3. – P. 17.
50. Jackaman C. Chemotherapy broadens the range of tumor antigens seen by cytotoxic CD8(+) T cells in vivo / C. Jackaman, D. Majewski, S. A. Fox [et al.] // *Cancer Immunol Immunother.* – 2012. – Vol. 61. – P. 2343–2356.
51. Kuo W.-T. Development of gelatin nanoparticles conjugated with phytohemagglutinin erythroagglutinating loaded with gemcitabine for inducing apoptosis in non-small cell lung cancer cells / W.-T. Kuo, J.-Y. Huang, M.-H. Chen [et al.] // *J. Mater. Chem. B.* – 2016. – Vol. 4. – P. 2444–2454.
52. Christina Peters. Antibody–drug conjugates as novel anti-cancer chemotherapeutics / Peters Christina, Brown Stuart // *Biosci Rep.* – 2015. – Vol. 35(4). – e00225.
53. Nikolaos Diamantis. Antibody-drug conjugates—an emerging class of cancer treatment / Diamantis Nikolaos, Banerji Udai // *Br J Cancer.* – 2016. – Vol. 114(4). – P. 362–367.
54. Saikia S. Marine steroids as potential anticancer drug candidates: In silico investigation in search of inhibitors of Bcl-2 and CDK-4/Cyclin D1 / S. Saikia, B. Kolita, P. P. Dutta [et al.] // *Steroids.* – 2015. – Vol. 102. – P. 7–16.

55. Степанова В. Н. Таргетный препарат Брентуксимаб ведотин для лечения рецидивирующей или рефрактерной CD30-положительной лимфомы Ходжкина / В. Н. Степанова, М. Э. Холовня-Волоскова, Д. А. Андреев [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2017. – № 7(4). – С. 63–76.
56. Горбунова В. А. Новые подходы в лекарственном лечении сарком мягких тканей / В. А. Горбунова // Поволжский онкологический вестник. – 2012. – № 2. Доступно из: <http://oncovestnik.ru/index.php/opukholi-kozhi-i-mygkikh-tkanej/item/621-novye-podkhody-v-lekarstvennom-lechenii-sarkom-mygkikh-tkanej> [дата обращения 02.10.2018].
57. Reichardt P. Beyond clinical trials in advanced soft tissue sarcoma: what to expect from trabectedin treatment? / P. Reichardt // *Futur Oncol.* – 2015. – Vol. 11. – 11 s.
58. Partridge A. H. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline / A. H. Partridge, R. B. Rumble, L. A. Carey [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 3307–3329.
59. D’Incalci M. A review of trabectedin (ET-743): a unique mechanism of action / M. D’Incalci, C. M. Galmarini // *Mol Cancer Ther.* – 2010. – Vol. 9. – P. 2157–2163.
60. Germano G. Antitumor and anti-inflammatory effects of trabectedin on human myxoid liposarcoma cells / G. Germano, R. Frapolli, M. Simone [et al.] // *Cancer Res.* – 2010. – Vol. 70(6). – P. 2235–2244.
61. George D. D. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules / D. D. George, P. Chawla Sant, Margaret von Mehren [et al.]. – 2009. – *J. Clin. Oncol.* – Vol. 27, № 25. – P. 4188–4196.
62. Khalid El Bairi. Starvation tactics using natural compounds for advanced cancers: pharmacodynamics, clinical efficacy, and predictive biomarkers / Khalid El Bairi, Amrani Mariam, Afqir Said // *Cancer Med.* – 2018. – Vol. 7(6). – P. 2221–2246.
63. Erlinda M. Trabectedin for Soft Tissue Sarcoma: Current Status and Future Perspectives / M. Erlinda, K. Gordon, Sankhala Kumar [et al.] // *Adv Ther.* – 2016. – Vol. 33. – P. 1055–1071.
64. Aicher T. D. Total synthesis of halichondrin B and norhalichondrin B / T. D. Aicher, K. R. Buszek, F. G. Fang [et al.] // *J Am Chem Soc.* – 1992. – 114. – P. 3162–3164.
65. Yu M. J. From micrograms to grams: scale-up synthesis of eribulin mesylate / M. J. Yu, W. Zheng, B. M. Seletsky // *Nat Prod Rep.* – 2013. – Vol. 30(9). – P. 1158–1164.
66. Towle M. J. Broad spectrum preclinical antitumor activity of eribulin (halaven(r)): Optimal effectiveness under intermittent dosing conditions / M. J. Towle, K. Nomoto, M. Asano // *Anticancer Res.* – 2012. – Vol. 32(5). – P. 1611–1619.
67. Darcy Bates. Microtubule destabilising agents: far more than just antimetabolic anticancer drugs / Bates Darcy, Eastman Alan // *Br J Clin Pharmacol.* – 2017. – Vol. 83(2). – P. 255–268.
68. Nicholas F. Dybdal-Hargreaves. Eribulin Mesylate: Mechanism of Action of a Unique Microtubule Targeting Agent / F. Nicholas Dybdal-Hargreaves, L. April Risinger, L. Susan Mooberry // *Clin Cancer Res.* – 2015. – Vol. 1, № 21(11). – P. 2445–2452.
69. Agoulnik S. I. Eribulin mesylate exerts specific gene expression changes in pericytes and shortens pericyte-driven capillary network in vitro / S. I. Agoulnik, S. Kawano, N. Taylor [et al.] // *Vasc. Cell.* – 2014. – Vol. 6. – P. 3.
70. Funahashi Y. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models / Y. Funahashi, K. Okamoto, Y. Adachi [et al.] // *Cancer Sci.* – 2014. – Vol. 105. – P. 1334–1342.
71. Soeda A. Regular dose of gemcitabine induces an increase in CD14+ monocytes and CD11c+ dendritic cells in patients with advanced pancreatic cancer / A. Soeda, Y. Morita-Hoshi, H. Makiyama [et al.] // *Jpn J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 39(12). – P. 797–806.
72. Yoshida T. Eribulin mesilate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial-mesenchymal transition (emt) to mesenchymal-epithelial transition (met) states / T. Yoshida, Y. Ozawa, T. Kimura [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 110. – P. 1497–1505.
73. Towle M. J. Eribulin induces irreversible mitotic blockade: Implications of cell-based pharmacodynamics for in vivo efficacy under intermittent dosing conditions / M. J. Towle, K. A. Salvato, B. F. Wels [et al.] // *Cancer Res.* – 2011. – Vol. 71. – P. 496–505.

74. Kolb E. A. Initial testing (stage 1) of eribulin, a novel tubulin binding agent, by the pediatric preclinical testing program / E. A. Kolb, R. Gorlick, C. P. Reynolds [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2013. – Vol. 60. – P. 1325–1332.
75. Ro J. Asian Working Group for Eribulin Clinical Patient management with eribulin in metastatic breast cancer: A clinical practice guide / J. Ro, F. T. Cheng, V. Sriuranpong [et al.] // *J. Breast Cancer*. – 2016. – Vol. 19. – P. 8–17.
76. Kaufman P. A. Phase iii open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane / P. A. Kaufman, A. Awada, C. Twelves [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 594–601.
77. Cortes J. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study / J. Cortes, J. O'Shaughnessy, D. Loesch [et al.] // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – P. 914–923.
78. Cinzia Calcabrini. Marine Sponge Natural Products with Anticancer Potential: An Updated Review / Calcabrini Cinzia, Catanzaro Elena, Bishayee Anupam [et al.] // *Mar Drugs*. – 2017. – Vol. 15(10) – P. 310.

MEDICINAL ANTICANCER DRUGS FROM MARINE ORGANISMS (REVIEW)

Bocharova E. A., Kravtsova V. N.

¹*A. O. Kovalevsky Institute of Marine Biological Research, RAS, Sevastopol, Russian Federation*

²*State educational organization of higher professional education «Donetsk national medical University by M. Gorky, Donetsk», Ukraine*

E-mail: eabocharova.inbum@gmail.com

New approaches to fighting cancer often fail due to frequent genetic changes and mutations in cancer genomes and the high frequency of side effects caused by modern chemotherapeutic drugs, which requires constant study of the mechanisms of development of different types of cancer and the development of new drugs for effective chemotherapy. To address these problems, medicines are being developed based on natural compounds of marine origin, which are effective against several types of cancer, affecting several targets with the least side effects. To date, over 20,000 new chemicals have been obtained from marine sources. In recent years, marine secondary metabolites have become substrates for a significant amount of drugs, most of which are in preclinical or early clinical research, and only a limited amount of them are on the market. Five drugs from marine organisms approved by the Food and Drug Administration of the United States and the European Medicines Agency are registered as pharmaceuticals for the treatment of cancer patients. The purpose of this work is to present literature data on the antitumor preparations of marine origin currently used and permitted for use in medical practice. The paper highlights the information on anticancer drugs from marine organisms used in oncology over the past 10 years – Cytarabine, Gemcitabine, Trabectedin, Eribulin mesylate, Brentuximab vedotin. Cytarabine (ARA-C, Cytosar-U®, Depocyt®), isolated from sponge *Cryptotethya crypta* Laubenfels, 1949, nucleoside, spongothymidine, a DNA polymerase inhibitor, the target is an acute myeloid leukemia cell; Gemcitabinum, (GEM, Gemzar) isolated from the sponge *Cryptotethya crypta* Laubenfels, 1949, a nucleoside analog of deoxycytidine, spongothymidine, ribonucleotide reductase inhibitor, the target –

non small cell lung cancer, breast cancer, bladder, ovary, pancreas, cervix; Trabectedin (Ecteinascidin, Yondelis®) isolated from Ecteinascidia turbinata Herdman, 1880, alkaloid, ecteinascidin 743, a gene transcription inhibitor, the target is the human carcinoma cell line MFC7 A549; Eribulin mesilate Eribulin mesylate (Halaven®), isolated from the sponge Halichodria okadai Kadota, 1922, macrolide, Halichondrin B, a non-taxane microtubule inhibitor, the target is colon cancer cells DLD-1, androgen and the susceptible cell adenocarcinoma, and the protégisty's in-year-olds. HL-60; Brentuximab vedotin (Adcetris®), isolated from Dolabella auricularia Lanark 1801 and Symploca sp. VP642 Kützing and Gomont, 1892, antibody-drug substance conjugate, Dolastatin 10, CD 30-directed antibody-cytotoxic drug conjugate, targets – Non-Hodgkin's lymphoma cells (Karpas 299). The literature suggests that natural antitumor preparations of marine origin have unique multidirectional mechanisms of influence on tumor processes, have several specific targets with minimally acceptable side effects and are of interest to many researchers due to their cytotoxic and chemosensitizing activity. Owing to a broad panel of bioactivities presented on the market and described in the literature, anticancer drugs of marine origin are extremely interesting, promising, and highly valuable ingredients for use in the pharmaceutical industry.

Keywords: anticancer drugs, marine organisms.

References

1. World Health Organization Media Centre. *Cancer. Fact Sheet* No. 297. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> (accesses by 08.09.2018).
2. Millimouno F. M, Dong J., Yang L., Li J., Li X. Targeting apoptosis pathways in cancer and perspectives with natural compounds from mother nature. *Cancer Prev Res (Phila)*, **7**, 1081 (2014). <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-14-0136>.
3. Thazin New Aung, Zhipeng Qu, R. Daniel Kortschak, David L. Adelson. Understanding the Effectiveness of Natural Compound Mixtures in Cancer through Their Molecular Mode of Action. *Int J Mol Sci.*, **18(3)**, 656 (2017). <https://doi.org/10.3390/ijms18030656>.
4. Monks N. R, Li B., Gunjan S., Rogers D. T., Kulshrestha M., Falcone D. L., Littleton J. M. Natural products genomics: A novel approach for the discovery of anticancer therapeutics. *J Pharmacol Toxicol Methods*, **64**, 217 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2011.04.002>.
5. Veeresham C. Natural products derived from plants as a source of drugs. *J Adv Pharm Technol Res.*, **3, 4**, 200 (2012). <https://doi.org/10.4103/2231-4040.104709>.
6. Ghantous A., Sinjab A., Hecceg Z., Darwiche N. Parthenolide: from plant shoots to cancer roots. *Drug Discov. Today*, **18**, 894 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.05.005>.
7. Schumacher M., Kelkel M., Dicato M., Diederich M. Gold from the sea: Marine compounds as inhibitors of the hallmarks of cancer. *Biotechnol. Adv.*, **29**, 531 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.02.002>.
8. Mohamed Salah I. Abaza, Mohammad Afzal, Raja'a J. Al-Attayah, Radhika Guleri BMC. Methylferulate from Tamarix aucheriana inhibits growth and enhances chemosensitivity of human colorectal cancer cells: possible mechanism of action. *BMC Complement. Altern Med.*, **16**, 384 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1358-8>.
9. Rahmani A. H., Alzohairy M. A., Khan M. A., Aly S. M. Therapeutic implications of black seed and its constituents thymoquinone in the prevention of cancer through inactivation and activation of molecular pathways. *Evid Based Complement Alternat Med.*, **724658**, 13 (2014). <https://doi.org/10.1155/2014/724658>.
10. Dall'Acqua S. Natural products as antimetabolic agents. *Curr Top Med Chem.*, **14**, 2272 (2014). <https://doi.org/10.2174/1568026614666141130095311>.

11. Montaser R., Luesch H. Marine natural products: A new wave of drugs? *Future Med. Chem.*, **3(12)**, 1475 (2011). <https://doi.org/10.4155/fmc.11.118>.
12. Michelle S. Liberio, Martin C. Sadowski, Colleen C. Nelson, Rohan A. Davis. Identification of Eusynstyelamide B as a Potent Cell Cycle Inhibitor Following the Generation and Screening of an Ascidian-Derived Extract Library Using a Real Time Cell Analyzer. *Mar Drugs*, **12(10)**, 5222 (2014). <https://doi.org/10.3390/md12105222>.
13. Nourhan Hisham Shady, Ebaa M. El-Hossary, Mostafa A. Fouad, Tobias A. M. Gulder, Mohamed Salah Kamel, Usama Ramadan Abdelmohsen. Bioactive Natural Products of Marine Sponges from the Genus Hyrtios. *Molecules*, **22(5)**, 781 (2017). <https://doi.org/10.3390/molecules22050781>.
14. Sherry Haynes. Anticancer Drugs From Marine Sources. *Marine Biology*. 2018. Available at: <https://owlcation.com/stem/Marine-Sources-for-Anticancer-Drugs>. (accessed 02.10.2018).
15. Mishra B. B., Tiwari V. K. Natural products: An evolving role in future drug discovery. *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 4769 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.07.057>.
16. Leal M. C., Puga J., Serodio J., Gomes N. C. M., Calado R. Trends in the discovery of new marine natural products from invertebrates over the last two decades — Where and what are we bioprospecting? *PLoS One*, **7**, 30580 (2012). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030580>.
17. Blunt J. W., Copp B. R., Keyzers R. A., Munro M. H., Prinsep M. R. Marine natural products. *Nat. Prod. Rep.*, **30**, 237 (2013). <https://doi.org/10.1039/c2np20112g>.
18. Blunt J. W., Copp B. R., Keyzers R. A., Munro M. H., Prinsep M. R. Marine natural products. *Nat. Prod. Rep.*, **31**, 160 (2014). <https://doi.org/10.1039/c3np70117d>.
19. Gerwick W. H., Moore B. S. Lessons from the past and charting the future of marine natural products drug discovery and chemical biology. *Chem. Biol.*, **19**, 85 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2011.12.014>.
20. Blunt J. W., Copp B. R., Keyzers R. A., Munro M. H. G., Prinsep M. R. Marine natural products. *Nat. Prod. Rep.*, **32**, 116 (2015). <https://doi.org/10.1039/c4np00144c>.
21. Ruiz-Torres V., Encinar J. A., Lopez M. H., Sanchez A. P., Galiano V., Catalan E. B., Micol V. An Updated Review on Marine Anticancer Compounds: The Use of Virtual Screening for the Discovery of Small-Molecule Cancer Drugs. *Molecules* **22** (7), 1037 (2017). <https://doi.org/10.3390/molecules22071037>.
22. Nikapitiya C. Bioactive secondary metabolites from marine microbes for drug discovery. *Food and Nutrition Research*, **65**, 363 (2012). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416003-3.00024-X>.
23. Senthilkumar K., Kim S.-K. Marine invertebrate natural products for anti-inflammatory and chronic diseases. *Evid. Based Complement. Altern. Med.*, **2013**, 572859 (2013). <http://dx.doi.org/10.1155/2013/572859>.
24. Tao X. M., Wang J. C., Wang J. B., Feng Q., Gao S. Y., Zhang L. R., Zhang Q. Enhanced anticancer activity of gemcitabine coupling with conjugated linoleic acid against human breast cancer in vitro and in vivo. *Eur J Pharm Biopharm.*, **82(2)**, 401 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.06.007>.
25. Martins A., Vieira H., Gaspar H., Santos S. Marketed Marine Natural Products in the Pharmaceutical and Cosmeceutical Industries: Tips for Success. *Mar Drugs*, **12(2)**, 1066 (2014). <https://doi.org/10.3390/md12021066>.
26. Sithranga Boopathy N., Kathiresan K. Anticancer Drugs from Marine Flora: An Overview. *Journal of Oncology*, **2010**, 18 (2010). <http://dx.doi.org/10.1155/2010/214186>.
27. Mayer A. M. S., Glaser K. B., Cuevas C. Jacobs R. S., Kem W., Little R. D., McIntosh J. M., Newman D. J., Potts B. C., Shuster D. E. The odyssey of marine pharmaceuticals: A current pipeline perspective. *Trends Pharmacol. Sci.*, **31**, 255 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.tips.2010.02.005>.
28. Desai U., Shah K., Mirza S., Panchal D., Parikh S., Rawal R. Enhancement of the cytotoxic effects of Cytarabine in synergism with Hesperidine and Silibinin in Acute Myeloid Leukemia: An in-vitro approach. *J. Cancer Res. Ther.*, **11**, 352 (2015). <https://doi.org/10.4103/0973-1482.157330>.
29. Kevin A. Martínez Andrade, Chiara Lauritano, Giovanna Romano and Adrianna Ianora. Marine Microalgae with Anti-Cancer Properties. *Mar. Drugs*, **16(5)**, 165 (2018). <https://doi.org/10.3390/md16050165>.
30. Gravett A. M. N., Trautwein S., Stevanović A. G., Dalgleish and J. Copier. Gemcitabine alters the proteasome composition and immunopeptidome of tumour cells. *Oncoimmunology*. **7(6)**, 1438107 (2018). <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1438107>.

31. D'Incalci M., Badri N., Galmarini C. M., Allavena P. Trabectedin, a drug acting on both cancer cells and the tumour microenvironment. *Br J Cancer*, **111**, 646 (2014). <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.149>.
32. Jordan M. A., Kamath K., Manna T., Okouneva T., Miller H. P., Davis C., Littlefield B. A., Wilson L. The primary antimetabolic mechanism of action of the synthetic halichondrin e7389 is suppression of microtubule growth. *Mol. Cancer Ther.* **4**(7), 1086 (2005). <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-04-0345>.
33. Newland A. M., Li J. X., Wasco L. E., Aziz M. T., Lowe D. K. Brentuximab vedotin : a CD30-directed antibody-cytotoxic drug conjugate. *Pharmacotherapy*, **33**, 93 (2013). <https://doi.org/10.1002/phar.1170>.
34. Gelashvili D. B., Krylov V. N., Romanova E. B. Zootoksikologiya: bioehkologicheskie i biomeditsinskie aspekty. Uchebnoe posobie: Nizhnij Novgorod: Izd-vo NNGU, 2015. 770 s. (in Russ.).
35. Lichtman M. A. A historical perspective on the development of the cytarabine (7 days) and daunorubicin (3 days) treatment regimen for acute myelogenous leukemia: 2013 the 40th anniversary of 7+3. *Blood Cells Mol. Dis.*, **50**, 119 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2012.10.005>.
36. Chhikara B. S., Parang K. Development of cytarabine prodrugs and delivery systems for leukemia treatment. *Expert Opin. Drug Deliv.*, **7**, 1399 (2010). <https://doi.org/10.1517/17425247.2010.527330>.
37. Kripp M., Hofheinz R. D. Treatment of lymphomatous and leukemic meningitis with liposomal encapsulated cytarabine. *Int. J. Nanomed.*, **3**, 397 (2008).
38. David J. Newman, Gordon M. Cragg. Marine-Sourced Anti-Cancer and Cancer Pain Control Agents in Clinical and Late Preclinical Development. *Mar Drugs.*, **12**(1), 255 (2014). <https://doi.org/10.3390/md12010255>.
39. Mini E., Nobili S., Caciagli B., Landini I., Mazzei T. Cellular pharmacology of gemcitabine. *Ann Oncol.*, **17**, 5, 7 (2006). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj941>.
40. Ghansah T., Vohra N., Kinney K., Weber A., Kodumudi K., Springett G., Sarnaik A. A., Pilon-Thomas S. Dendritic cell immunotherapy combined with gemcitabine chemotherapy enhances survival in a murine model of pancreatic carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*, **62**, 1083 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00262-013-1407-9>.
41. Kimura Y., Tsukada J., Tomoda T., Takahashi H., Imai K., Shimamura K., Sunamura M., Yonemitsu Y., Shimodaira S., Koido S., Homma S., Okamoto M. Clinical and immunologic evaluation of dendritic cell-based immunotherapy in combination with gemcitabine and/or S-1 in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Pancreas*, **41**, 195 (2012). <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31822398c6>.
42. Hirooka Y., Itoh A., Kawashima H., Hara K., Nonogaki K., Kasugai T., Ohno E., Ishikawa T., Matsubara H., Ishigami M., Matsubara H., Ishigami M., Katano Y., Ohmiya N., Niwa Y., Yamamoto K., Kaneko T., Nieda M., Yokokawa K., Goto H. A combination therapy of gemcitabine with immunotherapy for patients with inoperable locally advanced pancreatic cancer. *Pancreas*, **38**(3), 69 (2009). <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318197a9e3>.
43. Mayanagi S., Kitago M., Sakurai T., Matsuda T., Fujita T., Higuchi H., Taguchi J., Takeuchi H., Itano O., Aiura K., Hamamoto Y., Takaishi H., Okamoto M., Sunamura M., Kawakami Y., Kitagawa Y. Phase I pilot study of Wilms tumor gene 1 peptide-pulsed dendritic cell vaccination combined with gemcitabine in pancreatic cancer. *Cancer Sci.*, **106**, 397 (2015). <https://doi.org/10.1111/cas.12621>.
44. Suzuki E., Kapoor V., Jassar A. S., Kaiser L. R., Albelda S. M. Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1+/CD11b+ myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity. *Clin Cancer Res.*, **11**, 6713 (2005). <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0883>.
45. Le H. K., Graham L., Cha E., Morales J. K., Manjili M. H., Bear H. D. Gemcitabine directly inhibits myeloid derived suppressor cells in BALB/c mice bearing 4T1 mammary carcinoma and augments expansion of T cells from tumor-bearing mice. *Int Immunopharmacol*, **9**(7-8), 900 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.03.015>.
46. Annels N. E., Shaw V. E., Gabitass R. F., Billingham L., Corrie P., Eatock M., Valle J., Smith D., Wadsley J., Cunningham D., Pandha H., Neoptolemos J. P., Middleton G. The effects of gemcitabine and capecitabine combination chemotherapy and of low-dose adjuvant GM-CSF on the levels of myeloid-derived suppressor cells in patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Immunol Immunother*, **63**(2), 175 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00262-013-1502-y>.
47. Nowak A. K., Lake R. A., Marzo A. L., Scott B., Heath W. R., Collins E. J., Frelinger J. A., Robinson B. W. Induction of tumor cell apoptosis in vivo increases tumor antigen cross-presentation, cross-priming rather than cross-tolerizing host tumor-specific CD8 T cells. *J Immunol*, **170**(10), 4905 (2003).

48. Plate J. M., Plate A. E., Shott S., Bodgrad S., Harris J. E. Effect of gemcitabine on immune cells in subjects with adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Immunol Immunother*, **54**, 915 (2005). <https://doi.org/10.1007/s00262-004-0638-1>.
49. Steinestel K., Eder S., Schrader A. J., Steinestel J. Clinical significance of epithelial-mesenchymal transition. *Clin. Transl. Med.*, **3**, 17 (2014). <https://doi.org/10.1186/2001-1326-3-17>.
50. Jackaman C., Majewski D., Fox S. A., Nowak A. K., Nelson D. J. Chemotherapy broadens the range of tumor antigens seen by cytotoxic CD8(+) T cells in vivo. *Cancer Immunol Immunother*, **61**, 2343 (2012). <https://doi.org/10.1007/s00262-012-1307-4>.
51. Kuo W.-T., Huang J.-Y., Chen M.-H., Chen C.-Y., Shyong Y.-J., Yen K.-C., Sun Y.-J., Ke C.-J., Cheng Y.-H., Lin F.-H. Development of gelatin nanoparticles conjugated with phytohemagglutinin erythroagglutinating loaded with gemcitabine for inducing apoptosis in non-small cell lung cancer cells. *J. Mater. Chem. B.*, **4**, 2444 (2016). <https://doi.org/10.1039/C5TB02598B>.
52. Christina Peters, Stuart Brown. Antibody–drug conjugates as novel anti-cancer chemotherapeutics. *Biosci Rep.*, **35**(4), 00225 (2015). <https://doi.org/10.1042/BSR20150089>.
53. Nikolaos Diamantis, Udai Banerji. Antibody-drug conjugates—an emerging class of cancer treatment. *Br J. Cancer*, **16**, 114(4), 362 (2016). <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.435>.
54. Saikia S., Kolita B., Dutta P. P., Dutta, D. J. Neipihoi, Nath S., Bordoloi M., Quan P. M., Thuy T. T., Phuong D. L., Pham Quoc Long. Marine steroids as potential anticancer drug candidates: In silico investigation in search of inhibitors of Bcl-2 and CDK-4/Cyclin D1. *Steroids*, **102**, 7 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.06.012>.
55. Stepanova V. N., KHolovnya-Voloskova M. EH., Andreev D. A., Ermolaeva A. D., Davydovskaya M. V., Kokushkin K. A. Targetnyj preparat Brentuksimab vedotin dlya lecheniya retsidiviruyushhej ili refrakternoj CD30-polozhitel'noj limfomy KHodzhkina. *Zlokachestvennye opukholi*. **7**(4). 63 (2017). (in Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-4-63-76>.
56. Gorbunova V. A. Novye podkhody v lekarstvennom lechenii sarkom myagkikh tkanej. *Povolzhskij onkologicheskij vestnik*, 2012, №2. Available at: <http://oncovestnik.ru/index.php/opukholi-kozhi-i-myagkikh-tkanej/item/621-novye-podkhody-v-lekarstvennom-lechenii-sarkom-myagkikh-tkanej> [accessed 02.10.2018. (in Russ.)].
57. Reichardt P. Beyond clinical trials in advanced soft tissue sarcoma: what to expect from trabectedin treatment? *Futur Oncol.*, **11**, 11 (2015). <https://doi.org/10.2217/fon.15.77>
58. Partridge A. H., Rumble R. B., Carey L. A., Come S. E., Davidson N. E., Di Leo A., Gralow J., Hortobagyi G. N., Moy B., Yee D., Brundage S. B., Danso M. A., Wilcox M., Smith I. E. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.*, **32**, 3307 (2014). <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.7479>.
59. D'Incalci M, Galmarini C. M. A review of trabectedin (ET-743): a unique mechanism of action. *Mol Cancer Ther.*, **9**, 2157 (2010). <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-0263>.
60. Germano G., Frapolli R., Simone M., Tavecchio M., Erba E., Pesce S., Pasqualini F., Grosso F., Sanfilippo R., Casali P. G., Gronchi A., Virdis E., Tarantino E., Pilotti S., Greco A., Nebuloni M., Galmarini C. M., Tercero J. C., Mantovani A., D'Incalci M., Allavena P. Antitumor and anti-inflammatory effects of trabectedin on human myxoid liposarcoma cells. *Cancer Res.*, **70**(6), 2235 (2010). <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-2335>.
61. George D. D., Sant P. Chawla, Margaret von Mehren, Paul Ritch, Laurence H. Baker, Jean Y. Blay, Kenneth R. Hande, Mary L. Keohan, Brian L. Samuels, Scott Schuetze, Claudia Lebedinsky, Yusri A. Elsayed, Miguel A. Izquierdo, Javier Gómez, Youn C. Park, Axel Le Cesne. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J. Clin. Oncol.*, **27**, **25**, 4188 (2009). <https://doi.org/10.1200/jco.2008.21.0088>.
62. Khalid El Bairi, Mariam Amrani, Said Afqir. Starvation tactics using natural compounds for advanced cancers: pharmacodynamics, clinical efficacy, and predictive biomarkers. *Cancer Med.*, **7**(6), 2221 (2018). <https://doi.org/10.1002/cam4.1467>.
63. Erlinda M., Gordon K. Kumar Sankhala, Neal Chawla, Sant P. Chawla. Trabectedin for Soft Tissue Sarcoma: Current Status and Future Perspectives. *Adv Ther.*, **33**, 1055 (2016). <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0344-3>.

64. Aicher T. D., Buszek K. R., Fang F. G., Forsyth C. J., Jung S. H., Kishi Y., Matelich M. C., Scola P. M., Spero D. M., Yoon S. K. Total synthesis of halichondrin B and norhalichondrin B. *J Am Chem Soc.*, **114**, 3162 (1992). <https://doi.org/10.1021/ja00034a086>.
65. Yu M. J., Zheng W., Seletsky B. M. From micrograms to grams: scale-up synthesis of eribulin mesylate. *Nat Prod Rep.* **30(9)**, 1158 (2013). <https://doi.org/10.1039/c3np70051h>.
66. Towle M. J., Nomoto K., Asano M., Kishi Y., Yu M. J., Littlefield B. A. Broad spectrum preclinical antitumor activity of eribulin (halaven(r)): Optimal effectiveness under intermittent dosing conditions. *Anticancer Res.*, **32(5)**, 1611 (2012).
67. Darcy Bates and Alan Eastman. Microtubule destabilising agents: far more than just antimetabolic anticancer drugs. *Br J Clin Pharmacol.*, **83(2)**, 255 (2017). <https://doi.org/10.1111/bcp.13126>.
68. Nicholas F. Dybdal-Hargreaves, April L. Risinger, Susan L. Mooberry. Eribulin Mesylate: Mechanism of Action of a Unique Microtubule Targeting Agent. **1**, **21(11)**, 2445 (2015). <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3252>.
69. Agoulnik S. I., Kawano S., Taylor N., Oestreicher J., Matsui J., Chow J., Oda Y., Funahashi Y. Eribulin mesylate exerts specific gene expression changes in pericytes and shortens pericyte-driven capillary network in vitro. *Vasc. Cell.*, **6**, 3 (2004). <https://doi.org/10.1186/2045-824X-6-3>.
70. Funahashi Y., Okamoto K., Adachi Y., Semba T., Uesugi M., Ozawa Y., Tohyama O., Uehara T., Kimura T., Watanabe H., Asano M., Kawano S., Tizon X, McCracken PJ, Matsui J, Aoshima K, Nomoto K, Oda Y. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models. *Cancer Sci.*, **105**, 1334 (2014). <https://doi.org/10.1111/cas.12488>.
71. Soeda A., Morita-Hoshi Y., Makiyama H., Morizane C, Uno H, Ikeda M, Okusaka T, Yamagata S, Takahashi N, Hyodo I, Takaue Y, Heike Y. Regular dose of gemcitabine induces an increase in CD14+ monocytes and CD11 c+ dendritic cells in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol.*, **39(12)**, 797 (2009). <https://doi.org/10.1093/jco/hyp112>.
72. Yoshida T., Ozawa Y., Kimura T., Sato Y., Kuznetsov G., Xu S., Uesugi M., Agoulnik S., Taylor N., Funahashi Y., Matsui J. Eribulin mesilate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial-mesenchymal transition (emt) to mesenchymal-epithelial transition (met) states. *Br. J. Cancer*, **110**, 1497 (2014). <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.80>
73. Towle M. J., Salvato K. A., Wels B. F., Aalfs K. K., Zheng W., Seletsky B. M., Zhu X., Lewis B. M., Kishi Y., Yu M. J., Littlefield B. A. Eribulin induces irreversible mitotic blockade: Implications of cell-based pharmacodynamics for in vivo efficacy under intermittent dosing conditions. *Cancer Res.*, **71**, **496** (2011). <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-1874>.
74. Kolb E. A., Gorlick R., Reynolds C. P., Kang M. H., Carol H., Lock R., Keir S. T., Maris J. M., Billups C. A., Desjardins C., Kurmasheva R. T, Houghton P. J, Smith M. A. Initial testing (stage 1) of eribulin, a novel tubulin binding agent, by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr. Blood Cancer*, **60**, 1325 (2013). <https://doi.org/10.1002/psc.24517>.
75. Ro J., Cheng F. T., Sriuranpong V., Villalon A., Smruti B. K., Tsang J., Yap Y. S., Asian Working Group for Eribulin Clinical Patient management with eribulin in metastatic breast cancer: A clinical practice guide. *J. Breast Cancer*, **19**, 8 (2016). <https://doi.org/10.4048/jbc.2016.19.1.8>
76. Kaufman P. A., Awada A., Twelves C., Yelle L., Perez E. A., Velikova G., Olivo M. S., He Y., Dutcus C. E., Cortes J. Phase iii open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J. Clin. Oncol.*, **33**, 594 (2015). <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.4892>.
77. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D., Blum J. L., Vahdat L. T., Petrakova K., Chollet P., Manikas A., Diéras V., Delozier T., Vladimirov V., Cardoso F., Koh H., Bougnoux P., Dutcus C. E., Seegobin S., Mir D., Meneses N., Wanders J., Twelves C. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*, **377**, 914 (2011). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60070-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60070-6).
78. Cinzia Calcabrini, Elena Catanzaro, Anupam Bishayee, Eleonora Turrini, Carmela Fimognari. Marine Sponge Natural Products with Anticancer Potential: An Updated Review. *Mar Drugs*, **15(10)**, 310 (2017). <https://doi.org/10.3390/md15100310>.