

СУРВИВИН И ЕГО РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

О.В. Ковалева, А.Н. Шнейдерман, Е.М. Чевкина

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Ключевые слова: сурвивин, апоптоз, саркомы

В последние годы уделяется много внимания изучению роли сурвивина и других белков семейства ингибиторов апоптоза в процессах опухолевой трансформации и прогрессии. Сурвивин экспрессируется во время эмбриогенеза и практически отсутствует во всех дифференцированных клетках взрослого организма, однако его экспрессия возобновляется в опухолевых клетках различных типов. Были предприняты многочисленные попытки использования этого белка в качестве диагностического и прогностического онкомаркера, а также в качестве мишени противоопухолевой терапии. Совсем недавно появились сведения о возможном участии сурвивина непосредственно в процессе метастазирования, что делает вопрос его изучения еще более актуальным. В данном обзоре обобщены существующие на сегодняшний день представления о структуре, механизмах функционирования сурвивина и экспрессии данного гена в опухолях человека. Особое внимание уделено его значению при саркомах различного происхождения.

Введение

На протяжении последних десятилетий экспериментальная и прежде всего молекулярная онкология с разной степенью успешности пытается решить две основные взаимосвязанные задачи — идентификацию молекулярных маркеров различных онкозаболеваний и создание так называемых таргетных препаратов для ген-направленной или транскрипционной терапии. Решение первой задачи предполагает идентификацию генов или группы генов, экспрессия или активация которых свидетельствовали бы о наличии заболевания могли служить критерием прогноза течения заболевания либо коррелировали с успешностью того или иного вида стандартной противоопухолевой терапии. Важнейшими факторами прогноза являются критерии агрессивности опухоли и ее метастатического потенциала, поскольку метастазирование является заключительной стадией опухолевой прогрессии, характерной для злокачественных новообразований, и основной причиной летального исхода при онкологических заболеваниях. Обнаруженные в ходе исследований характерные нарушения активности и экспрессии отдельных генов, а также путей передачи сигналов в трансформированных клетках дают основания для решения задачи использования

их в качестве мишеней для таргетной терапии и/или разработки на их основе соответствующих лекарственных препаратов.

В последние десять лет все больше внимания уделяют изучению роли белков семейства ингибиторов апоптоза и, в частности, сурвивину (*survivin*, от *англ.* to survive — выживать). Отличительной особенностью данного белка является характер его экспрессии. Сурвивин экспрессируется в основном во время эмбриогенеза и практически отсутствует во всех дифференцированных клетках взрослого организма. В опухолевых клетках различных типов экспрессия сурвивина обычно возобновляется. В связи с этим были предприняты попытки использовать этот белок не только в качестве онкомаркера, но также и мишени генотерапии опухолей. Совсем недавно начали появляться сведения о возможном участии сурвивина непосредственно в метастазировании, что делает вопрос его изучения еще более актуальным. Однако, несмотря на большое количество попыток применения различных ингибиторов сурвивина в клинической практике, однозначной и успешной картины его использования на данный момент нет. Для того чтобы понять причины такого результата, в первую очередь необходимо подробно изучить свойства и механизмы функционирования сурвивина в нормальной клетке, а также характерные нарушения его экспрессии и связанные с этим последствия, присущие трансформированным клеткам как эпителиального, так и мезенхимального происхождения. Рассмотрению этих вопросов и будет посвящен данный обзор.

Адрес для корреспонденции

Ковалева О.В.
E-mail: ovkovaleva@gmail.com

Белки семейства IAP

Сурвивин (BIRC5), обнаруженный в 1997 г., принадлежит к семейству белков ингибиторов апоптоза (IAP – Inhibitor Apoptosis Protein) [1]. Эти белки связывают регуляторные и эффекторные каспазы и вызывают их деградацию. Белки данного семейства характеризуются присутствием одного или нескольких BIR доменов и по своему строению условно подразделяются на 3 класса. Следует отметить, что наличие BIR домена является необходимым, но не достаточным признаком принадлежности к семейству IAP, так как не все белки, содержащие BIR домен, проявляют антиапоптотическую активность [2].

К первому классу относится пять белков (XIAP, cIAP1, cIAP2, ILP2 и MLIAP) с максимальной гомологией их BIR доменов. У всех представителей этого класса присутствует С-концевой RING мотив, а у некоторых – дополнительный CARD мотив (caspase activation recruitment domain). Самым известным представителем этого класса является белок XIAP. Он непосредственно связывается с каспазами-3, -7 и -9 и ингибирует их активность.

Второй класс семейства IAP представлен одним белком – NAIP, содержащим только BIR домены.

К третьему классу IAP белков относят сурвивин и BRUCE, содержащие по одному BIR домену и обладающие еще не до конца изученными функциями [3].

Наличие некоторых особенностей выделяет сурвивин среди других членов данного семейства. Сурвивин экспрессируется во время эмбриогенеза и в пролиферирующих клетках, но практически не детектируется в большинстве дифференцированных тканей взрослого организма. Однако практически во всех типах опухолей его экспрессия возобновляется, что коррелирует с плохим прогнозом заболевания и устойчивостью данных опухолей к лучевой и химиотерапии [4].

Изоформы сурвивина и их строение

Ген сурвивина располагается на длинном плече хромосомы 17 человека (17q25). После процесса транскрипции пре-мРНК сурвивина подвергается альтернативному сплайсингу с образованием нескольких мРНК и соответствующих им белковых изоформ, каждая из которых имеет определенные функции и локализацию (рис. 1).

Сурвивин-ΔEx3 преимущественно локализуется в ядре в связи с отсутствием NES-последовательности (Nuclear Export Signal). Сурвивин-ΔEx3, как и белок дикого типа, функционирует как антиапоптотический фактор, и его экспрессия изменяется при многих новообразованиях [5].

Сурвивин-2В имеет дополнительный экзон 2В и локализуется как в ядре, так и в цитоплазме. Показано, что он в отличие от других изоформ сурвивина

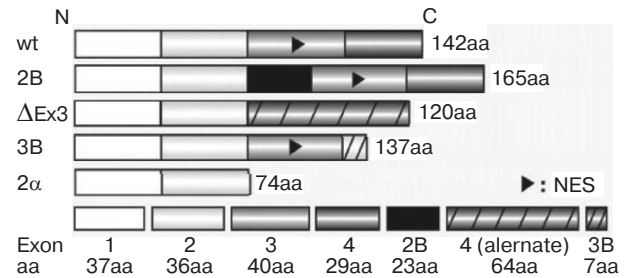


Рис. 1. Доменная организация сурвивина и его изоформ [72]

является проапоптотическим белком. Например, при остром лимфоцитарном лейкозе сурвивин-2В придает чувствительность к апоптозу устойчивым к химиотерапии бластным клеткам [6].

Также существует сурвивин-3В (с дополнительным экзоном 3В), функции которого на данный момент практически не описаны. Vegrn и соавт. предполагают антиапоптотическую функцию данного белка и наличие корреляции его экспрессии с мутациями p53 [7].

В 2005 г. Caldas и соавт. охарактеризовали самую маленькую изоформу сурвивина – сурвивин-2α и показали, что сурвивин-2α широко экспрессируется в различных типах опухолевых клеток и функционирует как природный антагонист сурвивина [8]. Он способен образовывать димеры с сурвивином дикого типа и тем самым препятствовать ингибированию апоптоза. Таким образом, сурвивин-2α можно рассматривать как потенциальный терапевтический агент. Существуют и противоположные данные о том, что повышенная экспрессия сурвивина-2α и сурвивина-3В свидетельствует о плохом прогнозе и низкой выживаемости пациентов при раке молочной железы [9].

Локализация сурвивина в клетке

Сурвивин локализуется в различных клеточных компартментах: в ядре, где принимает участие в регуляции митоза, в цитоплазме, где участвует в ингибировании апоптоза, а также обнаруживается в секретируемой форме во внеклеточной среде в экспериментах *in vitro* [10].

Помимо цитоплазматического и ядерного сурвивина существует еще и митохондриальный пул этого белка, который локализуется в межмембранном пространстве митохондрий [11] и, вероятно, используется клетками для ингибирования апоптоза (см. ниже). Интересно, что митохондриальный сурвивин присутствует только в опухолевых клетках и отсутствует в нормальных пролиферирующих клетках взрослого организма. До сих пор неизвестно, как сурвивин попадает в митохондрии, несмотря на отсутствие у него необходимой для данного процесса сигнальной последовательности [12]. В этом процессе могут принимать участие цитоплазматиче-

ческие шапероны [13], в частности, Hsp90. После транспорта через митохондриальную мембрану сурвивин взаимодействует с другим шапероном, Hsp60, и этот комплекс, вероятно, необходим для правильного сворачивания молекул сурвивина [12]. Показано, что в своей правильной конформации митохондриальный сурвивин может связываться с проапоптотическим белком Smac [14].

Помимо уже известных локализаций группа исследователей из Швеции при изучении больных ревматоидным артритом обнаружила новый, внеклеточный пул сурвивина и выявила способность секретиремого сурвивина стимулировать экспрессию альфа- и бета-интегринов по p38-МАРК-зависимому пути [15]. В дальнейших исследованиях помимо секреции показано и его поглощение окружающими клетками, которые в результате этого приобретают более агрессивные свойства, в частности, увеличивают скорость пролиферации, становятся более инвазивными и приобретают устойчивость к действию химиопрепаратов [10].

Регуляция экспрессии сурвивина

В нормальных пролиферирующих клетках сурвивин экспрессируется в зависимости от фазы клеточного цикла, а именно во время G2/M фазы. Эта регуляция осуществляется на транскрипционном уровне за счет наличия CDE/CHR (cell-cycle-dependent-element/cell-cycle gene homology region) мотивов в промоторной области сурвивина [16]. Еще одним механизмом регуляции продукции сурвивина является его убиквитинирование (белковая модификация, приводящая к его деградации) с последующей

протеосомной деградацией, которое происходит только во время интерфазы [17].

В нормальных дифференцированных клетках организма промоторной области ген *BIRC5* подвергается метилированию, которое исчезает при злокачественной трансформации. Это, по-видимому, является одним из механизмов вышеупомянутого возобновления экспрессии сурвивина в опухолевых клетках [18].

Существуют альтернативные механизмы регуляции экспрессии сурвивина, зависящие от активности ряда генов, тесно ассоциированных с процессом трансформации клеток. Так, в промоторе сурвивина существуют сайты связывания для различных онкогенов, которые могут усиливать экспрессию сурвивина, в частности STAT3 [19], NFkB [20], Notch [21], TCF4/beta-catenin [22] и, возможно, c-Мyc [23].

К появлению сурвивина в трансформированных клетках приводит не только активация онкогенов, но и потеря экспрессии опухолевых супрессоров, в норме репрессирующих его продукцию. Показано, что p53 дикого типа репрессирует экспрессию сурвивина на уровне мРНК [24]. Помимо p53 некоторые опухолевые супрессоры, например pRb [25], APC [26], FHIT [27] и PTEN и BRCA1 [28], также репрессируют экспрессию сурвивина *in vivo*. Общая схема регуляции экспрессии сурвивина представлена на рис. 2.

Уровень продукции сурвивина также может регулироваться химическими канцерогенами. Некоторые токсические метаболиты, образующиеся при сгорании табака, могут стимулировать экспрессию сурвивина, в частности за счет активации антиапоп-

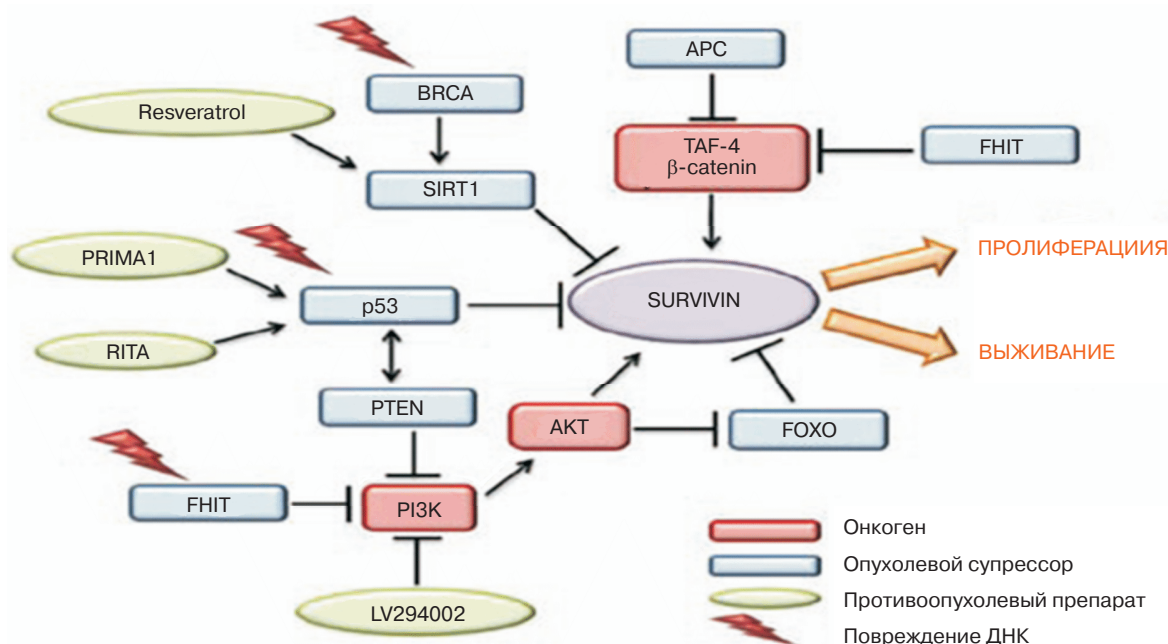


Рис. 2. Механизмы регуляции сурвивина [100]

тотической киназы mTOR [29, 30]. Никотин также может стимулировать экспрессию сурвивина и XIAP, что приводит к приобретению опухолевыми клетками дополнительной устойчивости к апоптозу. Это является одной из причин того, почему пациенты с НМРЛ, регулярно употребляющие никотин, крайне плохо отвечают на химиотерапию [31].

Все эти данные свидетельствуют в пользу того, что экспрессия сурвивина имеет значение не только при прогрессии заболевания, но и на самых ранних этапах неопластической трансформации.

Функции сурвивина

Сурвивин является многофункциональным белком и принимает непосредственное участие в двух таких, несомненно, важных клеточных процессах, как митоз и апоптоз [32]. На них стоит остановиться подробнее.

Участие в митозе

Известно, что подавление экспрессии сурвивина с помощью малых интерферирующих РНК (миРНК) приводит к остановке клеточной пролиферации, в частности к смещению хроматид и замедлению расхождения их к полюсам клетки, а также нарушению цитокинеза [33], что, несомненно, доказывает необходимость участия сурвивина в процессе клеточного деления.

В нормальных пролиферирующих клетках, как уже упоминалось, сурвивин экспрессируется во время G2/M фазы клеточного цикла и отсутствует во время интерфазы. Во время прометафазы митоза сурвивин концентрируется около центромер и плечей хромосом. Во время анафазы сурвивин больше не ассоциирован с центромерами, а связывается с микротрубочками центрального веретена. Эти микротрубочки становятся компактными и находятся в остаточном тельце во время телофазы и цитокинеза.

Локализуясь на центромерах, сурвивин входит в состав CPC (chromosome passenger complex). CPC выполняет следующие функции:

- принимает участие в конденсации хроматина;
- придает правильную ориентацию веретену деления;
- обеспечивает формирование кинетохора на центромерах и его связывание с микротрубочками для дальнейшего правильного расхождения сестринских хроматид;
- контролирует ряд поздних событий цитокинеза.

В состав CPC входят белки INCEPT (Inner Centromere Protein), Aurora B и Borealin, с которыми сурвивин непосредственно взаимодействует. Так, Aurora B принимает участие в фосфорилировании гистона H3, что необходимо для конденсации хро-

мосом [34]. Существует ряд доказательств того, что киназа Aurora C также может входить в состав этого комплекса и непосредственно взаимодействовать с INCEPT и сурвивином [35].

Вопрос о том, как функционирует сурвивин в составе CPC, привлекает внимание исследователей. Показано, что роль сурвивина заключается в доставке CPC к различным структурам митотического аппарата. Следует отметить, что нарушение строения BIR-домена сурвивина приводит к нарушению локализации CPC на центромерах, но не влияет на способность направлять CPC к центральному веретену [36]. Это свидетельствует о том, что во время прометафазы сурвивин связывается с центромерами с помощью BIR-домена, а во время анафазы и телофазы — с центральным веретеном и остаточным тельцем с помощью C-концевого домена.

INCEPT взаимодействует с Aurora B и с сурвивином. Киназа Aurora B непосредственно фосфорилирует сурвивин по треонину 117. На модели клеточной линии HeLa показано, что как полное отсутствие фосфорилирования, так и конститутивное фосфорилирование сурвивина по треонину 117 приводит к нарушению митоза [37]. Из этого следует, что ключевую роль играет именно последовательное фосфорилирование/дефосфорилирование сурвивина, что необходимо для его перемещения к различным компартментам митотического аппарата.

Во время митоза помимо фосфорилирования сурвивина Aurora B киназой происходит также его фосфорилирование комплексом p34^{cdc2}-cyclinB1 по треонину 34, что придает белку стабильность. Именно в таком фосфорилированном состоянии сурвивин экспортируется из ядра CRM1-зависимым путем для дальнейшего участия в подавлении апоптоза. Подавление фосфорилирования сурвивина по треонину 34 приводит к нарушению функционирования клетки в целом и спонтанному апоптозу [38].

Участие в апоптозе

Апоптоз — процесс программируемой клеточной смерти, обеспечивающий гибель поврежденных клеток, который является неотъемлемой частью клеточной физиологии. После получения клеткой экзогенного или эндогенного сигнала последовательно активируется ряд протеаз, в результате чего ядро клетки фрагментируется, хромосомы разрушаются, образуются мембранные везикулы, которые поглощаются другими клетками [39].

Основной функцией всех белков семейства IAP, в том числе и сурвивина, является ингибирование апоптоза [40]. В ответ на различные апоптотические стимулы, например, УФ-излучение [41] или воздействие различных химиотерапевтических агентов, наблюдается усиление экспрессии сурвивина и, как следствие, ингибирование апоптоза [42]. Для IAPs,

в частности для XIAP, с-IAP1 и с-IAP2 показано прямое ингибирование каспазы-3 и каспазы-7 [43]. Некоторые исследователи полагают, что сурвивин также способен непосредственно ингибировать каспазу-3 и каспазу-7 [44], однако другие исследования опровергают данное утверждение [45]. Следует принять во внимание, что у сурвивина отсутствует специфическая последовательность для непосредственного связывания с каспазами, в частности с каспазой-3, имеющаяся у других представителей IAP семейства [46]. Marusawa и соавт. показали, что сурвивин взаимодействует с белком HBXIP (hepatitis B interacting protein) и в комплексе с ним подавляет активацию прокаспазы-9 [47].

Установлено, что сурвивин взаимодействует с другим белком IAP семейства – XIAP, и этот комплекс придает стабильность белку XIAP и помогает ему успешно ингибировать каспазу-9. Сурвивин способен взаимодействовать с XIAP только в нефосфорилированном состоянии, и такое взаимодействие негативно регулируется фосфорилированием сурвивина по Ser20 протеин киназой A (PKA) [48]. Фосфорилирование сурвивина по Ser20 происходит в цитоплазме. Показано, что в нормальных клетках пул митохондриального сурвивина отсутствует, однако в опухолевых клетках сурвивин начинает активно транспортироваться в митохондрии, и именно митохондриальный сурвивин принимает участие в ингибировании программируемой клеточной смерти. Была предложена следующая модель: в цитоплазме сурвивин фосфорилируется PKA по Ser20 и направляется в митохондрию, затем в межмембранном пространстве митохондрий он дефосфорилируется фосфатазой PP2A и в ответ на апоптотический стимул выходит в цитоплазму в нефосфорилированном состоянии, где и связывается с XIAP [11, 48].

Связывание и инактивация Smac/Diablo является еще одним механизмом, предложенным для объяснения ингибирования сурвивином апоптоза [49]. Smac является митохондриальным белком, способным непосредственно связываться с IAPs и предотвращать их взаимодействие с каспазами.

Все описанные механизмы возможного влияния сурвивина на каспаз-зависимый апоптоз представлены на рис. 3.

Оказалось, что сурвивин способен принимать участие и в каспаз-независимом варианте апоптоза,



Рис. 3. Механизмы влияния сурвивина на апоптоз [38]

а именно способен блокировать выход белка AIF из межмембранного пространства митохондрий и его транспорт в ядро [50].

Участие сурвивина в процессах метастазирования

Все больше современных исследований указывает на роль IAP и функционально ассоциированных с ними белков не только в процессе программируемой клеточной гибели, но и в формировании метастатического фенотипа клеток [51].

До недавнего времени не существовало прямых доказательств непосредственной связи сурвивина и других IAP с процессами метастазирования, однако косвенными признаками такой связи могут служить следующие данные. Показано, что подавление экспрессии сурвивина в синовиальных фибробластах с помощью миРНК приводит к снижению экспрессии uPA (одной из важнейших протеаз, способных к ремоделированию внеклеточного матрикса) и подавлению инвазивной способности изучаемых клеток, а взаимодействие uPA со своим рецептором на поверхности лейкоцитов может регулироваться экспрессией сурвивина [52].

Лишь в 2010 г. впервые появились свидетельства возможного участия белков семейства IAP в механизмах опухолевой прогрессии [53]. Группой американских ученых показано, что взаимодействие сурвивина и XIAP может принимать участие не только в ингибировании апоптоза, но и выполнять сигнальные функции. Так, этот комплекс с помощью адапторных белков TAB1 и TAK1 способен активировать транскрипционный фактор NF-κB [54]. Осуществляемая таким образом активация NF-κB приводит к усилению экспрессии фибронектина, связыванию его с β1-интегрином и фосфорилированию киназы фокальных контактов (FAK) и Src-киназы. Ранее показано, что активация FAK и Src ведет к повышению инвазивности клеток в экспериментах *in vivo* [55]. Влияние сурвивина на инвазивность клеток не связано с его антиапоптотическими функциями. Так, мутантные формы сурвивина, не способные принимать участие в апоптозе, тем не менее усиливают инвазивность клеток наравне с сурвивином дикого типа [53].

Исследование экспрессии сурвивина в клинической практике

Экспрессия сурвивина характерна для клеток большинства новообразований человека, включая рак легкого [56], молочной железы [57], поджелудочной железы [58], мягкотканые саркомы [59], глиомы [60], меланомы [61], нейробластомы [32] и другие типы опухолей. Экспрессия сурвивина дикого типа в опухолях, как правило, коррелирует со снижением выживаемости пациентов, увеличением числа рецидивов и количества регионарных и

отдаленных метастазов [62, 63]. Кроме того, суперэкспрессия сурвивина придает опухолевым клеткам устойчивость к лучевой и химиотерапии [64, 65].

Экспрессия сурвивина в опухолях эпителиального происхождения

Экспрессия сурвивина дикого типа увеличивает во всех опухолевых образцах НМРЛ по сравнению с условно нормальной тканью, но его экспрессия значительно выше в образцах плоскоклеточного рака (ПКРЛ) легкого в сравнении с аденокарциномами. Его экспрессия также выше в умеренно- и низкодифференцированных опухолях по сравнению с высокодифференцированными [66]. Аналогичные результаты получены и нами при изучении опухолевых образцов НМРЛ от пациентов, оперированных в 2005–2008 гг. в НИИ КО РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН [67].

Интересно, что изоформы сурвивина демонстрируют различный уровень экспрессии в опухолях человека, к тому же их ассоциация с клиническими показателями прогрессии также отличается. Сурвивин-2В экспрессируется при НМРЛ, но никакой корреляции экспрессии данной изоформы с клинико-морфологическими параметрами не выявлено [66]. Альтернативные исследования показали, что повышенная экспрессия сурвивина-2В связана с благоприятным прогнозом при раке прямой кишки, и его экспрессия на III и IV стадиях ниже, чем на I и II [68]. В экспериментах *in vitro* экспрессия сурвивина-2В в клеточной линии аденокарциномы легкого A549 вызывает снижение скорости пролиферации и апоптоз [69].

Экспрессия сурвивина-ΔEx3, как и сурвивина дикого типа, повышается в опухолях НМРЛ по сравнению с условно нормальной тканью легкого. Данная изоформа чаще обнаруживается в образцах ПКРЛ, на поздних стадиях развития опухоли и в низкодифференцированных опухолях [66]. Показано, что увеличение экспрессии сурвивина-ΔEx3 коррелирует с плохим прогнозом при раке мочевого пузыря [70].

Повышение экспрессии сурвивина является плохим прогностическим показателем для многих типов злокачественных новообразований, но существуют и исключения. Для рака молочной железы ситуация крайне противоречива. По некоторым данным, при этом заболевании экспрессия сурвивина вообще не может служить прогностическим признаком [9], однако другие исследователи утверждают, что экспрессия сурвивина напрямую связана с размером опухолей, их дифференцировкой, наличием метастазов и плохим прогнозом [71].

Локализация сурвивина в опухолевых клетках также может служить маркером прогноза и течения болезни [72], в частности при НМРЛ. Так, преимущественно ядерная локализация сурвивина

при снижении цитоплазматического пула данного белка в опухолевых образцах ассоциирована с более высокой выживаемостью пациентов с НМРЛ [73]. Аналогичные данные получены при изучении локализации сурвивина в опухолевых клетках при колоректальном раке, причем именно цитоплазматическая локализация белка коррелировала с плохим прогнозом, в то время как локализация его в ядре служила благоприятным признаком [74]. Однако для высокодифференцированных астроцитом связь между локализацией сурвивина и прогнозом не наблюдается [75].

Экспрессия сурвивина в опухолях мезенхимального происхождения

Экспрессия сурвивина в саркомах мягких тканей

В последние годы помимо изучения экспрессии сурвивина в эпителиальных опухолях увеличивается количество работ, посвященных изучению данного белка в опухолях мезенхимального происхождения. Первоначальные исследования показали, что экспрессия мРНК сурвивина является фактором неблагоприятного прогноза при различных типах сарком мягких тканей (СМТ) [76]. Затем Kappler и соавт. обнаружили, что и уровень белка сурвивина повышен в клеточных линиях и образцах сарком мягких тканей и коррелирует со стадией заболевания и низкой выживаемостью пациентов [77]. Опухоли разного гистогенеза статистически значимо отличаются по уровню экспрессии сурвивина. При этом более агрессивные типы опухолей (рабдомиосаркома, лейомиосаркома, ЗФГ и фибросаркома) характеризуются более высоким уровнем сурвивина. В липосаркомах уровень продукции данного белка фиксируется на довольно низком уровне [77]. Как было упомянуто выше, локализация сурвивина в опухолевых клетках может служить прогностическим фактором. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование образцов лейомиосарком и синовиальных сарком показало, что наличие высокого уровня сурвивина в цитоплазме и в ядрах клеток является независимым фактором прогноза при данных типах сарком [78].

Изучение экспрессии различных изоформ сурвивина в образцах СМТ показало, что высокий уровень мРНК как сурвивина дикого типа, так и сурвивина-2В, ассоциирован с поздними стадиями заболевания и неблагоприятным прогнозом, однако эта связь гораздо более выражена для сурвивина-ΔEx3 [79].

Поскольку повышение уровня экспрессии сурвивина в СМТ может оказывать антиапоптотическое действие на опухолевые клетки, были поставлены эксперименты, доказавшие, что подавление экспрессии сурвивина *in vitro* в клеточных линиях мезенхимального происхождения производит обратный эффект: происходит активация каспаз-3

и -7 и увеличивается чувствительность клеток к радиоактивному излучению [80]. Важно отметить, что увеличение чувствительности клеток к излучению зависит от статуса опухолевого супрессора p53: так, оно наблюдается в клетках линии рабдомиосаркомы A-204 с p53 дикого типа, но не в клетках линии недифференцированной саркомы US 8-93 с мутантным p53 [80].

Одной из неочевидных функций сурвивина в неопластических клетках является регуляция активности теломеразы hTERT — фермента, который контролирует длину и целостность теломер — концевых tandemных участков хромосом. Теломеразная активность отсутствует в большинстве нормальных соматических клеток, но повышается в опухолевых клетках. Одним из механизмов регуляции экспрессии hTERT является увеличение активности связывания транскрипционных факторов Sp1 и c-Myc с промотором hTERT, которое происходит под действием сурвивина. Таким образом, помимо других известных функций сурвивина он также участвует в продлении жизни трансформированных клеток посредством активации hTERT [81].

Исследования уровня мРНК сурвивина и hTERT в образцах сарком мягких тканей показали, что ко-экспрессия этих генов является независимым фактором неблагоприятного прогноза для пациентов на всех стадиях заболевания [82]. Следует отметить, что, анализируя молекулярно-биологические параметры данной группы сарком, исследователи не всегда обращают внимание на огромное разнообразие гистологических типов этой категории новообразований и склонны распространять отдельные наблюдения на все СМТ, что в настоящее время преждевременно.

Экспрессия сурвивина в остеосаркомах

Исследование экспрессии мРНК сурвивина показало, что он экспрессируется в клеточных линиях и образцах остеосарком, но не в нормальной костной ткани, причем уровень мРНК сурвивина в опухолях до химиотерапии был выше, чем после, однако для обеих групп пациентов сурвивин являлся независимым фактором неблагоприятного прогноза [83].

ИГХ исследование образцов остеосарком также выявило повышенное содержание сурвивина в цитоплазме и ядрах опухолевых клеток и полное отсутствие белка в нормальных клетках костной ткани. При этом ядерная локализация сурвивина являлась благоприятным фактором прогноза [84]. Аналогичное ИГХ исследование, проведенное другой группой ученых, подтвердило наличие сурвивина в цитоплазме и ядрах клеток и выявило корреляцию между экспрессией сурвивина и степенью дифференцировки опухолей, а также экспрессией PCNA (proliferating cell nuclear antigen) —

маркера клеточной пролиферации [85]. В работе, проведенной До и соавт., цитоплазматическое окрашивание образцов остеосарком антителами на сурвивин коррелировало с низкой выживаемостью пациентов и экспрессией белков ERK и STAT-3. Это хорошо согласуется с данными о влиянии ERK и STAT-3-зависимых путей на регуляцию экспрессии сурвивина [86].

Полученные на клиническом материале данные о взаимосвязи экспрессии сурвивина с неблагоприятным прогнозом согласуются с данными на модельных системах клеточных линий остеосарком. Так, при сравнении профиля экспрессии мРНК в клонах клеток линии U2OS показано, что экспрессия сурвивина выше в клетках с большим метастатическим потенциалом [87]. Подавление экспрессии сурвивина в линиях остеосарком U2OS и Saos-2 снижало скорость пролиферации клеток, увеличивало их чувствительность к химиопрепаратам цисплатин, этопозид и доксорубин благодаря индукции апоптоза по митохондриальному пути и активации каспазы-3 [88]. На другой модельной системе клеток (линия MG-63) подавление экспрессии сурвивина с помощью антисмыслового олигонуклеотида также понижало инвазивность клеток и индуцировало апоптоз по FAS-зависимому пути [89]. Таким образом, экспрессия сурвивина связана со злокачественным фенотипом опухолевых клеток и скорее всего может служить независимым фактором неблагоприятного прогноза при остеосаркомах.

Экспрессия сурвивина в хондросаркомах

Список гистологических типов злокачественных новообразований человека, в которых обнаруживаются изменения экспрессии сурвивина, постоянно растет. Появляется все больше данных об изменении его экспрессии и в саркомах различного происхождения. В частности, в этом году впервые проведено исследование экспрессии сурвивина на клинических образцах хондросарком [90]. Эти опухоли характеризуются чрезвычайно высокой устойчивостью к химио- и радиотерапии, и для данного типа опухолей поиск новых молекулярных маркеров и потенциальных терапевтических мишеней представляется чрезвычайно важным. В данной работе методами ИГХ продемонстрировано, что экспрессия сурвивина обнаруживалась во всех образцах опухолей в отличие от нормальной хрящевой ткани взрослого организма [90]. Иммунофлуоресцентное окрашивание клеток линий хондросарком SW1353 и Hs 819.T выявило как цитоплазматическую, так и ядерную локализацию белка. Исследования на данных линиях показали, что подавление экспрессии сурвивина увеличивает количество клеток в G2/M фазе клеточного цикла, снижает скорость пролиферации и жизнеспособность клеток. Усиление апоптоза в этом

случае происходит за счет активации каспазы-3 и -7. Кроме того, авторы продемонстрировали, что подавление сурвивина усиливает проапоптотическое действие доксорубина. Увеличение уровня продукции сурвивина в клетках SW1353 и Hs 819.T с помощью его суперэкспрессии, наоборот, снижает проапоптотическое действие доксорубина именно за счет уменьшения активности каспаз.

Таким образом, как и в опухолях другого происхождения, сурвивин оказывает антиапоптотическое действие на клетки хондросарком, а возрастание его экспрессии в опухолях данного гистогенеза может обуславливать их высокую устойчивость к действию химиотерапевтических препаратов.

Экспрессия сурвивина при меланоме

Меланома является одним из онкологических заболеваний, которое часто протекает агрессивно и диагностируется уже на поздних стадиях.

Экспрессия сурвивина обнаруживается при ИГХ исследовании в пренеопластических повреждениях кожи (невусах), инвазирующих и метастазирующих меланоммах, однако, как и в случае других высокодифференцированных тканей, отсутствует в нормальной ткани кожи человека [61, 91]. При этом наблюдаются заметные различия в клеточной локализации сурвивина: цитоплазматический пул белка обнаруживается во всех вышеперечисленных повреждениях, в то время как окраска ядер клеток на сурвивин фиксируется только в злокачественных повреждениях кожи [92]. Наличие ядерной окраски клеток опухолей на I и II стадиях заболевания коррелирует с низкой выживаемостью пациентов и высоким риском рецидивов [93]. Pitas и соавт. отметили, что уровень экспрессии сурвивина зависит от статуса p53 и в меланоммах [94]. Присутствие p53 или сурвивина в ядрах опухолевых являютя независимыми факторами неблагоприятного прогноза, однако совместное использование обоих маркеров усиливает корреляцию с выживаемостью пациентов [94].

Анализ профиля экспрессии широкого спектра генов на большой панели клеточных линий меланомы человека выявил сурвивин как ген, ассоциированный с прогрессией данного заболевания [95]. В соответствии с данными, полученными на клинических образцах, Grossman и соавт. обнаружили экспрессию сурвивина в большинстве исследованных клеточных линий меланомы человека, но не в культуре меланоцитов [61].

Показано, что подавление экспрессии сурвивина в линиях меланом приводит к активации апоптоза, снижению подвижности и инвазивности клеток [61, 96]. Суперэкспрессия сурвивина в меланоцитах и клеточных линиях меланомы, напротив, усиливает миграцию и инвазию по Akt и ERK-зависимым сигнальным путям [96].

Попытки использования

Из всего вышеизложенного следует, что сурвивин представляется крайне привлекательной мишенью для разработки новых стратегий противоопухолевой терапии. Так, молекулярные антагонисты сурвивина, по крайней мере некоторые, протестированные на сегодняшний день, относительно хорошо действуют в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [4]. Различные конструкторы, включая антисмысловые последовательности, миРНК или доминантно-негативные мутанты, показали свою эффективность на опухолевых клетках, снижая клеточную пролиферацию, вызывая митотические дефекты, часто несовместимые с повторным входом в клеточный цикл, и запуская спонтанный апоптоз. Существенно, что эти агенты по большей части безвредны для нормальных клеток при систематическом введении их мышам [40]. Например, для подавления активности сурвивина в клеточной линии меланомы используется его доминантно-негативный мутант с дефектным сайтом фосфорилирования Thr34. Экспрессия данного белка в исследуемых клетках приводит к индукции апоптоза по митохондриальному пути, усиливает цитотоксический эффект цисплатина, а также нарушает способность клеток к образованию опухолей у иммунокомпетентных мышей [50, 97]. На сегодняшний день существуют и другие антагонисты сурвивина, однако их использование ограничено малой проницаемостью клеточных мембран и, как следствие, неэффективной доставкой агентов в клетки. Предложенный Grossman и соавт. химерный белок включает последовательность, необходимую для эффективной доставки белка в клетку, сшитую с описанным выше доминантно-негативным мутантом сурвивина [98]. При введении в клетки меланомы человека данный белок вызывает фрагментацию ДНК, активацию каспаз и высвобождение митохондриальных апоптотических факторов, а также уменьшает рост опухолей в ксенографтах [98].

Некоторые варианты таргетной противоопухолевой терапии с использованием препаратов антагонистов сурвивина уже проходят различные клинические испытания [40]. К примеру, транскрипционный репрессор сурвивина YM155 вызывает обнадеживающую ответную реакцию у пациентов с прогрессирующими солидными опухолями, и при этом побочные эффекты незначительны [99].

Несмотря на интенсивное изучение участия сурвивина в процессах злокачественной трансформации и огромное количество сведений о возможном участии сурвивина в различных процессах жизнедеятельности клеток, полной картины взаимодействия различных пулов сурвивина в клетке и, возможно, вне ее пока нет. Вероятно, через определенное время станут известны новые механизмы участия сурвивина в тех процессах прогрессии опухолей, где его

роль на данный момент еще не показана. Только полностью изучив биологию этого уникального и многофункционального белка, можно будет с успехом создавать новые противоопухолевые препараты, основываясь на функциональных характеристиках и мишенях его действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ambrosini G., Adida C., Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nature Med.* 1997, v. 3, p. 917-921.
2. Uren A.G., Coulson E.J., Vaux D.L. Conservation of baculovirus inhibitor of apoptosis repeat proteins (BIRPs) in viruses, nematodes, vertebrates and yeasts. *Trends Biochem. Sci.* 1998, v. 23, p. 159-162.
3. Schimmer A. (2004) Inhibitor of Apoptosis Proteins: Translating Basic Knowledge into Clinical Practice. *Cancer Research.* 2004, v. 64, p. 7183-7190.
4. Altieri D.C. Survivin, cancer networks and pathway-directed drug discovery. *Nat. Rev. Cancer.* 2008, v. 8, p. 61-70.
5. Mahotka C., Wenzel M., Springer E. et al. Survivin- deltaEx3 and survivin-2B: two novel splice variants of the apoptosis inhibitor survivin with different anti-apoptotic properties. *Cancer Research.* 1999, v. 59, p. 6097-6102.
6. Zhu N., Gu L., Findley HW. et al. An alternatively spliced survivin variant is positively regulated by p53 and sensitizes leukemia cells to chemotherapy. *Oncogene.* 2004, v. 23, p. 7545-7551.
7. Végan F., Boidot R., Oudin C. et al. Distinct expression of Survivin splice variants in breast carcinomas. *Int. J. Oncol.* 2005, v. 27 (4), p. 1151-1157.
8. Caldas H., Honsey L., Altura R. Survivin 2 α : a novel Survivin splice variant expressed in human malignancies. *Molecular Cancer.* 2005, v. 4, p. 11.
9. Span P., Tjan-Heijnen V., Heuvel J. et al. Do the Survivin (BIRC5) Splice Variants Modulate or Add to the Prognostic Value of Total Survivin in Breast Cancer? *Clinical Chemistry.* 2006, v. 52, 9, p. 1693-1700.
10. Khan S., Aspe J.R., Asumen M.G. et al. Extracellular, cell-permeable survivin inhibits apoptosis while promoting proliferative and metastatic potential. *British Journal of Cancer.* 2009, v. 100, p. 1073-1086.
11. Dohi T., Beltrami E., Wall NR. et al. Mitochondrial survivin inhibits apoptosis and promotes tumorigenesis. *J. Clin. Invest.* 2004, v. 114, p. 1117-1127.
12. Ghosh J.C., Dohi T., Kang B.H., Altieri D.C. Hsp60 regulation of tumor cell apoptosis. *J. Bio. Chem.* 2008, v. 283, p. 5188-5194.
13. Kang B.H., Altieri D.C. Regulation of survivin stability by the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein. *J. Biol. Chem.* 2006, v. 281, p. 24721-24727.
14. Sun C., Nettesheim D., Liu Z., Olejniczak E.T. Solution structure of human survivin and its binding interface with Smac/Diablo. *Biochemistry.* 2005, v. 44, p. 11-17.
15. Mera S., Magnusson M., Tarkowski A., Bokarewa M. Extracellular survivin up-regulates adhesion molecules on the surface of leukocytes changing their reactivity pattern. *Journal of Leukocyte Biology.* 2008, v. 83, p. 149-155.
16. Altieri DC. Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer. *Oncogene.* 2003, v. 22, p. 8581-8589.
17. Vong QP., Cao K., Li HY. et al. Chromosome alignment and segregation regulated by ubiquitination of survivin. *Science.* 2005, v. 310, p. 1499-1504.
18. Clark S.J., Melki J. DNA methylation and gene silencing in cancer: Which is the guilty party? *Oncogene.* 2002, v. 21, p. 5380-5387.
19. Siddiquee K., Zhang S., Guida W.C. et al. Selective chemical probe inhibitor of Stat3, identified through structure-based virtual screening, induces antitumor activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007, v. 104, p. 7391-7396.
20. Kawakami H., Tomita M., Matsuda T. et al. Transcriptional activation of survivin through the NF κ B pathway by human T-cell leukemia virus type I tax. *Int. J. Cancer.* 2005.
21. Lee C.W., Raskett C.M., Prudovsky I., Altieri D.C. (2008) Molecular dependence of estrogen receptor-negative breast cancer on a notch-survivin signaling axis. *Cancer Research.* 2008, v. 68, p. 5273-5281.
22. Kim P.J., Plescia J., Clevers H. et al. Survivin and molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Lancet.* 2003, v. 362, p. 205-209.
23. Cosgrave N., Hill A.D., Young L.S. Growth factor-dependent regulation of survivin by c-myc in human breast cancer. *J. Mol. Endocrinol.* 2006, v. 37, p. 377-390.
24. Mirza A., McGuirk M., Hockenberry T.N. et al. Human survivin is negatively regulated by wild-type p53 and participates in p53-dependent apoptotic pathway. *Oncogene.* 2002, v. 21 (17), p. 2613-2622.
25. Jiang Y., Saavedra H.I., Holloway M.P. et al. (2004) Aberrant regulation of survivin by the RB/E2F family of proteins. *J. Biol. Chem.* 2004, v. 279, p. 40511-40520.
26. Zhang T., Otevrel T., Gao Z. et al. Evidence that APC regulates survivin expression: a possible mechanism contributing to the stem cell origin of colon cancer. *Cancer Research.* 2001, v. 61, p. 8664-8667.
27. Semba S., Trapasso F., Fabbri M. et al. Fhit modulation of the Akt-survivin pathway in lung cancer cells: Fhit-tyrosine 114 (Y114) is essential. *Oncogene.* 2006, v. 25, p. 2860-2872.
28. Wang R.H., Zheng Y., Kim H.S. et al. (2008) Interplay among BRCA1, SIRT1 and Survivin during BRCA1-associated tumorigenesis. *Mol. Cell.* 2008, v. 32, p. 11-20.
29. Jin Q., Menter G.D., Mao L. et al. (2008) Survivin expression in normal human bronchial epithelial cells: an early and critical step in tumorigenesis induced by tobacco exposure. *Carcinogenesis.* 2008, v. 29 (8), p. 1614-1622.
30. Vaira V., Lee C.W., Goel H.L. et al. (2006) Regulation of survivin expression by IGF-1/mTOR signaling. *Oncogene.* 2006, v. 26 (19), p. 2678-2684.
31. Dasgupta P., Kinkade R., Joshi B. et al. (2006) Nicotine inhibits apoptosis induced by chemotherapeutic drugs by up-regulating XIAP and survivin. *PNAS.* 2006, v. 103 (16), p. 6332-6337.
32. Adida C., Berrebi D., Peuchmaur M. et al. (1998) Anti-apoptosis gene, survivin, and prognosis of neuroblastoma. *Lancet.* 1998, v. 351, p. 882-883.
33. Lens S.M., Wolthuis R.M., Klompmaker R. et al. (2003) Survivin is required for a sustained spindle checkpoint arrest in response to lack of tension. *EMBO J.* 2003, v. 22, p. 2934-2947.
34. Cheung P., Allis C.D., Sassone-Corsi P. Signaling to chromatin through histone modifications. *Cell.* 2000, v. 13, p. 263-271.
35. Sasai K., Katayama H., Stenoién D.L. et al. Aurora-C kinase is a novel chromosomal passenger protein that can complement Aurora-B kinase function in mitotic cells. *Cell. Motil. Cytoskeleton.* 2004, v. 59 (4), p. 249-263.
36. Lens S.M., Rodriguez J.A., Váder G. et al. Uncoupling the central spindle-associated function of the chromosomal passenger complex from its role at centromeres. *Mol. Biol. Cell.* 2006, v. 17, p. 1897-1909.
37. Delacour-Larose M., Thi M.N., Dimitrov S., Molla A. Role of survivin phosphorylation by aurora B in mitosis. *Cell. Cycle.* 2007, v. 6 (15), p. 1878-1885.
38. John C., Reed J.C. The Survivin saga goes in vivo. *J. Clin. Invest.* 2001, v. 108, p. 965-969.
39. Mareel M., Leroy A. Clinical, cellular, and molecular aspects of cancer invasion. *Physiol. Rev.* 2003, v. 83 (2), p. 337-376.

40. Altieri D.C. Validating survivin as a cancer therapeutic target. *Nat. Rev. Cancer*. 2003, v. 3 (1), p. 46-54.
41. Grossman D., Kim P.J., Blanc-Brude O. et al. Transgenic expression of survivin in keratinocytes counteracts UVB-induced apoptosis and cooperates with loss of p53. *J. Clin. Invest.* 2001, v. 108, p. 991-999.
42. Olie R.A., Simoes-Wust A.P., Baumann B. et al. A novel antisense oligonucleotide targeting survivin expression induces apoptosis and sensitizes lung cancer cells to chemotherapy. *Cancer Research*. 2000, v. 60, p. 2085-2809.
43. Tamm I., Wang Y., Sausville E. et al. IAP-family protein surviving inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD95), Bax, caspases and anticancer drugs. *Cancer Research*. 1998, v. 58, p. 5315-5320.
44. Shin B.C., Sung B.J., Kim H. et al. An antiapoptotic protein human survivin is a direct inhibitor of caspase-3 and -7. *Biochemistry*. 2001, v. 40, p. 1117-1123.
45. Banks D.P., Plescia J., Altieri D.C. Survivin does not inhibit caspase-3 activity. *Blood*. 2000, v. 96, p. 4002.
46. Chantalat L., Skoufias D.A., Kleman L.P. et al. Crystal structure of human survivin reveals a bow tie-shaped dimer with 2 unusual alpha-helical extensions. *Mol. Cell*. 2000, v. 6, p. 183-189.
47. Marusawa H., Matsuzawa S., Welsh K. et al. HBXIP functions as a cofactor of surviving in apoptosis suppression. *EMBO J.* 2003, v. 22, p. 2729-2740.
48. Dohi T., Okada K., Xia F. et al. An IAP-IAP complex inhibits apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2004, v. 279, p. 34087-34090.
49. Du C., Fang M., Li Y. et al. Smac a mitochondrial protein that promotes cytochrome C-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. *Cell*. 2000, v. 102, p. 33-42.
50. Liu T., Brouha B., Grossman D. Rapid induction of mitochondrial events and caspase-independent apoptosis in Survivin-targeted melanoma cells. *Oncogene*. 2004, v. 23 (1), p. 39-48.
51. Sekimura A., Konishi A., Mizuno K. et al. Expression of Smac/DIABLO is a novel prognostic marker in lung cancer. *Oncology Reports*. 2004, v. 11, p. 797-802.
52. Baran M., Möllers L.N., Andersson S. et al. Survivin is an essential mediator of arthritis interacting with urokinase signaling. *J. Cell Mol. Med.* 2009, v. 13 (9B), p. 3797-3808.
53. Mehrotra S., Languino L.R., Raskett M.C. et al. IAP Regulation of Metastasis. *Cancer. Cell*. 2010, v. 17, p. 53-64.
54. Srinivasula S.M., Ashwell J.D. IAPs: what's in a name? *Mol. Cell*. 2008, v. 30, p. 123-135.
55. Parsons J.T., Slack-Davis J., Tilghman R., Roberts W.G. Focal adhesion kinase: targeting adhesion signaling pathways for therapeutic intervention. *Clin. Cancer Res.* 2008, v. 14, p. 627-632.
56. Monzo M., Rosell R., Felip E. et al. A novel anti-apoptosis gene: reexpression of survivin messenger RNA as a prognosis marker in non-small-cell lung cancers. *J. Clin. Oncol.* 1999, v. 17, p. 2100-2104.
57. Tanaka K., Iwamoto S., Gon G. et al. Expression of survivin and its relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas. *Clin. Cancer. Res.* 2000, v. 6, p. 127-134.
58. Satoh K., Kaneko K., Hirota M. et al. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and its receptor expression and the pathway of apoptosis in human pancreatic cancer. *Pancreas*. 2001, v. 23, p. 251-258.
59. Kappler M., Bache M., Bartel F. et al. Knockdown of survivin expression by small interfering RNA reduces the clonogenic survival of human sarcoma cell lines independently of p53. *Cancer Gene Ther.* 2004, v. 11, p. 186-193.
60. Chakravarti A., Noll E., Black P.M. et al. Quantitatively determined survivin expression levels are of prognostic value in human gliomas. *J. Clin. Oncol.* 2002, v. 20, p. 1063-1068.
61. Grossman D., McNiff J.M., Li F., Altieri D.C. Expression and targeting of the apoptosis inhibitor, survivin, in human melanoma. *J. Invest. Dermatol.* 1999, v. 113, p. 1076-1081.
62. Marioni G., Bertolin A., Giacomelli L. et al. Expression of the apoptosis inhibitor protein survivin in primary laryngeal carcinoma and cervical lymph node metastasis. *Anticancer. Res.* 2006, v. 26, p. 3813-3817.
63. Osaka E., Suzuki T., Osaka S. et al. Survivin as a prognostic factor for osteosarcoma patients. *Acta Histochem. Cytochem.* 2006, v. 39, p. 95-100.
64. Hinnis A.R., Luckett J.C., Walker R.A. Survivin is an independent predictor of short-term survival in poor prognostic breast cancer patients. *Br. J. Cancer*. 2007, v. 96, p. 639-645.
65. Nakagawa Y., Abe S., Kurata M. et al. IAP family protein expression correlates with poor outcome of multiple myeloma patients in association with chemotherapy-induced overexpression of multidrug resistance genes. *Am. J. Hematol.* 2006, v. 81, p. 824-831.
66. Nakano J., Huang C., Liu D., Masuya D. et al. The clinical significance of splice variants and subcellular localization of survivin in nonsmall cell lung cancers. *Br. J. Cancer*. 2008, v. 98 (6), p. 1109-1117.
67. Книжник А.В., Ковалева О.В., Лактионов К.К. и соавт. Сравнительный анализ экспрессии белков Arf6, RalA и BIRC5 при НМРЛ. *Молекулярная биология*. 2011, 45 (2), с. 307-315.
68. Suga K., Yamamoto T., Yamada Y. et al. Correlation between transcriptional expression of survivin isoforms and clinicopathological findings in human colorectal carcinomas. *Oncol. Rep.* 2005, v. 13 (5), p. 891-897.
69. Ling X., Yang J., Tan D. et al. Differential expression of survivin-2B and survivin-DeltaEx3 is inversely associated with disease relapse and patient survival in nonsmallcell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2005, v. 49, p. 353-361.
70. Nouraei N., Mowla S.J., Ozhand A. et al. Expression of survivin and its spliced variants in bladder tumors as a potential prognostic marker. *Urol. J.* 2009, v. 6 (2), p. 101-108.
71. Youssef N.S., Hewedi I.H., Abd Raboh N.M. Immunohistochemical expression of survivin in breast carcinoma: relationship with clinic-pathological parameters, proliferation and molecular classification. *J. Egypt Natl. Canc. Inst.* 2008, v. 20 (4), p. 348-357.
72. Stauber R.H., Wolf Mann., Knauer K.S. Nuclear and Cytoplasmic Survivin: Molecular Mechanism, Prognostic, and Therapeutic Potential. *Cancer Research*. 2007, v. 67 (13), p. 5999-6002.
73. Vischioni B., van der Valk P., Span S. et al. 2004 Nuclear localization of survivin is a positive prognostic factor for survival in advanced nonsmallcell lung cancer. *Annals of Oncology*. V. 15 (11), p. 1654-1660.
74. Qi G., Tuncel H., Aoki E., Tanaka S. et al. Intracellular localization of survivin determines biological behavior in colorectal cancer. *Oncol. Rep.* 2009, v. 22 (3), p. 557-562.
75. Saito T., Arifin M.T., Hama S., Kajiwara Y. et al. Survivin subcellular localization in high-grade astrocytomas: simultaneous expression in both nucleus and cytoplasm is negative prognostic marker. *J. Neurooncol.* 2007, v. 82 (2), p. 193-198.
76. Kappler M., Kohler T., Kampf C. et al. Increased survivin transcript levels: an independent negative predictor of survival in soft tissue sarcoma patients. *Int. J. Cancer*. 2001, v. 95, p. 360-363.
77. Kappler M., Kotzsch M., Bartel F. et al. Elevated expression level of survivin protein in soft-tissue sarcomas is a strong independent predictor of survival. *Clin. Cancer Res.* 2003, v. 9, p. 1098-1104.
78. Taubert H., Heidenreich C., Holzhausen H.J. et al. Expression of survivin detected by immunohistochemistry in the cytoplasm and in the nucleus is associated with prognosis of

- leiomyosarcoma and synovial sarcoma patients. *BMC Cancer*. 2010, v. 10, p. 65.
79. Taubert H., Kappler M., Bache M. et al. Elevated expression of survivin splice variants predicts a poor outcome for soft tissue sarcomas patients. *Oncogene*. 2005, v. 24, p. 5258-5261.
 80. Kappler M., Taubert H., Bartel F. et al. Radiosensitization, after a combined treatment of survivin siRNA and irradiation, is correlated with the activation of caspases 3 and 7 in a wt-p53 sarcoma cell line, but not in a mt-p53 sarcoma cell line. *Oncol. Rep.* 2005, v. 13, p. 167-172.
 81. Endoh T., Tsuji N., Asanuma K. et al. Survivin enhances telomerase activity via up-regulation of specificity protein 1- and c-Myc-mediated human telomerase reverse transcriptase gene transcription. 2005.
 82. Wurl P., Kappler M., Meye A. et al. Coexpression of survivin and TERT and risk of tumour-related death in patients with soft tissue sarcoma. *Lancet*. 2002, v. 359, p. 943-945.
 83. Osaka E., Suzuki T., Osaka S. et al. Survivin expression levels as independent predictors of survival for osteosarcoma patients. *J. Orthop. Res.* 2007, v. 25, p. 116-121.
 84. Trieb K., Lehner R., Stulnig T. et al. Survivin expression in human osteosarcoma is a marker for survival. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2003, v. 29, p. 379-382.
 85. Wang W., Luo H., Wang A. Expression of survivin and correlation with PCNA in osteosarcoma. *J. Surg. Oncol.* 2006, v. 93, p. 578-584.
 86. Do S.I., Jung W.W., Kim H.S., Park Y. K. The expression of epidermal growth factor receptor and its downstream signaling molecules in osteosarcoma. *Int. J. Oncol.* 2009, v. 34, p. 797-803.
 87. Zucchini C., Rocchi A., Manara M.C. et al. Apoptotic genes as potential markers of metastatic phenotype in human osteosarcoma cell lines. *Int. J. Oncol.* 2008, v. 32, p. 17-31.
 88. Zou J., Gan M., Mao N. et al. Sensitization of osteosarcoma cell line SaOS-2 to chemotherapy by downregulating survivin. *Arch. Med. Res.* 2010, v. 41, p. 162-169.
 89. Wu Y.F., Liang X.J., Liu Y.Y. et al. Antisense oligonucleotide targeting survivin inhibits growth by inducing apoptosis in human osteosarcoma cells MG-63. *Neoplasma*. 2010, v. 57, p. 501-506.
 90. Lechler P., Renkawitz T., Campean V. et al. The antiapoptotic gene survivin is highly expressed in human chondrosarcoma and promotes drug resistance in chondrosarcoma cells *in vitro*. *BMC Cancer*. 2011, v. 11, p. 120.
 91. Zhang H. Survivin protein in UVB induced apoptosis of melanoma cells and in melanoma progression. *Oncol. Rep.* 2005, v. 13, p. 1121-1126.
 92. Ding, Y., Prieto V.G., Zhang P.S. et al. Nuclear expression of the anti-apoptotic protein survivin in malignant melanoma. *Cancer*. 2006, v. 106, p. 1123-1129.
 93. Chen N., Gong J., Chen X. et al. Caspases and inhibitor of apoptosis proteins in cutaneous and mucosal melanoma: expression profile and clinic-pathologic significance. *Hum. Pathol.* 2009, v. 40, p. 950-956.
 94. Piras F., Perra M.T., Murtas D. et al. Combinations of apoptosis and cell-cycle control biomarkers predict the outcome of human melanoma. *Oncol. Rep.* 2008, v. 20, p. 271-277.
 95. Ryu B., Kim D.S., Deluca A.M., Alani R.M. Comprehensive expression profiling of tumor cell lines identifies molecular signatures of melanoma progression. *PLoS One*. 2007, v. 2, p. 594.
 96. McKenzie J.A., Liu T., Goodson A.G., Grossman D. Survivin enhances motility of melanoma cells by supporting Akt activation and $\alpha 5$ integrin upregulation. *Cancer. Res.* 2010, v. 70, p. 7927-7937.
 97. Grossman D., Kim P.J., Schechner J.S., Altieri D.C. Inhibition of melanoma tumor growth *in vivo* by survivin targeting. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98. 2001, v. 98, p. 635-640.
 98. Yan H., Thomas J., Liu T. et al. Induction of melanoma cell apoptosis and inhibition of tumor growth using a cell-permeable Survivin antagonist. *Oncogene*. 2006, v. 25, p. 6968-6974.
 99. Tolcher A.W., Antonia S., Lewis L.D. et al. ASCO Annual Meeting. 2006, p. 3014.
 100. Guha M., Altieri D.C. Survivin as a global target of intrinsic tumor suppression networks. *Cell Cycle*. 2009, v. 8 (17), p. 2708-2710.

Статья поступила 29.11.2011 г., принята к печати 10.01.2012 г.
Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

SIRVIVIN AND ITS ROLE IN MALIGNANT TUMORS

Kovaleva O.V., Shneyderman A.N., Tchevkina E.M.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Key words: survivin, apoptosis, sarcomas

During the last years study of survivin and other proteins from inhibitors of apoptosis family role in malignant transformation and tumor progression draws great attention. Survivin is expressed during the embryogenesis and is practically silent in all kinds of differentiated cells of adult organisms, but restarts its expression in the diversity of transformed cells types. Numerous attempts were made in order to use this protein as a diagnostic or prognostic marker as well as a target for anticancer therapy. Very recently published data evidences on survivin direct participation in the process of metastasis, what makes its study especially essential. Present review summarizes the modern knowledge, concerning the survivin structure and expression in human tumors. Special attention is drawn to its importance in different sarcomas development.