

РОЛЬ РЕЦЕПТОРА АРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ И ПОДДЕРЖАНИИ СТВОЛОВОГО КОМПОНЕНТА ОПУХОЛИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

© С. А. Кошкин, Е. Н. Толкунова¹

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064;

¹ электронный адрес: entolk62@mail.ru

Представленный обзор посвящен рассмотрению про- и антиканцерогенных свойств рецептора ароматических углеводородов (AhR), его роли в поддержании стволового компонента опухоли и потенциальной возможности использования AhR в качестве терапевтической мишени при лечении рака толстой кишки (РТК). AhR является лигандзависимым транскрипционным фактором, функции которого связаны с детоксикацией ксенобиотиков, ответом на воспалительные реакции и с поддержанием тканевого гомеостаза. Кроме того, показана роль AhR в канцерогенезе (инициации, промоции, прогрессии и метастазировании). AhR относится к тому же семейству белков, что и важные факторы, промотирующие канцерогенез, — индуцируемые при гипоксии факторы семейства HIF.

Ключевые слова: раковые стволовые клетки, рак толстой кишки человека, AhR.

Принятые сокращения: ЕСС — клетки эмбриональной карциномы, РСК — раковые стволовые клетки, РТК — рак толстой кишки, ЭСК — эмбриональные стволовые клетки, AhR — рецептор ароматических углеводородов, ARNT — переносчик AhR в ядро, ITE — 2-(1'X-индол-3'-карбонил)-тиазол-4 — метиловый эфир карбоновой кислоты, эндогенное производное триптофана, TCDD — 2,3,7,8-tetrachlorodibenzoprgo-dioxin (диоксин).

По данным статистики, в онкологии рак толстой кишки (РТК) — самая распространенная злокачественная опухоль органов желудочно-кишечного тракта, занимающая второе место в структуре онкологической заболеваемости большинства развитых стран. Появление в арсенале онкологов новых химио- и таргентных препаратов за последние десятилетия не привело к значительному увеличению показателей выживаемости больных солидными опухолями. Применение ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) привело к некоторому увеличению продолжительности жизни больных, но без значительного влияния на показатели пятилетней выживаемости (5—10 %). Основной причиной смертности этих пациентов является прогрессирование заболевания в виде появления отдаленных метастазов. Рецептор ароматических углеводородов AhR является лигандзависимым транскрипционным фактором, функции которого связаны с детоксикацией ксенобиотиков, ответом на воспалительные реакции и с поддержанием тканевого гомеостаза. Новые данные свидетельствуют о том, что AhR также играет важную роль в регуляции пролиферации эпителиальных клеток кишечника и в онкогенезе.

В представленном обзоре мы коротко рассматриваем вопросы, касающиеся структуры рецептора ароматических углеводородов, его участия в процессах эмбрионального развития и различных этапах канцерогенеза. Наибольший акцент делается на разборе механизмов взаимодействия с эмбриональными транскрипционными факторами, играющими, наиболее вероятно, одну из клю-

чевых ролей в развитии злокачественных опухолей. Кроме того, затрагиваются вопросы роли активности данного рецептора в процессе резистентности раковых клеток к химиотерапевтическим препаратам.

Свойства AhR и его лигандов, роль в канцерогенезе

Основными канцерогенными загрязнителями окружающей среды являются полициклические ароматические углеводороды. Изначально рецептор ароматических углеводородов AhR был охарактеризован как важный фактор ответа на токсические вещества окружающей среды (вовлечен в регуляцию метаболизма таких ферментов, как цитохром P450), но в настоящее время большое внимание уделяется его роли в процессах иммунного ответа и канцерогенеза (Feng et al., 2013; Safe et al., 2013).

Рецептор ароматических углеводородов AhR представляет собой лиганд-активируемый цитоплазматический транскрипционный фактор. Он является членом семейства основных спираль-петля-спираль транскрипционных факторов (bHLH/PAS) (Ohtake et al., 2009). AhR связывает несколько экзогенных лигандов, таких как натуральные растительные флавоноиды, полифенолы и индолы, а также синтетические полициклические ароматические углеводороды и диоксин-подобные соединения. Обычно AhR неактивен и связан с несколькими кошаперонами. После связывания лигандов, например диоксина (TCDD), шапероны диссоциируют, в результате AhR

транслоцируется в ядро и димеризуется с ARNT (AhR nuclear translocator). Активированный гетеродимерный комплекс AhR/ARNT связывается с последовательностями ДНК, называемыми XRE (xenobiotic response element), и активирует экспрессию генов-мишеней AhR, таких как CYP1A1 и CYP1A2 (Monk et al., 2003).

Роль AhR в канцерогенезе не до конца понятна. Сообщалось, что AhR играет ключевую роль в промотировании опухоли и экспрессируется в различных видах рака, в том числе желудка, легких, почек, молочной и предстательной желез. Лиганды AhR, такие как TCDD, являются высокоэффективными промоторами опухоли печени, что показано на модели грызунов (NTP, 2006). Хорошо известно также, что хроническое действие TCDD приводит к повышению частоты возникновения опухолей крови и сарком (Viel et al., 2000). Активация рецептора в кератиноцитах приводит к увеличению частоты деления, им-мортализации путем ингибирования механизмов клеточного старения (Ray, Swanson, 2004). В низких дозах TCDD действует на грызунов как канцероген и вызывает рак печени, легких, носовых раковин, твердого неба, щитовидной железы, языка и кожи, но не кишечника (Bock, Kohle, 2005; Knerr, Schrenk, 2006), что указывает на его канцерогенные свойства.

Показано увеличение экспрессии AhR по мере прогрессирования гепатоклеточной карциномы (Liu et al., 2013). Устойчивая активация AhR в результате обработки диоксином вызывает гепатомегалию у различных видов и способствует опухолевой прогрессии. TCDD-опосредованное промотирование опухоли может быть результатом ингибирования апоптоза пренеопластических клеток (Stinchcombe et al., 1995), нарушения сигнальных путей, обеспечивающих подавление роста (Weiss et al., 2008; Dietrich et al., 2002) и повышенной клеточной пластичности и подвижности (Diry et al., 2006). При длительном приеме TCDD самками крыс увеличивается пролиферация печеночных предшественников (NTP, 2006). В недавнем исследовании было показано, что TCDD стимулирует рост печеночных стволовых клеток грызунов (rHpsc). Таким образом, увеличение пролиферации rHpsc может способствовать накоплению вредных мутаций и канцерогенезу (Harrill et al., 2015).

В зависимости от лиганда AhR может вызывать либо онкогенный, либо тумор-супрессорный эффект (Denison et al., 2011). Известен ряд антагонистов и агонистов AhR; среди антагонистов в клетках рака молочной железы описаны SP600125 (ингибитор JNK) и resveratrol. На гепатоцитах человека показано, что SP600125 является не антагонистом, а частичным агонистом AhR человека, существенно индуцируя гены CYP1A1 и CYP1A2.

По данным ряда авторов, взаимодействие AhR с такими лигандами, как TCDD и 3-МС, приводит к активации механизмов лекарственной резистентности (котранспортера ABCG2) (Tompkins et al., 2010). Показано, что связывание AhR с XRE на промоторе ABCG2 приводит к повышению экспрессии ABCG2. Конститутивная активация AhR приводит к активации ABCDG2 и формированию фенотипа множественной лекарственной устойчивости (To et al., 2012). Более того, монооксидазы цитохрома P450 (CYP) 1A1, CYP1A2 и CYP1B1 могут способствовать детоксификации химиотерапевтических препаратов (Rushmore, Kong, 2002; Xu et al., 2005). Эти результаты говорят о том, что AhR играет важную роль в процессах цитопroteкции, в частности в формировании химиорезистентности. Кроме того, воздействие на AhR диоксина приводит

к активации ERK1,2 и усилению пролиферации клеток (Xie et al., 2012). Таким образом, применение ингибиторов рецептора EGFR, тирозинкиназ (K-RAS и N-RAS) в терапии рака толстой кишки будет неэффективным против опухолевых клеток с активированным AhR, что, возможно, является еще одной причиной лекарственной резистентности РСК.

Выделяют две группы лигандов AhR — синтетические и натуральные. Достаточно большое количество соединений (лигандов AhR) поступает с пищей (фруктами, овощами, специями) (Zhao et al., 2013). Лигандами AhR могут выступать соединения, получаемые в ходе жизнедеятельности пробиотических бактерий путем метаболизма триптофана, например индолацетат (Zelante et al., 2013; Jin et al., 2014), а также соединения, синтезируемые дрожжами, такие как карбозол и малассезин. Активировать AhR могут также некоторые лекарственные препараты при связывании с ним. Кроме того, активирующее воздействие на AhR опухолевых клеток могут оказывать вещества, выделяемые в ходе апоптоза клеток, окружающих опухоль, что наблюдается в ходе химиотерапии (например, простагландины) (Green, 2011). Простагландины являются лигандами AhR. Как показано в недавней работе Куртовой с коллегами (Kurtova et al., 2015), выброс простагландина PgE2 усиливает восстановление популяции РСК. Таким образом, активность AhR может играть важную роль в восстановлении популяции РСК после проведения химиотерапии, препятствуя проявлению ее лечебного эффекта.

Роль AhR в эмбриональном развитии и связи с факторами плюрипотентности

Анализ генов-мишеней AhR показал, что он может играть роль в эмбриональном развитии. Вызываемая TCDD активация AhR поддерживает про-пролиферативное состояние мышечных эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) и блокирует их дифференцировку в кардиомиоциты. Как показал анализ секвенирования РНК, при обработке диоксином AhR-позитивных дифференцирующихся ЭСК активируется транскрипция ключевых транскрипционных факторов плюрипотентности, таких как Oct4, Sox2, Nanog и Klf4 (Wang et al., 2013), что указывает на возможную взаимосвязь между AhR и сигнальными путями основных факторов плюрипотентности.

В последние годы предприняты попытки исследования потенциальной роли AhR в обеспечении и поддержании клеточной «стволовости», включая раковую стволовость. Например, показано (Prud'homme et al., 2010), что препарат Траниласт, применяемый для лечения аллергических и фиброзных заболеваний, синтетический агонист AhR, может даун-регулировать ключевой фактор плюрипотентности Oct4 в линии клеток рака молочной железы и угнетать их пролиферацию и метастазирование. Было сделано предположение (Bunasiu et al., 2011) о том, что существует отрицательная корреляция уровня AhR и Oct4 в стволовых раковых клетках, поскольку индуцированная ретиноевой кислотой дифференцировка клеток лейкоза коррелирует с повышенным уровнем AhR и снижением уровня Oct4. Однако неизвестно, какие лиганды AhR контролируют экспрессию Oct4 и какие механизмы вовлечены в этот контроль.

Результаты последующих исследований показали, что экспрессия AhR поддерживается в популяции ЭСК

мышь в репрессированном, но «подготовленном» состоянии, которое позволяет перейти к быстрой активации в процессе дифференцировки. Такая репрессия является результатом прямого связывания комплекса Oct4—Nanog—Sox2 с дистальной областью промотора AhR вместе с PcG-опосредованной репрессией и приостановкой непроизводительных молекул РНК-полимеразы II на TSS (transcription start site) в проксимальной области промотора. Высвобождение основных факторов плюрипотентности (в частности, Oct4) с их сайтов связывания может переключить состояние экспрессии AhR с репрессии на активацию (Ko et al., 2014). Таким образом, была обнаружена новая роль Oct4 в ЭСК, заключающаяся в том, чтобы подавлять экспрессию AhR на уровне транскрипции для поддержания плюрипотентности. В этом контексте следует отметить, что репрессия деятельности также важна для поддержания мультипотентности взрослых стволовых клеток, поскольку показано, что его синтетический антагонист StemRegenin 1 может способствовать самообновлению и экспансии гемопоэтических (Boitano et al., 2010) и лейкоэмических (Pabst et al., 2014) стволовых клеток.

Недавно показали, что по сравнению с дифференцированными линиями клеток человека ЭСК человека и клетки эмбриональной карциномы (ECCs) обладают наивысшим уровнем экспрессии мРНК фактора Oct4 и самым низким уровнем мРНК рецептора AhR (Kang, Wang, 2015). В то же время среди различных нормальных тканей человека плацента, полученная из трофобласта, дефицитного по Oct4, характеризуется самым высоким уровнем AhR мРНК. Во время дифференцировки ЭСК человека и ECC, индуцированной ретиноевой кислотой, уровень мРНК Oct4 снижался одновременно с увеличением уровня мРНК AhR, что подразумевает сильную отрицательную корреляцию между этими двумя факторами на уровне транскрипции (Chen et al., 2015). В связи с уменьшением уровня Oct4 происходит снятие репрессии AhR и активация его экспрессии, как это следует из вышеупомянутого исследования (Ko et al., 2014).

Обнаружение обратной связи между AhR и Oct4 (Kang, Wang, 2015) дало основания для альтернативной интерпретации. Авторы обнаружили, что AhR может специфически связываться с мотивом AXPE (-499 ~ -495 относительно TSS) в промоторе Oct4 (кодируемом геном *POU5F1*) *in vivo* и выступать в качестве репрессора транскрипции *POU5F1* (Chen et al., 2015). Такая репрессия транскрипции была опосредована эндогенным лигандом AhR, метиловым эфиром 2-(1'-X-индол-3'-карбонил)-тиазол-4-карбоновой кислоты (ITE), одним из эндогенных производных триптофана (Song et al., 2002), обладающим противоопухолевой активностью *in vitro* и *in vivo* (Chen et al., 2015). Эти авторы показали, что ITE стимулирует связывание AhR с промотором Oct4 и подавляет его транскрипцию. Снижение уровня эндогенного ITE в раковых клетках при недостатке триптофана или гипоксии вело к повышению уровня экспрессии Oct4, при этом применение экзогенного ITE индуцировало дифференцировку раковых стволовых клеток и снижало их онкогенный потенциал, определяемый на мышинной модели ксенотрансплантации опухоли. Авторы выдвигают гипотезу существования механизма реципрокной супрессии между AhR и Oct4 (Chen et al., 2015) и задаются вопросом: какой из этих белков играет ведущую роль в дифференцировке? Поскольку Oct4 экспрессируется на высоком уровне, тогда как AhR не обнаруживается в ЭСК,

вполне вероятно, что снижение уровня Oct4 опережает увеличение уровня AhR. Небольшого количества молекул AhR достаточно для связывания с промотором Oct4 и подавления его транскрипции лиганд-специфическим образом, что вызывает эффект ускоренного уменьшения уровня Oct4 и дифференцировку. В предложенной модели концентрация супрессорного лиганда Oct4, такого как ITE, может быть ключевым фактором, который регулирует запуск и прохождение дифференцировки. В контексте эмбрионального развития и lineage-специфической дифференцировки очень важно расшифровать взаимосвязи сигнальных путей AhR и Oct4, а также влияние производных триптофана и других эндогенных лигандов AhR на эту взаимосвязь.

Несмотря на накопленный за последние годы массив экспериментальных данных, остаются в значительной степени невыясненными механизмы, регулирующие экспрессию факторов Oct4 (*POU5F1*) и Nanog, существенных для обеспечения «стволовости». Недавно было сообщено, что промотор *SOX2* имеет сайт связывания AhR (Stanford et al., 2016). Хорошо известно, что промоторы генов Oct4 и Nanog (Kuroda et al., 2005; Rodda et al., 2005) имеют сайты связывания для *SOX2*. Имеющиеся данные позволяют достаточно уверенно предположить, что уровень экспрессии AhR важен для поддержания экспрессии эмбриональных транскрипционных факторов.

Рассматривая условия существования стволового компонента раковой опухоли, невозможно не сказать несколько слов о влиянии условий гипоксии, способствующих поддержанию стволового клеточного компонента опухоли, экспрессирующего Oct4 (Mathieu et al., 2011). Исследователи задаются вопросом: может ли при отсутствии гипоксических условий, способствующих экспрессии Oct4, но при наличии активного AhR поддерживаться экспрессия ключевых транскрипционных факторов раковых стволовых клеток? Существует несколько точек пересечения и взаимосвязи между сигнальными путями AhR и транскрипционного фактора HIF-1, чувствительного к гипоксии. Эти белки являются сенсорами воздействия окружающей среды (Ramsay, Cantrell, 2015), осуществляющими свои функции через взаимодействие с общим белком ARNT (Vorrink, Domann, 2014). Таким образом, формируется антагонистическое взаимодействие между этими факторами. В результате в случае преобладания гипоксических сигналов происходит преимущественно активация сигнальных каскадов, связанных с HIF, а при их ослаблении, но при наличии лигандов AhR активизируются сигнальные каскады AhR, т. е. активен обычно только один из этих сигнальных путей — либо AhR, либо транскрипционного фактора HIF-1. Это может приводить к изменению свойств раковых стволовых клеток, находящихся в специфических и различающихся условиях микроокружения.

Широкий спектр сигналов микроокружения, таких как гипоксия, присутствие лигандов AhR, и его модуляции могут способствовать изменению степени дифференцировки опухолевых клеток, значительно влияя на их свойства. Возможность такого рода влияний доказывает представление опухоли как патологического органа, способного значительно трансформировать свою структуру и свойства в ответ на изменения условий клеточного окружения. В таком случае лечение, направленное на уничтожение как отдельных клонов дифференцированных клеток, так и единичных клонов стволовых клеток, может оказаться неэффективным, так как их пул будет

возобновляться. Наиболее перспективным для терапии, безусловно, является комбинированное воздействие на несколько ключевых сигнальных каскадов, обеспечивающих поддержание и функции опухолевых стволовых клеток.

В завершение хочется упомянуть недавние результаты, которые показали, что AhR вовлечен в процесс дифференцировки клеток карциномы за счет позитивной регуляции транскрипции Alu-ретротранспозонов, РНК-транскрипты которых могут подавлять гены плюрипотентности. Стабильный нокдаун по AhR приводит к блокированию *OCT4* и репрессии генов *Nanog* (Morales-Hernández et al., 2016). Авторы предполагают, что AhR регулирует Alu-ретротранспозоны и таким образом может контролировать экспрессию определяющих «стволовость» генов, таких как *OCT4* и *Nanog*, в ходе дифференцировки клеток карциномы (Morales-Hernández et al., 2016). Кроме того, ранее описано, что микроРНК (miR-302) экспрессируется на высоком уровне в ЭСК (Houbaviy et al., 2003) и играет ведущую роль в поддержании плюрипотентности и процессов клеточного репрограммирования. Обнаружено, что упоминавшийся выше препарат Траниласт, агонист AhR, усиливает экспрессию miR-302, которая поддерживает плюрипотентность мышечных ЭСК, увеличивая экспрессию генов плюрипотентности и уменьшая экспрессию маркеров дифференцировки, таких как *Fgf5* и *Gata4* (Hu et al., 2013). Траниласт и другие агонисты AhR промотируют репрограммирование соматических клеток через опосредованную экспрессию микроРНК miR-302.

Роль AhR в метастазировании

Несмотря на наличие убедительных доказательств того, что AhR играет важную роль в развитии, регуляции клеточного цикла, обеспечении иммунной функции, а также в злокачественной трансформации различных тканей, его роль в инвазии опухоли по-прежнему остается неясной. Оверэкспрессия AhR была обнаружена в различных опухолях, включая рак предстательной железы, особенно агрессивного фенотипа (Murray et al., 2014). Ингибирование AhR было связано с медленным ростом и снижением содержания циклина и экспрессии *Cdk2* (Abdelrahim et al., 2003), что позволяет предположить, что его экспрессия важна для прогрессии клеточного цикла (Marlowe, Puga, 2005). Недавно обнаружили, что ядерная локализация AhR в опухолевых клетках предстательной железы свидетельствует о ее конститутивной активации, хотя точные молекулярные механизмы, приводящие к такой активации, остаются невыясненными (Richmond et al., 2014).

В связи с тем что при инвазивном фенотипе рака предстательной железы человека наблюдается высокий уровень экспрессии ядерного AhR, повышение экспрессии ядерного AhR обычно является основанием для неблагоприятного прогноза. С другой стороны, у мышей к повышению частоты возникновения рака предстательной железы приводит, наоборот, дефицит AhR. Однако при исследовании роли AhR в процессе роста и инвазивности раковых клеток был обнаружен высокий уровень его экспрессии как в клеточных линиях рака предстательной железы человека, так и в самих опухолях (Ide et al., 2017). Полученные результаты позволяют предположить, что активность сигнальных путей AhR в опухолевых клетках

предстательной железы способствует инвазивности этих клеток, а влияние на эти пути может быть потенциальной терапевтической мишенью при лечении инвазивных опухолей.

Хотя сигнальный путь AhR был достаточно детально исследован в раковых клетках, есть только несколько сообщений, проливающих свет на его влияние на инвазивность и метастатический потенциал (Murray et al., 2014). Изучая межклеточные контакты на модели фибробластов 10T1/2 (Cho et al., 2004), авторы выявили увеличение ядерной транслокации и повышение транскрипционной активности AhR при потере межклеточных контактов с помощью механизма активации N-терминальной киназы Jun (Cho et al., 2004; Ikuta et al., 2004), эти данные были подтверждены при изучении миграции *in vitro* эпителиальных клеток рака молочной железы линии MCF7 (Digu et al., 2006) и клеток рака желудка (Peng et al., 2009).

С другой стороны, некоторые более ранние исследования подтверждают анти-метастатический эффект AhR в клетках рака молочной железы, поскольку AhR-стимулирующие препараты, такие как омепразол, ослабляли инвазивный и метастатический потенциал клеток рака молочной железы.

Экспрессия хемокинового рецептора 4 (CXCR4), который может стимулировать метастазирование, снижается под воздействием омепразола, агониста AhR (Jin et al., 2014). Кроме того, было показано, что AhR негативно регулирует эпителиально-мезенхимный переход, индуцируемый фактором роста TGF- β в первичных культурах кератиноцитов человека и мышечной эпителиальной клеточной линии (Rico-Leo et al., 2013). Хотя существуют противоречивые результаты, зависящие от клеточного типа и применяемых систем культивирования, появляется все больше свидетельств, указывающих на роль AhR в модуляции клеточной адгезии и миграционного потенциала (Murray et al., 2014).

Заключение

Изучение особенностей и возможности регулирования пролиферации РСК при возникновении различных видов рака — актуальнейший вопрос современной молекулярной онкологии. В недавних исследованиях была подтверждена важная роль, которую AhR играет в регуляции как нормальной клеточной пролиферации и дифференцировки, так и в процессах канцерогенеза, в частности в поддержании стволового компонента опухоли. Обнаружение того факта, что SR1, антагонист AhR, промотирует поддержание гематopoэтических стволовых клеток (ГПСК) *ex vivo*, подтверждает, что AhR необходим для правильного поддержания характерного для стволовых клеток состояния покоя. Вовлеченность AhR в поддержание ГПСК была ранее подтверждена с использованием различных антагонистов AhR и путем даун-регуляции белка Hsp90, компонента комплекса AhR. Очень интересной представляется выдвинутая гипотеза рецепторного подавления экспрессии генов *Ahr* и *Oct4*. Кроме того, находящиеся под контролем AhR транскрипты Alu-ретротранспозонов или микроРНК (miR-302) могут регулировать экспрессию факторов плюрипотентности. Таким образом, растет массив доказательств того, что этот рецептор вовлечен в множественные процессы нормального и патофизиологического развития и является потенциальной мишенью для поиска новых терапев-

тических препаратов для лечения онкологических заболеваний.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-50-00068).

Список литературы

- Abdelrahim M., Ariazi E., Kim K., Khan S., Barhoumi R., Burghardt R., Liu S., Hill D., Finnell R., Wlodarczyk B., Jordan V. C., Safe S. 2006. 3-Methylcholanthrene and other aryl hydrocarbon receptor agonists directly activate estrogen receptor alpha. *Cancer Res.* 66 : 2459—2567.
- Abdelrahim M., Smith R. 3rd, Safe S. 2003. Aryl hydrocarbon receptor gene silencing with small inhibitory RNA differentially modulates Ah-responsiveness in MCF-7 and HepG2 cancer cells. *Mol. Pharmacol.* 63 : 1373—1381.
- Bock K. W., Kohle C. 2005. Ah receptor- and TCDD-mediated liver tumor promotion: clonal selection and expansion of cells evading growth arrest and apoptosis. *Biochem. Pharmacol.* 69 : 1403—1408.
- Boitano A. E., Wang J., Romeo R., Bouchez L. C., Parker A. E., Sutton S. E., Walker J. R., Flaveny C. A., Perdew G. H., Denison M. S., Schultz P. G., Cooke M. P. 2010. Aryl hydrocarbon receptor antagonists promote the expansion of human hematopoietic stem cells. *Science.* 329 : 1345—1348.
- Bunaciu R. P., Yen A. 2011. Activation of the aryl hydrocarbon receptor AhR promotes retinoic acid-induced differentiation of myeloblastic leukemia cells by restricting expression of the stem cell transcription factor Oct4. *Cancer Res.* 71 : 2371—2380.
- Chen J., Li W., Kang B., Zhou Y., Song J., Dan S., Yang Y., Zhang X., Li J., Yin Sa., Cao H., Yao H., Zhu C., Yi W., Zhao Q., Xu X., Zheng M., Zheng S., Li L., Shen B., Wang Y. J. 2015. Tryptophan derivatives regulate the transcription of Oct4 in stem-like cancer cells. *Nat. Commun.* 6 : 7209.
- Cho Y. C., Zheng W., Jefcoate C. R. 2004. Disruption of cell-cell contact maximally but transiently activates AhR-mediated transcription in 10T1/2 fibroblasts. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 199 : 220—238.
- Denison M. S., Soshilov A. A., He G., DeGroot D. E., Zhao B. 2011. Exactly the same but different: promiscuity and diversity in the molecular mechanisms of action of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor. *Toxicol. Sci.* 124 : 1—22.
- Dietch C., Faust D., Budt S., Moskwa M., Kunz A., Bock K. W., Oesch F. 2002. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-dependent release from contact inhibition in WB-F344 cells: involvement of cyclin A. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 183 : 117—126.
- Diry M., Tomkiewicz C., Koehle C., Coumoul X., Bock K. W., Barouki R., Transy C. 2006. Activation of the dioxin/aryl hydrocarbon receptor (AhR) modulates cell plasticity through a JNK-dependent mechanism. *Oncogene.* 25 : 5570—5574.
- Feng S., Cao Z., Wang X. 2013. Role of aryl hydrocarbon receptor in cancer. *Biochim. biophys. acta.* 1836 : 197—210.
- Green D. R. 2011. The end and after: how dying cells impact the living organism. *Immunity.* 35 : 441—444.
- Harrill J. A., Parks B. B., Wauthier E., Rowlands J. C., Reid L. M., Thomas R. S. 2015. Lineage-dependent effects of aryl hydrocarbon receptor agonists contribute to liver tumorigenesis. *Hepatology.* 61 : 548—60.
- Houbaviy H. B., Murray M. F., Sharp P. A. 2003. Embryonic stem cell-specific MicroRNAs. *Develop. Cell.* 5 : 351—358.
- Hu W., Zhao J., Pei G. 2013. Activation of aryl hydrocarbon receptor (ahr) by tranilast, an anti-allergy drug, promotes miR-302 expression and cell reprogramming. *J. Biol. Chem.* 288 : 22 972—22 984.
- Ide H., Lu Y., Yu J., Noguchi T., Kanayama M., Muto S., Yamaguchi R., Kawato S., Horie S. 2017. Aryl hydrocarbon receptor involved in the invasiveness of LNCaP cells. *Human Cell.* 30 : 133—139.
- Ikuta T., Kobayashi Y., Kawajiri K. 2004. Cell density regulates intracellular localization of aryl hydrocarbon receptor. *J. Biol. Chem.* 279 : 19 209—19 216.
- Jin U. H., Lee S. O., Pfent C., Safe S. 2014. The aryl hydrocarbon receptor ligand omeprazole inhibits breast cancer cell invasion and metastasis. *BMC Cancer.* 14 : 498.
- Jin U. H., Lee S. O., Sridharan G., Lee K., Davidson L. A., Jayaraman A., Chapkin R. S., Alaniz R., Safe S. 2014. Microbiome-derived tryptophan metabolites and their aryl hydrocarbon receptor-dependent agonist and antagonist activities. *Mol. Pharmacol.* 85 : 777—788.
- Kang B., Wang Y. J. 2015. Bidirectional talk between AhR and Oct4. *Oncotarget.* 6 (18) : 15 740—15 741.
- Knerr S., Schrenk D. 2006. Carcinogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in experimental models. *Mol. Nutr. Food Res.* 50 : 897—907.
- Ko C. I., Wang Q., Fan Y., Xia Y., Puga A. 2014. Pluripotency factors and Polycomb group proteins repress aryl hydrocarbon receptor expression in murine embryonic stem cells. *Stem Cell Res.* 12 : 296—308.
- Kuroda T., Tada M., Kubota H., Kimura H., Hatano S. Y., Sue-mori H., Nakatsuji N., Tada T. 2005. Octamer and Sox elements are required for transcriptional cis regulation of Nanog gene expression. *Mol. Cell. Biol.* 25 : 2475—2485.
- Kurtova A. V., Xiao J., Mo Q., Pazhanisamy S., Krasnow R., Lerner S. P., Chen F., Roh T. T., Lay E., Ho P. L., Chan K. S. 2015. Blocking PGE2-induced tumour repopulation abrogates bladder cancer chemoresistance. *Nature.* 517 : 209—213.
- Liu Z., Wu X., Zhang F., Han L., Bao G., He X., Xu Z. 2013. AhR expression is increased in hepatocellular carcinoma. *J. Mol. Histol.* 44 : 455—461.
- Marlowe J. L., Puga A. 2005. Aryl hydrocarbon receptor, cell cycle regulation, toxicity, and tumorigenesis. *J. Cell. Biochem.* 96 : 1174—1184.
- Mathieu J., Zhang Z., Zhou W., Wang A. J., Heddeleston J. M., Pinna C. M. A., Hubaud A., Stadler B., Cho M., Bar M., Tewari M., Liu M., Vessella R., Rostomily R., Born D., Horwitz M., Ware C., Blau C. A., Cleary M. A., Rich J. N., Ruohola-Baker H. 2011. HIF induces human embryonic stem cell markers in cancer cells. *Cancer Res.* 71 : 4640—4652.
- Monk S. A., Denison M. S., Rice R. H. 2003. Reversible stepwise negative regulation of CYP1A1 in cultured rat epidermal cells. *Arch. Biochem. Biophys.* 419 : 158—169.
- Morales-Hernández A., González-Rico F. J., Román A. C., Rico-Leo E., Alvarez-Barrientos A., Sánchez L., Macia Á., Heras S. R., Garcia-Pérez J. L., Merino J. M., Fernández-Salguero P. M. 2016. Alu retrotransposons promote differentiation of human carcinoma cells through the aryl hydrocarbon receptor. *Nucleic Acids Res.* 44 : 4665—4683.
- Murray I. A., Patterson A. D., Perdew G. H. 2014. Aryl hydrocarbon receptor ligands in cancer: friend and foe. *Nat. Rev. Cancer.* 14 : 801—814.
- NTP. 2006. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) (CAS No. 1746-01-6) in female Harlan Sprague-Dawley rats (Gavage Studies). *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.* 521 : 4—232.
- Ohtake F., Fujii-Kuriyama Y., Kato S. 2009. AhR acts as an E3 ubiquitin ligase to modulate steroid receptor functions. *Biochem. Pharmacol.* 77 : 474—484.
- Pabst C., Krosch J., Fares I., Boucher G., Ruel R., Marinier A., Lemieux S., Hebert J., Sauvageau G. 2014. Identification of small molecules that support human leukemia stem cell activity *ex vivo*. *Nat. Methods.* 11 : 436—442.
- Peng T. L., Chen J., Mao W., Song X., Chen M. H. 2009. Aryl hydrocarbon receptor pathway activation enhances gastric cancer cell invasiveness likely through a c-Jun-dependent induction of matrix metalloproteinase-9. *BMC Cell Biol.* 10 : 27.
- Prud'homme G. J., Glinka Y., Toulina A., Ace O., Subramanian V., Jothy S. 2010. Breast cancer stem-like cells are inhibited by a nontoxic aryl hydrocarbon receptor agonist. *PLoS ONE.* 5 : e13831.
- Ramsay G., Cantrell D. 2015. Environmental and metabolic sensors that control T cell biology. *Front. Immunol.* 6 : 99.
- Ray S. S., Swanson H. I. 2004. Dioxin-induced immortalization of normal human keratinocytes and silencing of p53 and p16INK4a. *J. Biol. Chem.* 279 : 27 187—27 193.

- Richmond O., Ghotbaddini M., Allen C., Walker A., Zahir S., Powell J.B. 2014. The aryl hydrocarbon receptor is constitutively active in advanced prostate cancer cells. *PLoS ONE*. 9 : e95058.
- Rico-Leo E. M., Alvarez-Barrientos A., Fernandez-Salguero P. M. 2013. Dioxin receptor expression inhibits basal and transforming growth factor beta-induced epithelial-to-mesenchymal transition. *J. Biol. Chem.* 288 : 7841—7856.
- Rodda D. J., Chew J. L., Lim L. H., Loh Y. H., Wang B., Ng H. H., Robson P. 2005. Transcriptional regulation of nanog by OCT4 and SOX2. *J. Biol. Chem.* 280 : 24 731—24 737.
- Rushmore T. H., Kong A. N. 2002. Pharmacogenomics, regulation and signaling pathways of phase I and II drug metabolizing enzymes. *Curr. Drug Metab.* 3 : 481—490.
- Safe S., Lee S. O., Jin U. H. 2013. Role of the aryl hydrocarbon receptor in carcinogenesis and potential as a drug target. *Toxicol. Sci.* 135 : 1—16.
- Song J., Clagett-Dame M., Peterson R. E., Hahn M. E., Westler W. M., Sicinski R. R., DeLuca H. F. 2002. A ligand for the aryl hydrocarbon receptor isolated from lung. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 99 : 14 694—14 699.
- Stanford E. A., Wang Z., Novikov O., Mulas F., Landesman-Bollag E., Monti S., Smith B. W., Seldin D. C., Murphy G. J., Sherr D. H. 2016. The role of the aryl hydrocarbon receptor in the development of cells with the molecular and functional characteristics of cancer stem-like cells. *BMC Biol.* 14 : 20.
- Stinchcombe S., Buchmann A., Bock K. W., Schwarz M. 1995. Inhibition of apoptosis during 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-mediated tumour promotion in rat liver. *Carcinogenesis*. 16 : 1271—1275.
- To K. K., Yu L., Liu S., Fu J., Cho C. H. 2012. Constitutive AhR activation leads to concomitant ABCG2-mediated multidrug resistance in cisplatin-resistant esophageal carcinoma cells. *Mol. Carcinog.* 51 : 449—464.
- Tompkins L. M., Li H., Li L., Lynch C., Xie Y., Nakanishi T., Ross D. D., Wang H. 2010. A novel xenobiotic responsive element regulated by aryl hydrocarbon receptor is involved in the induction of BCRP/ABCG2 in LS174T cells. *Biochem. Pharmacol.* 80 : 1754—1761. Doi: 10.1016/j.bcp.2010.08.016.
- Viel J. F., Arveux P., Baverel J., Cahn J. Y. 2000. Soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma clusters around a municipal solid waste incinerator with high dioxin emission levels. *Amer. J. Epidemiol.* 152 : 13—19.
- Vorrink S. U., Domann F. E. 2014. Regulatory crosstalk and interference between the xenobiotic and hypoxia sensing pathways at the AhR-ARNT-HIF1 α signaling node. *Chem. Biol. Interact.* 218 : 82—88.
- Wang Q., Chen J., Ko C. I., Fan Y., Carreira V., Chen Y., Xia Y., Medvedovic M., Puga A. 2013. Disruption of aryl hydrocarbon receptor homeostatic levels during embryonic stem cell differentiation alters expression of homeobox transcription factors that control cardiomyogenesis. *Environ. Health Perspect.* 121 : 1334—1343.
- Weiss C., Faust D., Schreck I., Ruff A., Farwerck T., Melenberg A., Schneider S., Oesch-Bartlomowicz B., Zatloukalova J., Vondracek J., Oesch F., Dietrich C. 2008. TCDD deregulates contact inhibition in rat liver oval cells via Ah receptor, JunD and cyclin A. *Oncogene*. 27 : 2198—2207.
- Xie G., Peng Z., Raufman J. P. 2012. Src-mediated aryl hydrocarbon and epidermal growth factor receptor cross talk stimulates colon cancer cell proliferation. *Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 302 : G1006—G1015.
- Xu C., Li C. Y., Kong A. N. 2005. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Arch. Pharm. Res.* 28 : 249—268.
- Zelante T., Iannitti R. G., Cunha C., De Luca A., Giovannini G., Pieraccini G., Zecchi R., D'Angelo C., Massi-Benedetti C., Fallarino F., Carvalho A., Puccetti P., Romani L. 2013. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity*. 39 : 372—385.
- Zhao B., Bohonowych J. E., Timme-Laragy A., Jung D., Affatato A. A., Rice R. H., Di Giulio R. T., Denison M. S. 2013. Common commercial and consumer products contain activators of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor. *PLoS ONE*. 8 : e56860.

Поступила 31 VII 2017

ROLE OF ARYL HYDROCARBON RECEPTOR IN CANCEROGENESIS AND MAINTENANCE OF CANCER STEM CELLS OF COLON CANCER

S. A. Koshkin, E. N. Tolkunova¹

Institute of Cytology RAS, St. Petersburg, 194064;
¹ e-mail: entolk62@mail.ru

The review is devoted to the consideration of pro- and anti-carcinogenic properties of the aromatic hydrocarbon receptor AhR and its role in the maintenance of the stem component of the tumor and the potential of AhR as a therapeutic target during the treatment of RTK. The aromatic hydrocarbon receptor (AhR) is a ligand-dependent transcription factor, the functions of which are associated with detoxification of xenobiotics, response to inflammatory reactions and maintenance of tissue homeostasis. In addition, the role of AHR in carcinogenesis (initiation, promotion, progression and metastasis) is shown. AhR belongs to the same family of proteins that hypoxia-induced factors HIFs which promote carcinogenesis do.

Key words: cancer stem cells, colon cancer, AhR.