Исследования и практика в медицине. 2025. Т. 12, № 2. С. 90–105
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-8
https://elibrary.ru/VGKRHE
3.1.6. Онкология, лучевая терапия
ОБЗОР

BY 4.0

CIGB-552: противоопухолевый пептид с мультимодальными механизмами и клиническими перспективами при колоректальном раке

Х. Р. Фернандес Массо[1]✉, Б. Олива Аргуэльес[1], М. Карпио Альварес[1,2], Ф. Эрнандес Берналь[1], М. Лимонта Фернандес[1], Х. Юэмин[3], М. Чен[3], Д. И. Человский[4]

[1] Центр генной инженерии и биотехнологии, г. Гавана, Куба
[2] Институт исследований онкологии, г. Беллинцона, Швейцария
[3] Чжэцзянский университет, г. Ханчжоу, КНР
[4] Инновационный центр «Сколково», г. Москва, Российская Федерация
✉ julio.fernandez@cigb.edu.cu

Аннотация

Несмотря на достижения в области химиотерапии и таргетной терапии, резистентность и системная токсичность ограничивают клиническую эффективность современных методов лечения колоректального рака (КРР).

Цель исследования. Проанализировать опубликованные экспериментальные исследования пептидного препарата CIGB-552, нацеленного на COMMD1, и его потенциальное применение в лечении КРР.

Материалы и методы. Нами был проведен поиск литературы в базах данных NCBI MedLine (PubMed), Google Scholar и Web of Science на основе следующих ключевых слов: «CIGB-552», «COMMD1», «NF-κB», «inflammation», «HIF1A», «hypoxia», «SOD1», «oxidative stress» и «colorectal cancer». Были использованы оригинальные исследования и обзоры, опубликованные за последние пять лет, за исключением публикаций, связанных с CIGB-552, для которых были рассмотрены все публикации с 2013 года.

Результаты. Анализ литературных данных показывает, что пептид CIGB-552 ингибирует NF-κB посредством опосредованного COMMD1 убиквитинирования RELA и стабилизации NFKBIA, подавляет ангиогенез, управляемый HIF1A, и нарушает активность SOD1, вызывая окислительный стресс. Доклинические исследования продемонстрировали регрессию опухоли в моделях ксенотрансплантатов и стабилизацию заболевания у домашних собак со спонтанными опухолями. Синергичные с химиотерапией эффекты наблюдались *in vitro* и *in vivo*, усиливая апоптоз и химиочувствительность. В фазе I клинического исследования основным нежелательным явлением была транзиторная зудящая сыпь легкой степени тяжести без гематологической или органной токсичности. Фармакокинетические данные показали быстрое выведение пептида из кровотока, что дает возможность длительного эффективного применения. Механистические исследования предполагают преимущественную активность пептида при агрессивных подтипах КРР: CMS4 и CMS1.

Заключение. Мультимодальная нацеленность CIGB-552 на NF-κB, HIF1A и окислительный стресс оказывает воздействие на ключевые механизмы резистентности при КРР, особенно в опухолях с мутацией KRAS или BRAF (30–50 % случаев). Благоприятный профиль безопасности, синергетический потенциал с химиотерапией и прогнозируемая эффективность в подтипах высокого риска требуют расширенной клинической оценки для оптимизации дозировки и подтверждения терапевтических преимуществ.

Ключевые слова:
CIGB-552, COMMD1, воспаление, гипоксия, окислительный стресс, колоректальный рак

Для цитирования: Фернандес Массо Х. Р., Олива Аргуэльес Б., Карпио Альварес М., Эрнандес Берналь Ф., Лимонта Фернандес М., Юэмин Х., Чен М., Человский Д. И. CIGB-552: противоопухолевый пептид с мультимодальными механизмами и клиническими перспективами при колоректальном раке. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(2): 90–105. https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-8 EDN: VGKRHE

Для корреспонденции: Фернандес Массо Хулио Рауль – PhD, фармацевтический департамент, Центр генной инженерии и биотехнологии, Гавана, Куба
Адрес: 11600, Куба, Гавана, а/я 6162
E-mail: julio.fernandez@cigb.edu.cu
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0858-8465, Scopus Author ID: 57189256780

Финансирование: данная работа финансировалась двусторонним фондом CITMA-MOST (PN385LH007-013, 2023YFE0112300) и стипендией правительства Швейцарии за выдающиеся достижения на 2024/2025 годы (2024.0426).

Конфликт интересов: Хулио Р. Фернандес Массо, Бризаида Аргуэльес являются авторами патента CIGB-522, без каких-либо иных коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов. Дмитрий Человский является руководителем проекта CIGB-522 в инновационном центре «Сколково» под номером 1124944.

Статья поступила в редакцию 01.04.2025; одобрена после рецензирования 17.05.2025; принята к публикации 06.06.2025.

© Фернандес Массо Х. Р., Олива Аргуэльес Б., Карпио Альварес М., Эрнандес Берналь Ф., Лимонта Фернандес М., Юэмин Х., Чен М., Человский Д. И., 2025

Research'n Practical Medicine Journal. 2025. Vol. 12, No. 2. P. 90–105
https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-8
https://elibrary.ru/VGKRHE
Oncology, radiotherapy
REVIEW

CIGB-552: Anticancer peptide with multimodal mechanisms and clinical promise for colorectal cancer

J. R. Fernández Massó[1]✉, B. Oliva Arguelles[1], M. Carpio Alvarez[1,2], F. Hernández Bernal[1], M. Limonta Fernández[1], H. Yueming[3], M. Chen[3], D. I. Chelovskiy[4]

[1] Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Havana, Cuba
[2] Institute of Oncology Research, Bellinzona, Switzerland
[3] Zhejiang University, Hangzhou, China
[4] Pelima, Skolkovo Innovation Center, Moscow, Russian Federation
✉ julio.fernandez@cigb.edu.cu

Abstract

Despite advances in chemotherapy and targeted therapy, resistance and systemic toxicity limit the clinical efficacy of current treatments of colorectal cancer (CRC).

Purpose of the study. To analyze published experimental studies on the peptide drug CIGB-552, which targets COMMD1, and its potential use in the treatment of CRC.

Materials and methods. We conducted a literature search in NCBI MedLine (PubMed), Google Scholar, and Web of Science databases using a list of keywords that included: «CIGB-552», «COMMD1», «NF-κB», «inflammation», «HIF1A», «hypoxia», «SOD1», «oxidative stress» and "colorectal cancer". Original studies and reviews published in the last five were used, except for publications related to CIGB-552, for which all studies published since 2013 were reviewed.

Results. Analysis of literature shows that the peptide CIGB-552 inhibits NF-κB via COMMD1-mediated ubiquitination of RELA and stabilization of NFKBIA, suppresses HIF1A-driven angiogenesis, and disrupts SOD1 activity to induce oxidative stress. Preclinical studies demonstrated tumor regression in xenograft models and disease stabilization in pet dogs with spontaneous tumors. Synergistic effects with chemotherapy were observed *in vitro* and *in vivo*, enhancing apoptosis and chemosensitivity. In the Phase I clinical trial, the main adverse event was a transient, mild pruritic rash, without hematological or organ toxicity. Pharmacokinetic data showed rapid clearance of the peptide from the circulation, suggesting long-term effective use. Mechanistic studies suggest preferential activity of the peptide in aggressive CRC subtypes: CMS4 and CMS1.

Conclusion. CIGB-552's multimodal targeting of NF-κB, HIF1A, and oxidative stress impacts key resistance mechanisms in CRC, particularly in KRAS- or BRAF-mutated tumors (30–50 % of cases). The favorable safety profile, synergistic potential with chemotherapy, and predicted efficacy in high-risk subtypes warrant expanded clinical evaluation to optimize dosing and confirm therapeutic benefit.

Keywords:
CIGB-552, COMMD1, inflammation, hypoxia, oxidative stress, colorectal cancer

For citation: Fernández Massó J. R., Oliva Arguelles B., Carpio Alvarez M., Hernández Bernal F., Limonta Fernández M., Yueming H., Chen M., Chelovskiy D. I. CIGB-552: Anticancer peptide with multimodal mechanisms and clinical promise for colorectal cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(2): 90–105. (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-2-8 EDN: VGKRHE

For correspondence: Fernández Massó Julio Raúl – PhD, Pharmaceutical Department, Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Havana, Cuba
Address: P.O Box 6162, Ave 31, Havana 11600, Cuba
E-mail: julio.fernandez@cigb.edu.cu
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0858-8465, Scopus Author ID: 57189256780

Funding: this work was funded by the bilateral CITMA-MOST Foundation (PN385LH007-013, 2023YFE0112300) and the Swiss Government Excellence Scholarship for the 2024/2025 academic year (2024.0426).

Conflict of interest: Julio R. Fernández Massó, Brizaida M. Oliva Arguelles are listed as inventors on the CIGB-522 patent, with no other commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest. Dimitri Chelovski is the project lead for CIGB-522 at the Skolkovo Innovation Center under project number 1124944.

The article was submitted 01.04.2025; approved after reviewing 17.05.2025; accepted for publication 06.06.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место среди наиболее часто диагностируемых видов рака и является второй причиной смертности от рака во всем мире [1]. В России КРР стал вторым по распространенности видом рака в 2023 г., причем показатели заболеваемости неуклонно растут из-за старения населения, факторов риска, связанных с образом жизни, а также улучшением программ ранней диагностики заболевания. Примечательно, что заболеваемость раком толстой кишки в России увеличивалась в среднем на 2,14 % в год, опережая рак прямой кишки [2]. Показатели заболеваемости КРР с ранним дебютом среди молодых людей растут быстрее, чем среди пожилых людей в странах с высоким уровнем дохода, что указывает на будущие эпидемиологические проблемы [3].

Хотя достижения в химиотерапии (например, производные 5-фторурацила, оксалиплатин, иринотекан) и таргетной терапии (анти-VEGF, анти-EGFR, ингибиторы контрольных точек) улучшили результаты лечения метастатического КРР, резистентность остается важнейшей проблемой для повышения выживаемости пациентов [4–6]. Несмотря на то, что медиана общей выживаемости в настоящее время превышает 30 мес. в клинических испытаниях – вдвое больше, чем два десятилетия назад, необходимы новые стратегии для преодоления терапевтической резистентности, увеличения выживаемости и улучшения качества жизни пациентов [7, 8].

Пептиды стали перспективными терапевтическими агентами в онкологии благодаря уникальному сочетанию специфичности, универсальности и переносимости. Их способность точно нацеливаться на сверхэкспрессированные рецепторы или нарушать критические белок-белковые взаимодействия, участвующие в пролиферации опухоли, ангиогенезе и метастазах, сводит к минимуму побочные эффекты, тем самым снижая системную токсичность. Функционально пептиды демонстрируют разнообразные механизмы действия, выступая в качестве агонистов/антагонистов рецепторов, ингибиторов ангиогенеза и иммуномодуляторов. С клинической точки зрения пептиды синергизируют с традиционными методами лечения, повышая эффективность и одновременно смягчая побочные эффекты. Одобренные Food and Drug Administration (FDA) агенты, такие как октреотид и лейпролид, подчеркивают их трансляционную жизнеспособность, в то время как текущие инновации в конъюгатах пептид-лекарство и системах доставки наночастиц обещают дальнейшую оптимизацию фармакокинетики и терапевтических показателей [9]. CIGB-552 – это синтетический пептид, который эффективен в уменьшении размера опухоли в животных моделях рака. Противоопухолевая активность пептида обусловлена его способностью проникать в клетки и связываться с белком COMMD1. Этот белок модулирует сигнальные пути, важные для выживания опухоли. CIGB-552, этот первый препарат, направленный на модуляцию экспрессии COMMD1 [10, 11].

Цель исследования – проанализировать опубликованные экспериментальные исследования пептидного препарата CIGB-552, нацеленного на COMMD1, и его потенциальное применение в лечении КРР.

В этой обзорной работе мы проводим анализ литературных источников преимущественно в базах «PubMed», «Google Scholar» и Web of Science на основе следующих ключевых слов: «CIGB-552», «COMMD1», «NF-κB», «inflammation», «HIF1A», «hypoxia», «SOD1» и «oxidative stress» при «colorectal cancer».

1. CIGB-552: от создания до клиники

Терапевтический пептид CIGB-552, разработанный Центром генной инженерии и биотехнологии Кубы (CIGB), представляет собой новаторский препарат, полученный из участков 32–51 аминокислотной последовательности белка анти-ЛПС-фактора Limulus polyphemus. Пептид CIGB-552 был структурно оптимизированный путем сканирования аланина для идентификации аминокислотных остатков, имеющих решающее значение для противоопухолевой активности. Ключевые модификации были включены в конструкцию пептида для сопротивления протеолизу, повышению стабильности и продления биодоступности. Эти оптимизации позволяют пептиду эффективно проникать в клетки и вызывать апоптоз. Учитывая, что пептид использует новый и уникальный механизм действия посредством стабилизации экспрессии белка COMMD1, CIGB-552 считается препаратом «первого в своем классе» [10, 11].

COMMD1 считается многофункциональной молекулярной мишенью и прототипом семейства белков домена COMM [12]. COMMD1, белок 21 кДа, регулирует разнообразные биологические процессы через свой С-концевой домен COMM посредством белок-белковых взаимодействий, транспорта и посттранскрипционных модификаций. Белок COMMD1 является частью макромолекулярных комплексов, связанных с многочисленными биологическими процессами, такими как метаболизм меди, активность SOD1, транспорт ионов, эндосомальная сортировка, убиквитинирование белков и модуляция факторов транскрипции (например, NF-κB, HIF1A) [12–16]. Стабильность COMMD1 в основном регулируется посттранскрипционно белком XIAP (ингибитор апоптоза, связанный с X). XIAP напрямую взаимодействует

и убиквитинирует COMMD1, что приводит к его протеосомной деградации [17]. XIAP часто сверхэкспрессируется в различных типах опухолей, включая КРР, тем самым способствуя прогрессированию опухоли, повышению устойчивости к терапии [18]. Клинически сниженная экспрессия COMMD1 коррелирует с плохим прогнозом при солидных опухолях, метастазах и ангиогенезе, вызванном гипоксией [14]. Анализ данных The Cancer Genome Atlas (TCGA) подтверждает, что низкий уровень РНК COMMD1 является предиктором худшей выживаемости при разных типах рака (p < 0,001) (рис. 1А), позиционируя COMMD1 как перспективную терапевтическую цель [12, 19].

1.1. Взаимосвязь между воспалением, гипоксией и окислительным стрессом: значение для использования CIGB-552 в лечении колоректального рака

Новые доклинические и клинические данные подчеркивают критически важную роль окислительного стресса, хронического воспаления и гипоксии в развитии и прогрессировании КРР. COMMD1 связывает эти процессы, а снижение его экспрессии в опухолях синергически способствует созданию благоприятной для опухоли микросреды, способствующей сохранению опухоли, ангиогенезу, метастазированию и резистентности к терапии (рис. 2А) [20, 21].

1.1.1 Хроническое воспаление: стимулирование роста опухолей и уклонение от иммунного ответа

Хроническое воспаление является отличительной чертой онкологического процесса. Воспаление вызывается иммунными клетками, в частности макрофагами и нейтрофилами, ассоциированными с опухолью, а также провоспалительными цитокинами, такими как IL6 и TNF. Эти медиаторы способствуют выживанию опухоли, ангиогенезу и иммуносупрессии. Воспаление также усиливает выработку ROS через активированные иммунные клетки, создавая петлю обратной связи, которая поддерживает окислительный стресс и активирует пути выживания, такие как NF-κB и STAT3. Эти пути повышают регуляцию генов, участвующих в пролиферации, ангиогенезе и уклонении от иммунного реагирования, поддерживая рост опухоли. Более того, воспаление усугубляет гипоксию, увеличивая метаболические потребности и нарушая локальный кровоток. В свою очередь, такая среда с недостатком кислорода усиливает воспалительную сигнализацию, инициирует выброс провоспалительных цитокинов и хемокинов, что приводит к усилению процессов в этом замкнутом цикле [22–24].

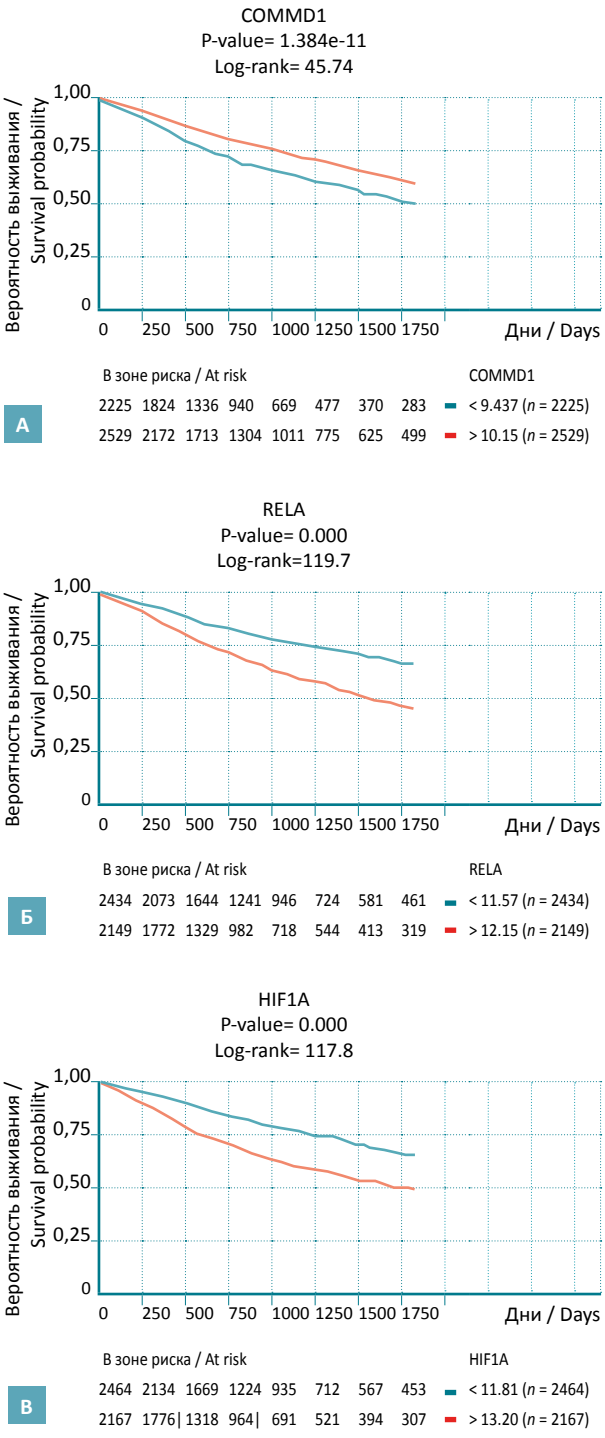

Рис. 1. Кривая Каплана – Майера вероятности выживания при нормальном показателе экспрессии генов РНКсек для онкологических больных в базе данных TCGA через 5 лет с низким (синий) и высоким (красный) уровнем экспрессии РНК А) COMMD1 и его молекулярные мишени, Б) RELA и В) HIF1A

Fig. 1. Kaplan – Meier survival curves based on RNA-seq gene expression data from cancer patients in the TCGA database over a 5-year period, comparing low (blue) and high (red) RNA expression levels of: A) COMMD1 and its molecular targets, Б) RELA, B) HIF1A.

1.1.2 Гипоксия: стимулирование адаптации и резистентности к терапии

Гипоксия стабилизирует HIF1A, главного регулятора адаптации опухоли. HIF1A активирует гены, критически важные для ангиогенеза (например, VEGF), метаболического перепрограммирования (например, гликолиза) и инвазии, что и позволяет опухолям развиваться в суровых условиях. Гипоксические области тесно связаны с резистентностью к терапии и плохими клиническими результатами, отчасти из-за ухудшения путей доставки лекарственных средств, и улучшения механизмов выживания опухолей [25, 26]. Гипоксия еще больше усиливает окислительный стресс, вызывая дисфункцию митохондрий и активируя НАДФН-оксидазы, которые генерируют дополнительные ROS. Одновременно HIF1A повышает уровень провоспалительных цитокинов и привлекает иммунные клетки, связывая гипоксию с воспалением. Воспалительные клетки, в свою очередь, потребляют кислород, усиливая гипоксию и завершая этот процесс, который стимулирует прогрессирование опухоли [23, 24].

1.1.3. Окислительный стресс: катализатор проопухолевой сигнализации

Активные формы кислорода (ROS) выступают в качестве ключевых молекулярных игроков в КРР, активируя критические сигнальные пути, такие как NF-κB, MAPK и PI3K/AKT. Эти пути регулируют пролиферацию клеток, выживание и воспалительные реакции. Примечательно, что ROS способен активировать HIF1A даже в условиях нормоксии, но имитируя гипоксию, и при этом запуская последующие процессы, такие как ангиогенез и метастазирование. Этот аберрантный сигнальный каскад способствует циклу окислительного повреждения и воспаления, еще больше дестабилизируя клеточную среду [21, 22, 27].

1.2. Механизмы действия CIGB-552

CIGB-552 оказывает противоопухолевое действие посредством трех взаимосвязанных путей (рис. 2B).

1.2.1. Ингибирование NF-κB

Белок COMMD1 регулирует активность NF-κB посредством множества механизмов, в первую очередь включающих прямое взаимодействие с субъединицами NF-κB и модуляцию системы убиквитин-протеосома. В ядре COMMD1 напрямую связывается с субъединицей RELA NF-κB, предотвращая ее взаимодействие с ДНК или коактиваторами, тем самым блокируя транскрипционную активацию целевых генов. Помимо этого, COMMD1, по-видимому, регулирует NF-κB и посредством альтернативного механизма, включающего стабилизацию цитозольного белка NFKBIA, который нарушает ядерную транслокацию и последующую транскрипционную активацию NF-κB. Более того, COMMD1 облегчает убиквитинирование и протеосомальную деградацию RELA, взаимодействуя с комплексом убиквитинлигазы CUL2, снижая его клеточные уровни и активность [28]. Эта многогранная регуляция подчеркивает важную роль COMMD1 в поддержании гомеостаза NF-κB, что имеет значение для заболеваний, связанных с нарушением регуляции NF-κB, таких как КРР [29, 30]. На линиях раковых клеток различного происхождения в ряде исследования было продемонстрировано, что CIGB-552 способствует накоплению COMMD1 после 2 часов терапии. CIGB-552 способствует убиквитинированию субъединицы RELA NF-κB, вызывая апоптоз, и блокируя прогрессирование клеточного цикла в линиях раковых клеток различного происхождения, при этом не вызывая цитотоксических эффектов в неопухолевых клетках [11, 31]. Кроме того, в ксенотрансплантационной модели клеток рака толстой кишки человека HT-29 у голых мышей CIGB-552 увеличивает экспрессию белка COMMD1 в опухолях [31]. Мы также показали, что CIGB-552 способствует ингибированию сигнальных путей NF-κB в репортерной клеточной линии, полученной из колоректального HT-29 [32]. При моделировании нокаута COMMD1 с помощью CRISPR-Cas9 в клеточной линии рака легких H460 и толстой кишки HCT-116 ингибируется воздействие CIGB-552 на NF-κB, что также подтверждает важную роль COMMD1 [33].

1.2.2. Ингибирование HIF1A

COMMD1 идентифицируется как отрицательный регулятор HIF1A. COMMD1 связывается с HIF1A и взаимодействует с белком теплового шока 70 (HSP70), вызывая независимую от убиквитина деградацию HIF1A. Сверхэкспрессия COMMD1 способствует деградации HIF1A, в то время как дефицит COMMD1 повышает стабильность HIF1A, увеличивая транскрипцию целевых генов HIF1A [33]. COMMD1 также может ингибировать транскрипционную активность HIF1A независимо от деградации HIF1A. Он может мешать связыванию HIF1A с его целевыми последовательностями ДНК, нарушать набор коактиваторов, необходимых для активации транскрипции, и ингибировать образование гетеродимеров HIF1A и HIF1B [14]. Влияние CIGB-552 на транскрипцию, опосредованную HIF1A, оценивалось на линии клеток рака легких H460, трансфицированных плазмидой pHRE-EPO-luc, и обработанных для моделирования гипоксии различными концентрациями CIGB-552 и дефероксамина [32]. CIGB-552 снижает активацию HIF1A, вызванную гипоксией, в зависимости от дозировки. Также нами на модели ксенотрансплантата

клеток рака толстой кишки человека HT-29 на голых мышах показан антиангиогенный эффект вследствие уменьшения размера и количества микрососудов в опухолях, обработанных CIGB-552 [31]. Ключевая роль COMMD1 в ингибирующем воздействии на HIF1A также была продемонстрирована на клетках с нокаутом COMMD1 линии H460 [32].

1.2.3. Ингибирование SOD1 и накопление ROS

SOD1 – это медно-цинковая супероксиддисмутаза, которая катализирует превращение супероксидных радикалов (O_2^-) в перекись водорода (H_2O_2) и кислород (O_2). Для ее ферментативной активности в качестве кофакторов требуются медь (Cu) и цинк (Zn). Правильное включение меди в SOD1 необходимо для ее функционирования, а нарушение регуляции метаболизма меди может ухудшить активность SOD1. Этот фермент представляет собой одну из основных клеточных защит от активных форм кислорода (ROS) [34]. COMMD1 является ключевым регулятором метаболизма меди и участвует в экспорте меди из клеток. Он взаимодействует с транспортирующими медь АТФазами (ATP7A и ATP7B) и другими белками, участвующими в транспорте меди [16, 35]. Регулируя внутриклеточные уровни меди, COMMD1 косвенно влияет на доступность меди для SOD1. COMMD1 снижает внутриклеточные уровни меди, способствуя экспорту или секвестрации меди. Когда уровни меди низкие, SOD1 может быть не полностью активным, что приводит к снижению антиоксидант-

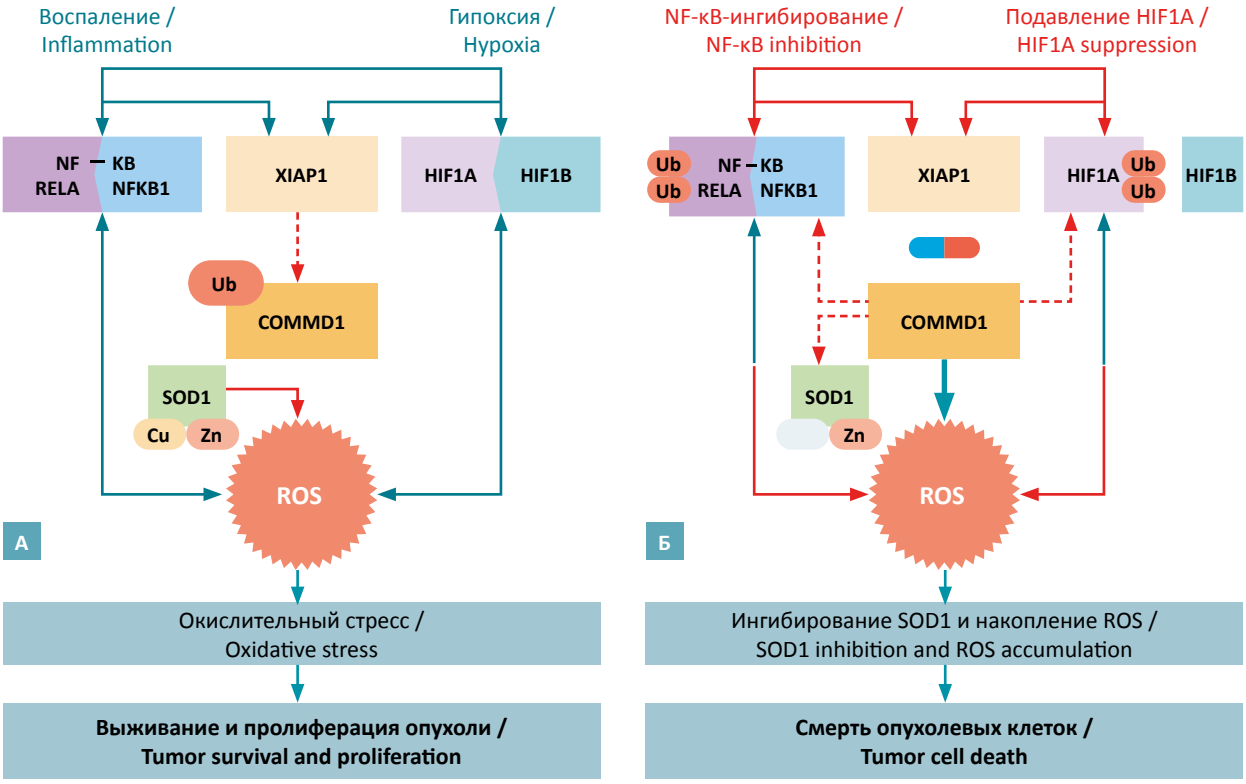

Рис. 2. Мультимодальные механизмы действия CIGB-552. А) Взаимодействие между окислительным стрессом, воспалением и гипоксией при КРР: триада окислительного стресса, воспаления и гипоксии формирует самоусиливающуюся сеть, которая поддерживает рост опухоли, метастазирование и резистентность к терапии. Чтобы разорвать этот цикл, требуются многоцелевые подходы, направленные как на раковые клетки, так и на их микроокружение. Б) Мультимодальный механизм действия CIGB-552 посредством стабилизации COMMD1: 1) «Ингибирование NF-κB», CIGB-552 способствует цитозольному удержанию NF-κB, блокируя ядерную транслокацию и убиквитинирование субъединицы RELA в ядре, нарушая транскрипционную активность; 2) «Подавление HIF1A»: COMMD1 дестабилизирует HIF1A и нарушает гетеродимеризацию HIF1A/HIF1B, снижая ангиогенез, вызванный гипоксией; 3) «Ингибирование SOD1 и накопление ROS»: CIGB-552 предотвращает димеризацию SOD1, истощая антиоксидантную защиту и вызывая гибель опухолевых клеток, вызванную окислительным стрессом.

Fig. 2. Multimodal Mechanisms of action of CIGB-552. A) Interaction between oxidative stress, inflammation, and hypoxia in colorectal cancer (CRC): the triad of oxidative stress, inflammation, and hypoxia forms a self-reinforcing network that promotes tumor growth, metastasis, and therapy resistance. Disrupting this cycle requires multi-targeted approaches that act on both cancer cells and their microenvironment. Б) Multimodal mechanism of action of CIGB-552 via COMMD1 stabilization: 1) NF-κB inhibition: CIGB-552 promotes cytosolic retention of NF-κB by blocking nuclear translocation and ubiquitination of the RELA subunit in the nucleus, thereby impairing its transcriptional activity; 2) HIF1A suppression: COMMD1 destabilizes HIF1A and disrupts HIF1A/HIF1B heterodimerization, reducing hypoxia-induced angiogenesis. 3) SOD1 inhibition and ROS accumulation: CIGB-552 prevents SOD1 dimerization, depleting antioxidant defenses and inducing tumor cell death through oxidative stress.

ной способности. Кроме того, COMMD1 препятствует гомодимеризации своих субъединиц на последней стадии их посттрансляционного созревания, ингибируя активность SOD1 [15]. Наконец, COMMD1 может нацеливаться на неправильно сложенный или нефункциональный SOD1 для деградации через убиквитин-протеасомный путь [36]. Регулируя активность SOD1, COMMD1 играет важную роль в поддержании клеточного окислительно-восстановительного баланса. CIGB-552 вызвал увеличение уровней реактивных видов O2•– и •ON в линиях опухолевых клеток, обработанных CIGB-552. Увеличение ROS не вызывает ожидаемого увеличения активности SOD. Соответствующим открытием для механизма цитотоксичности пептида CIGB-552, опосредованного окислительным стрессом, является снижение общей антиоксидантной способности, что могло бы объяснить наблюдаемое увеличение окисления липидов и белков [11]. Снижение общей антиоксидантной способности, в ответ на увеличение уровней ROS, было описано в опухолевых клетках как явление, вызванное истощением запасов антиоксидантных молекул, ответственных за нейтрализацию ROS. Похожий механизм является частью цитотоксичности некоторых препаратов, таких как 5-фторурацил [37]. Кроме того, наблюдаемая митохондриальная дисфункция, вызванная лечением CIGB-552, может быть причиной индукции апоптоза внутренним митохондриальным путем через высвобождение цитохрома С и активацию каспаз. Критическая роль COMMD1 в ингибировании SOD1 и накоплении ROS была продемонстрирована в клетках H460 с нокаутом COMMD1 с использованием специфической короткой шпилечно-интерферирующей РНК [11].

1.3. Клинические результаты: выводы из клинического исследования фазы I

Первое применение CIGB-522 на людях было клиническим испытанием фазы I (RPCEC00000196), открытым, неконтролируемым, с эскалацией дозы (3+3), у пациентов с гистологически подтвержденными злокачественными солидными опухолями эпителиального происхождения любой локализации, рефрактерными к доступным онкоспецифическим методам лечения. Использовались четыре уровня концентрации пептида CIGB-552 (1,4 мг, 2,8 мг, 4,7 мг и 7,0 мг), которые вводились подкожно три раза в неделю в течение двух недель [38]. Первичными конечными точками были безопасность и переносимость, а также фармакокинетические параметры. Был продемонстрирован адекватный профиль безопасности. Всего было зарегистрировано 298 нежелательных явлений (НЯ) у 96 % (24/25) пациентов, включенных в исследование. Основными НЯ были боль в месте инъекции, астения и анорексия (p < 0,0001). Также были зарегистрированы несерьезные НЯ легкой интенсивности без доказанной причинно-следственной связи, приписываемой исследуемому продукту, которые не прерывали запланированную терапевтическую программу. Зудящая макулопапулезная сыпь была ограничивающим дозу НЯ у пациентов, получавших 4-й уровень дозы (7 мг); сыпь появлялась через 15 минут после первого введения пептида. Хотя это НЯ было ограничивающим наращивание дозы у трех из семи пациентов, которые получали четвертый уровень дозы (7 мг), ухудшение переносимости в основном было связано с распространением сыпи на 30 % тела. Однако это НЯ в виде сыпи у всех пациентов было кратковременным и купировалось внутривенным введением антигистаминных препаратов в течение 30 мин после введения. Наиболее частыми лабораторными изменениями по сравнению с исходным уровнем были гипергликемия у семи пациентов (29 %) и снижение уровня билирубина у восьми пациентов (33 %). Однако эти изменения не были клинически значимыми и не показали никакой связи с уровнями доз. Гематологическая, печеночная, почечная и кардиотоксичность не наблюдались. На основании результатов этого исследования максимально переносимая доза CIGB-552 составила при дозе 4,7 мг [38]. Профиль безопасности CIGB-552 благоприятен по сравнению с традиционной химиотерапией (отсутствие повреждения органов) и иммунотерапией (отсутствие аутоиммунной токсичности). Его легкие и контролируемые побочные эффекты, в основном кожные, делают его перспективным кандидатом для комбинированной терапии или для пациентов, не переносящих более агрессивные схемы лечения. Однако для подтверждения долгосрочной безопасности и эффективности необходимы более масштабные исследования фазы II/III.

Первоначально фармакокинетика CIGB-552 изучалась в двух дозах: 4,7 мг у трех пациентов и 7 мг у двух пациентов. CIGB-552 быстро всасывался после подкожного введения, со средней пиковой концентрацией в плазме между 15 и 30 мин после введения, и выводился через 2,5 часа. Такие данные, наряду с наблюдаемыми большими объемами распределения и предполагаемым быстрым клиренсом, дают основания предположить, что на данных дозах CIGB-552 широко представлен во всех жидкостях организма, и быстро выводится из кровотока. Максимальная наблюдаемая концентрация в плазме и время достижения максимальной концентрации не имели заметных различий между двумя исследуемыми уровнями доз, что позволяет предположить, что эти параметры не зависят от оцениваемых доз. Полученные параметры фармакокинетики коррелируют с результа-

тами доклинических исследований на мышах и крысах [31, 38]. Исследования фармакокинетики *in vivo* пептидов, проникающих в клетки (ППК), в литературе по-прежнему немногочисленны. На их стабильность в крови влияют пептидный состав, модификации протеолитической резистентности и путь введения. Как правило, пептиды демонстрируют предсказуемое внесосудистое фармакокинетические поведение: быстрое всасывание (которому способствуют их низкая молекулярная масса и проницаемость мембран) с последующим резким снижением концентрации в плазме из-за обширного биораспределения в тканях и протеолитической деградации [9].

На доклинических моделях опухолей CIGB-552 продемонстрировал превосходную противоопухолевую эффективность при подкожном введении по сравнению с внутрибрюшинным введением. Подкожное введение в клинических условиях более полезно для пациентов, особенно при таргетной терапии, требующей многократного введения для поддержания молекулярного контроля мишени. Этот путь обеспечивает пациенту большее удобство, безопасность (снижение рисков, связанных с инфузией) и автономность (возможность самостоятельного введения), что делает его более выгодной альтернативой внутривенным схемам введения.

Уровни доз, примененные в этом клиническом исследовании фазы I, эквивалентны дозам, которые показали биологическую активность на моделях животных [31, 39].

В качестве вторичной переменной оценивался противоопухолевый ответ пациентов, получавших терапию пептидом CIGB-552. Ответ классифицировали в соответствии с критериями ответа для солидных опухолей (RECIST). Глобальный ответ оценивался с учетом наилучшего ответа, достигнутого в любой момент оценки (табл. 1).

Анализ кривой вероятности выживания Каплана – Майера показал, что в группе пациентов с легочными метастазами (n = 17) выживаемость составила 7,5 мес., тогда как у пациентов без легочных метастазов (n = 7) она составила всего 1,5 мес. Эта разница значима (p = 0,000), что может указывать на явное преимущество у пациентов с легочными метастазами, независимо от первичной локализации опухоли [38].

На основании данных токсичности и фармакокинетики рекомендуемая доза CIGB-552 для будущих клинических исследований составляет 4,7 мг. Эта доза может использоваться в схемах непрерывной терапии, до достижения объективного ответа или, напротив, возникновения серьезных НЯ, прогрессирования заболевания, и клинического ухудшения состояния пациента.

2. Терапевтическое обоснование применения CIGB-552 при колоректальном раке

2.1. NF-kB и колоректальный рак

Общепризнана важная роль NF-κB при опухолях различных локализаций, включая КРР. Воспаление, опосредованное NF-kB, играет важную роль в формировании полипов и при наличии накопленных мутаций способствует их трансформации в аденокарциномы. Аберрантная активация NF-κB происходит примерно в 50 % случаев КРР, вызывая воспаление, ангиогенез и химиорезистентность [29, 40]. Активация NF-κB считается плохим прогностическим маркером у пациентов с КРР (рис. 1B) [30]. Примечательно, что опухоли с мутациями KRAS и BRAF демонстрируют повышенную активность NF-κB, что коррелирует с худшей выживаемостью и сниженным ответом на лечение [41, 42]. Учитывая механизм действия CIGB-552, видится обоснованным его терапевтическое применение у пациентов с мутациями KRAS и BRAF. В то время как молекулярный подтип КРР CMS3 тесно связан с мутациями KRAS (80–85 %), мутации KRAS присутствуют и в других подтипах: CMS1: ~25–30 % и в CMS2: ~25–30 %. Также к целевой когорте могут быть отнесены пациенты с КРР подтипа CMS4. Этот подтип характеризуется повышением регуляции генов, ассоциированных с сигна-

Таблица 1. Оценка ответа на лечение CIGB-522 на 6-й и 12-й неделях
Table 1. Objective responses to CIGB-552 treatment at weeks 6 and 12

Глобальный ответ / Global response			
Неделя 6 / Week 6	Количество пациентов / Number of patients	Неделя 12 / Week 12	Количество пациентов / Number of patients
Стабилизация / Stabilisation	5	Стабилизация / Stabilisation	4
Прогрессия / Progression	12	Прогрессия / Progression	6
Нет оценки / No asessment	8	Нет оценки / No asessment	15
Общий / Overall	25	Общий / Overall	25

лизацией TNF, опосредованной NF-κB, эпителиально-мезенхимальным переходом и ангиогенезом [43, 44]. Кроме того, CIGB-552 показывает многообещающие результаты для пациентов с иммунным подтипом CMS1, который определяется высокими уровнями экспрессии генов, связанных с иммунным ответом, таких как модулируемый NF-κB ген IL1 и его рецепторы [45].

Ингибирование активности NF-κB с использованием специфических фармакологических ингибиторов снижает возникновение/развитие опухоли, лучевое повреждение, побочные эффекты, вызванные химиопрепаратами, а также острые воспалительные реакции. Таким образом, использование фармакологического ингибитора NF-κB в качестве адъювантного лечения с химио/радиотерапией усиливает синергетические эффекты и считается новым подходом к терапевтическим стратегиям [40]. Синергетический эффект CIGB-552 с химиотерапевтическими агентами был продемонстрирован *in vitro* и на животных моделях опухолей [46].

Одной из проблем в терапии онкологических пациентов является возникновение резистентности [47, 48]. Доказано, что NF-κB вызывает химиорезистентность, учитывая множество сигнальных путей и перекрестных связей, которые могут его стимулировать [49, 50]. Несколько исследований показали, что активация NF-κB в ответ на химиотерапию снижает эффективность лекарств в отношении гибели опухоли. Таким образом, комбинированная химиотерапия с ингибиторами NF-κB может повысить химиочувствительность при КРР. Ингибиторы NF-κB, такие как бортезомиб, в сочетании с 5-фторурацилом (5-FU), оксалиплатином или паклитакселом, повышают химиочувствительность опухолевых клеток, ингибируя активацию NF-κB [40].

Повсеместное присутствие и плейотропная физиологическая роль димеров NF-κB до сих пор препятствовали разработке любого клинически полезного ингибитора NF-κB из-за превентивной целевой токсичности, связанной с системным ингибированием NF-κB [51]. Частичное ингибирование NF-κB с помощью CIGB-552 позволяет избежать системной токсичности, связанной с полной блокадой пути, что делает его жизнеспособным вспомогательным средством при химиотерапии [37].

2.2. Ангиогенез при колоректальном раке

Стратегия терапии, сфокусированная на уменьшение образования новых кровеносных сосудов, является неотъемлемой частью многих методов лечения опухолей различных локализаций, включая КРР. Отсутствие биомаркеров ограничивает индивидуальный подход к выделению подгрупп пациентов, которые действительно получают пользу от этой группы методов лечения. HIF1A играет важную роль в реакции опухолей на гипоксию и способствует агрессивности опухоли, степени инвазирования, устойчивости к радиотерапии и химиотерапии, и выживанию опухоли в целом (рис. 1C). Наиболее широко используемым сосудистым ингибитором является бевацизумаб. Повышенная экспрессия HIF1A при КРР связана с агрессивными фенотипами и устойчивостью к бевацизумабу. Бевацизумаб в качестве монотерапии не оказывает или оказывает незначительный эффект при метастатическом КРР, и чаще всего используется в сочетании с химиотерапией [8, 52]. Нацеливание на HIF1A является привлекательной стратегией, которая может нарушить несколько путей, имеющих решающее значение для роста опухоли [53]. Продемонстрированная способность CIGB-552 ингибировать как HIF1A, так и NF-κB, может усилить антиангиогенную эффективность, одновременно смягчая механизмы резистентности.

2.3. Окислительный стресс при раке толстой кишки

Развитие и прогрессирование КРР тесно связаны с избыточной генерацией активных форм кислорода/азота (ROS/RNS) [21, 54]. Опухолевые клетки способны к адаптации на постоянный окислительный стресс, что может привести к химиорезистентности. ROS активируют несколько чувствительных факторов транскрипции, включая NF-κB и HIF1A. Агенты, индуцирующие ROS, могут вызывать апоптоз, некроптоз, ферроптоз, купроптоз, пироптоз, аутофагию, параптоз, партанатос, оксеиптоз и некроз [27]. Кроме того, окислительный стресс вызывает нарушения нескольких сигнальных путей (например, MAPK, PI3K/AKT, JAK/STAT и Wnt), вовлеченных в развитие КРР [49]. Хорошо известно, у пациентов с КРР радиотерапия и химиотерапия повышают уровни окислительного стресса [55]. Параллельно с этим возрастает активность супероксиддисмутазы (SOD), и отмечается увеличение маркеров окислительного стресса, таких как перекисное окисление липидов, конечных продуктов гликирования, и продуктов окислительного белка [56]. Были проведены обширные исследования с целью использования метода усиления окислительного стресса в опухолевых клетках посредством механизмов, опосредованных ROS. Применение агентов, генерирующих ROS, может подавлять внутриклеточные антиоксиданты опухолевых клеток, заставляя их выходить за пределы токсического окислительно-восстановительного порога, который может приводить опухолевые клетки к клеточной гибели с помощью целого ряда механизмов. Эта уникальная особенность опухолевых клеток служит

основой терапевтической селективности для их избирательного устранения, не затрагивая здоровые клетки [27, 54, 57]. Раковые клетки все больше зависят от активированных антиоксидантов, таких как SOD1, для предотвращения чрезмерного повреждения клеток и апоптоза во время прогрессирования опухоли [58]. Повышенная экспрессия SOD1 коррелирует с прогрессированием заболевания и плохим прогнозом при многих видах рака, включая КРР [59]. Нацеливание на SOD1 может быть многообещающей стратегией для селективного уничтожения раковых клеток [34]. Следовательно, использование CIGB-552 в качестве ингибитора SOD1 и агента, генерирующего ROS, может использоваться в качестве неоадъювантной таргетной терапии, в сочетании со стандартной лучевой терапией или химиотерапией при КРР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перекрестные взаимодействия между NF-kB, HIF1A и окислительным стрессом при КРР имеют терапевтические последствия. Нацеливание антиоксидантов на механизмы окислительного стресса, или агентов, снижающих ROS, может снизить прогрессирование опухоли. Однако их использование должно быть тщательно сбалансировано, чтобы не допустить самозащиты злокачественных клеток. Мультимодальный таргетинг CIGB-552 на NF-κB, HIF1A и окислительный стресс направлен на ключевые пути резистентности при КРР, позиционируя его как универсальное средство для комбинированной терапии, или даже монотерапии. Основные преимущества CIGB-552 включают: 1) благоприятный профиль безопасности с управляемыми НЯ; 2) двойной противоопухолевый эффект за счет прямой индукции апоптоза и модуляции микроокружения; 3) синергитический потенциал с химиотерапией, иммунотерапией или антиангиогенными средствами.

CIGB-552 особенно перспективен для субтипов CMS4 (мезенхимальный) и CMS1 (иммунный MSI) КРР, а также опухолей с мутациями KRAS или BRAF. Воздействуя на NF-κB, гипоксию и модулируя окислительный стресс, CIGB-552 затрагивает ключевые аспекты выживаемости в этих агрессивных подтипах КРР. Клинические испытания, стратифицированные по молекулярным и метаболическим биомаркерам, будут иметь важное значение для подтверждения его эффективности и оптимизации комбинированных стратегий. Будущие исследования должны быть сосредоточены на оптимизации дозирования, изучении комбинаторных схем и подтверждении эффективности в более крупных когортах.

Список источников

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2024;74(3):229–263. https://doi.org/10.3322/caac.21834
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf. Дата обращения: 22.05.2025.
3. Sung H, Siegel RL, Laversanne M, Jiang C, Morgan E, Zahwe M, et al. Colorectal cancer incidence trends in younger versus older adults: an analysis of population-based cancer registry data. Lancet Oncol. 2025;26(1):51–63. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00600-4
4. Федянин М. Ю., Гладков О. А., Гордеев С. С., Карачун А. М., Козлов Н. А., Мамедли З. З., и др. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Злокачественные опухоли. 2024;14(3S2-1):263–322. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14
5. Kim R, Tehfe M, Kavan P, Chaves J, Kortmansky JS, Chen EX, et al. Pembrolizumab Plus mFOLFOX7 or FOLFIRI for Microsatellite Stable/Mismatch Repair-Proficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-651 Cohorts B and D. Clin Colorectal Cancer. 2024 Jun;23(2):118–127.e6. https://doi.org/10.1016/j.clcc.2024.03.001
6. Babyshkina N, Popova N, Grigoryev E, Dronova T, Gervas P, Dobrodeev A, et al. Long-term response with the atypical reaction to nivolumab in microsatellite stability metastatic colorectal cancer: A case report. Drug Target Insights. 2024;18:4–7. https://doi.org/10.33393/dti.2024.2637
7. Zeineddine FA, Zeineddine MA, Yousef A, Gu Y, Chowdhury S, Dasari A, et al. Survival improvement for patients with metastatic colorectal cancer over twenty years. NPJ Precis Oncol 2023;7(1):16. https://doi.org/10.1038/s41698-023-00353-4
8. Duta-Ion SG, Juganaru IR, Hotinceanu IA, Dan A, Burtavel LM, Coman MC, Focsa IO, Zaruha AG, Codreanu PC, Bohiltea LC, Radoi VE. Redefining Therapeutic Approaches in Colorectal Cancer: Targeting Molecular Pathways and Overcoming Resistance. Int J Mol Sci. 2024 Nov 21;25(23):12507. https://doi.org/10.3390/ijms252312507

9. Chen X, Zhao Z, Laster KV, Liu K, Dong Z. Advancements in therapeutic peptides: Shaping the future of cancer treatment. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2024 Nov;1879(6):189197. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2024.189197
10. Astrada S, Fernández Massó JR, Vallespí MG, Bollati-Fogolín M. Cell Penetrating Capacity and Internalization Mechanisms Used by the Synthetic Peptide CIGB-552 and Its Relationship with Tumor Cell Line Sensitivity. Molecules. 2018 Mar 30;23(4):801. https://doi.org/10.3390/molecules23040801
11. Fernández Massó JR, Oliva Argüelles B, Tejeda Y, Astrada S, Garay H, Reyes O, et al. The Antitumor Peptide CIGB-552 Increases COMMD1 and Inhibits Growth of Human Lung Cancer Cells. J Amino Acids. 2013;2013:251398. https://doi.org/10.1155/2013/251398
12. Riera-Romo M. COMMD1: A Multifunctional Regulatory Protein. J Cell Biochem. 2018 Jan;119(1):34–51. https://doi.org/10.1002/jcb.26151
13. Yong X, Zhou C, Billadeau DD, Jia D. Commanding the Commander: structure of a key protein machinery in endosomal trafficking. Signal Transduct Target Ther 2023;8(1):295. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01568-4
14. van de Sluis B, Mao X, Zhai Y, Groot AJ, Vermeulen JF, van der Wall E, et al. COMMD1 disrupts HIF-1alpha/beta dimerization and inhibits human tumor cell invasion. J Clin Invest. 2010;120(6):2119–2130. https://doi.org/10.1172/JCI40583
15. Vonk WI, Wijmenga C, Berger R, van de Sluis B, Klomp LW. Cu,Zn superoxide dismutase maturation and activity are regulated by COMMD1. J Biol Chem. 2010;285(37):28991–29000. https://doi.org/10.1074/jbc.M110.101477
16. Stewart DJ, Short KK, Maniaci BN, Burkhead JL. COMMD1 and PtdIns(4,5)P(2) interaction maintain ATP7B copper transporter trafficking fidelity in HepG2 cells. J Cell Sci. 2019;132(19). https://doi.org/10.1242/jcs.231753
17. Maine GN, Mao X, Muller PA, Komarck CM, Klomp LW, Burstein E. COMMD1 expression is controlled by critical residues that determine XIAP binding. Biochem J 2009;417(2):601–609. https://doi.org/10.1042/BJ20080854
18. Cho S, McDonough E, Graf J, Shia J, Firat C, Urganci N, et al. Integrated multiplex analysis of cell death regulators in stage II colorectal cancer suggests patients with 'persister' cell profiles fail to benefit from adjuvant chemotherapy. BMJ Oncol. 2024;3(1):e000362. https://doi.org/10.1136/bmjonc-2024-000362
19. You G, Zhou C, Wang L, Liu Z, Fang H, Yao X, Zhang X. COMMD proteins function and their regulating roles in tumors. Front Oncol. 2023;13:1067234. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1067234
20. Bae T, Hallis SP, Kwak MK. Hypoxia, oxidative stress, and the interplay of HIFs and NRF2 signaling in cancer. Exp Mol Med. 2024 Mar;56(3):501–514. https://doi.org/10.1038/s12276-024-01180-8
21. Bardelčíková A, Šoltys J, Mojžiš J. Oxidative stress, inflammation and colorectal cancer: an overview. Antioxidants. 2023;12(4):901. https://doi.org/10.3390/antiox12040901
22. Li L, Xu T, Qi X. Balanced regulation of ROS production and inflammasome activation in preventing early development of colorectal cancer. Immunol Rev. 2025;329(1):e13417. https://doi.org/10.1111/imr.13417
23. Korbecki J, Simińska D, Gąssowska-Dobrowolska M, Listos J, Gutowska I, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Chronic and Cycling Hypoxia: Drivers of Cancer Chronic Inflammation through HIF-1 and NF-κB Activation: A Review of the Molecular Mechanisms. Int J Mol Sci. 2021 Oct 2;22(19):10701. https://doi.org/10.3390/ijms221910701
24. Castillo-Rodríguez RA, Trejo-Solís C, Cabrera-Cano A, Gómez-Manzo S, Dávila-Borja VM. Hypoxia as a Modulator of Inflammation and Immune Response in Cancer. Cancers (Basel). 2022 May 4;14(9):2291. https://doi.org/10.3390/cancers14092291
25. Beckers C, Pruschy M, Vetrugno I: Tumor hypoxia and radiotherapy: A major driver of resistance even for novel radiotherapy modalities. Semin Cancer Biol. 2024;98:19–30. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.11.006
26. Devarajan N, Manjunathan R, Ganesan SK. Tumor hypoxia: The major culprit behind cisplatin resistance in cancer patients. Crit Rev Oncol Hematol. 2021;162:103327. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103327
27. An X, Yu W, Liu J, Tang D, Yang L, Chen X. Oxidative cell death in cancer: mechanisms and therapeutic opportunities. Cell Death Dis. 2024;15(8):556. https://doi.org/10.1038/s41419-024-06939-5
28. Muller PA, van de Sluis B, Groot AJ, Verbeek D, Vonk WI, Maine GN, et al. Nuclear-cytosolic transport of COMMD1 regulates NF-kappaB and HIF-1 activity. Traffic. 2009;10(5):514–527. https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2009.00892.x
29. Bahrami A, Khalaji A, Bahri Najafi M, Sadati S, Raisi A, Abolhassani A, et al. NF-kappaB pathway and angiogenesis: insights into colorectal cancer development and therapeutic targets. Eur J Med Res. 2024;29(1):610. https://doi.org/10.1186/s40001-024-02168-w
30. Patel M, Horgan PG, McMillan DC, Edwards J. NF-kappaB pathways in the development and progression of colorectal cancer. Transl Res. 2018;197:43–56. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.02.002
31. Vallespi MG, Pimentel G, Cabrales-Rico A, Garza J, Oliva B, Mendoza O, et al. Antitumor efficacy, pharmacokinetic and biodistribution studies of the anticancer peptide CIGB-552 in mouse models. J Pept Sci. 2014;20(11):850–859. https://doi.org/10.1002/psc.2676
32. Daghero H, Fernández Massó JR, Astrada S, Guerra Vallespí M, Bollati-Fogolín M. The Anticancer Peptide CIGB-552 Exerts Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Effects through COMMD1. Molecules. 2020 Dec 31;26(1):152. https://doi.org/10.3390/molecules26010152
33. van de Sluis B, Groot AJ, Vermeulen J, van der Wall E, van Diest PJ, Wijmenga C, et al. COMMD1 Promotes pVHL and O2-Independent Proteolysis of HIF-1alpha via HSP90/70. PLoS One. 2009 Oct 5;4(10):e7332. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007332

34. Panda B, Tripathy A, Patra S, Kullu B, Tabrez S, Jena M. Imperative connotation of SODs in cancer: Emerging targets and multifactorial role of action. IUBMB Life. 2024;76(9):592–613. https://doi.org/10.1002/iub.2821
35. Das S, Maji S, Ruturaj, Bhattacharya I, Saha T, Naskar N, Gupta A. Retromer retrieves the Wilson disease protein ATP7B from endolysosomes in a copper-dependent manner. J Cell Sci. 2020 Dec 24;133(24):jcs246819. https://doi.org/10.1242/jcs.246819
36. Vonk WI, Kakkar V, Bartuzi P, Jaarsma D, Berger R, Hofker MH, et al. The Copper Metabolism MURR1 domain protein 1 (COMMD1) modulates the aggregation of misfolded protein species in a client-specific manner. PLoS One. 2014;9(4):e92408. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092408
37. Chun KS, Joo SH. Modulation of Reactive Oxygen Species to Overcome 5-Fluorouracil Resistance. Biomol Ther (Seoul). 2022;30(6):479–489. https://doi.org/10.4062/biomolther.2022.017
38. Vallespi MG, Mestre B, Marrero MA, Uranga R, Rey D, Lugiollo M, et al. A first-in-class, first-in-human, phase I trial of CIGB-552, a synthetic peptide targeting COMMD1 to inhibit the oncogenic activity of NF-kappaB in patients with advanced solid tumors. Int J Cancer. 2021;149(6):1313–1321. https://doi.org/10.1002/ijc.33695
39. Vallespi MG, Rodriguez JC, Seoane LC, Alvarez P, Santana H, Garay H, et al. The first report of cases of pet dogs with naturally occurring cancer treated with the antitumor peptide CIGB-552. Res Vet Sci. 2017 Oct;114:502–510. https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.09.029
40. Soleimani A, Rahmani F, Ferns GA, Ryzhikov M, Avan A, Hassanian SM. Role of the NF-kappaB signaling pathway in the pathogenesis of colorectal cancer. Gene. 2020;726:144132. https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144132
41. Tran CG, Goffredo P, Mott SL, Hart A, You YN, Vauthey JN, et al. The impact of KRAS mutation, microsatellite instability, and tumor laterality on the prognosis of nonmetastatic colon cancer. Surgery. 2022;171(3):657–665. https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.10.043
42. Evertsson S, Sun XF. Protein expression of NF-kappaB in human colorectal adenocarcinoma. Int J Mol Med. 2002;10(5):547–550. https://doi.org/10.3892/ijmm.10.5.547
43. Hoye E, Kanduri C, Torgunrud A, Lorenz S, Edwin B, Larsen SG, et al. Enrichment of Cancer-Associated Fibroblasts, Macrophages, and Up-Regulated TNF-alpha Signaling in the Tumor Microenvironment of CMS4 Colorectal Peritoneal Metastasis. Cancer Med. 2025;14(1):e70521. https://doi.org/10.1002/cam4.70521
44. Rejali L, Seifollahi Asl R, Sanjabi F, Fatemi N, Asadzadeh Aghdaei H, et al. Principles of Molecular Utility for CMS Classification in Colorectal Cancer Management. Cancers. 2023;15(10):2746. https://doi.org/10.3390/cancers15102746
45. Gelfo V, Romaniello D, Mazzeschi M, Sgarzi M, Grilli G, Morselli A, et al. Roles of IL-1 in Cancer: From Tumor Progression to Resistance to Targeted Therapies. Int J Mol Sci. 2020 Aug 20;21(17):6009. https://doi.org/10.3390/ijms21176009
46. Gomez Rodriguez Y, Oliva Arguelles B, Riera-Romo M, Fernandez-De-Cossio J, Garay HE, Fernandez Masso J, Guerra Vallespi M. Synergic effect of anticancer peptide CIGB-552 and Cisplatin in lung cancer models. Mol Biol Rep. 2022;49(4):3197–3212. https://doi.org/10.1007/s11033-022-07152-3
47. Fu X, Deng X, Xiao W, Huang B, Yi X, Zou Y. Downregulation of NEAT1 sensitizes gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells to gemcitabine through modulation of the miR-506-3p/ZEB2/EMT axis. Am J Cancer Res. 2021;11(8):3841–3856. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34522453
48. Miller AL, Garcia PL, Gamblin TL, Vance RB, Yoon KJ. Development of gemcitabine-resistant patient-derived xenograft models of pancreatic ductal adenocarcinoma. Cancer Drug Resist. 2020;3(3):572–585. https://doi.org/10.20517/cdr.2020.35
49. Iqbal MJ, Kabeer A, Abbas Z, Siddiqui HA, Calina D, Sharifi-Rad J, Cho WC. Interplay of oxidative stress, cellular communication and signaling pathways in cancer. Cell Communication and Signaling. 2024;22(1):7. https://doi.org/10.1186/s12964-023-01398-5
50. Wan ML, Wang Y, Zeng Z, Deng B, Zhu BS, Cao T, et al. Colorectal cancer (CRC) as a multifactorial disease and its causal correlations with multiple signaling pathways. Biosci Rep. 2020 Mar 27;40(3):BSR20200265. https://doi.org/10.1042/bsr20200265
51. Ramadass V, Vaiyapuri T, Tergaonkar V. Small Molecule NF-kappaB Pathway Inhibitors in Clinic. Int J Mol Sci. 2020;21(14). https://doi.org/10.3390/ijms21145164
52. Hansen TF, Qvortrup C, Pfeiffer P. Angiogenesis Inhibitors for Colorectal Cancer. A Review of the Clinical Data. Cancers (Basel). 2021 Mar 1;13(5):1031. https://doi.org/10.3390/cancers13051031
53. Zhao Y, Xing C, Deng Y, Ye C, Peng H. HIF-1α signaling: Essential roles in tumorigenesis and implications in targeted therapies. Genes Dis. 2023 Mar 30;11(1):234–251. https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.02.039
54. Basak D, Uddin MN, Hancock J. The role of oxidative stress and its counteractive utility in colorectal cancer (CRC). Cancers 2020;12(11):3336. https://doi.org/10.3390/cancers12113336
55. Gu Y, Yang R, Zhang Y, Guo M, Takehiro K, Zhan M, Yang L, Wang H. Molecular mechanisms and therapeutic strategies in overcoming chemotherapy resistance in cancer. Mol Biomed. 2025 Jan 6;6(1):2. https://doi.org/10.1186/s43556-024-00239-2
56. Zińczuk J, Maciejczyk M, Zaręba K, Romaniuk W, Markowski A, Kędra B, et al. Antioxidant Barrier, Redox Status, and Oxidative Damage to Biomolecules in Patients with Colorectal Cancer. Can Malondialdehyde and Catalase Be Markers of Colorectal Cancer Advancement? Biomolecules. 2019 Oct 22;9(10):637. https://doi.org/10.3390/biom9100637

57. Eskander G, Abdelhamid SG, Wahdan SA, Radwan SM. Insights on the crosstalk among different cell death mechanisms. Cell Death Discov. 2025 Feb 10;11(1):56. https://doi.org/10.1038/s41420-025-02328-9
58. König S, Strassheimer F, Brandner NI, Schröder JH, Urban H, Harwart LF, et al. Superoxide dismutase 1 mediates adaptation to the tumor microenvironment of glioma cells via mammalian target of rapamycin complex 1. Cell Death Discov. 2024 Aug 26;10(1):379. https://doi.org/10.1038/s41420-024-02145-6
59. Warsinggih, Irawan B, Labeda I, Lusikooy RE, Sampetoding S, Kusuma MI, et al. Association of superoxide dismutase enzyme with staging and grade of differentiation colorectal cancer: A cross-sectional study. Ann Med Surg (Lond). 2020 Sep 2;58:194–199. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.08.032

References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2024;74(3):229–263. https://doi.org/10.3322/caac.21834
2. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf. Accessed: 22.05.2025.
3. Sung H, Siegel RL, Laversanne M, Jiang C, Morgan E, Zahwe M, et al. Colorectal cancer incidence trends in younger versus older adults: an analysis of population-based cancer registry data. Lancet Oncol. 2025;26(1):51–63. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00600-4
4. Fedyanin M. Yu., Gladkov O. A., Gordeev S. S., Karachun A. M., Kozlov N. A., Mamedli Z. Z., et al. Cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. Malignant tumours. 2024;14(3S2-1):263–322. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14
5. Kim R, Tehfe M, Kavan P, Chaves J, Kortmansky JS, Chen EX, et al. Pembrolizumab Plus mFOLFOX7 or FOLFIRI for Microsatellite Stable/Mismatch Repair-Proficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-651 Cohorts B and D. Clin Colorectal Cancer. 2024 Jun;23(2):118–127.e6. https://doi.org/10.1016/j.clcc.2024.03.001
6. Babyshkina N, Popova N, Grigoryev E, Dronova T, Gervas P, Dobrodeev A, et al. Long-term response with the atypical reaction to nivolumab in microsatellite stability metastatic colorectal cancer: A case report. Drug Target Insights. 2024;18:4–7. https://doi.org/10.33393/dti.2024.2637
7. Zeineddine FA, Zeineddine MA, Yousef A, Gu Y, Chowdhury S, Dasari A, et al. Survival improvement for patients with metastatic colorectal cancer over twenty years. NPJ Precis Oncol 2023;7(1):16. https://doi.org/10.1038/s41698-023-00353-4
8. Duta-Ion SG, Juganaru IR, Hotinceanu IA, Dan A, Burtavel LM, Coman MC, Focsa IO, Zaruha AG, Codreanu PC, Bohiltea LC, Radoi VE. Redefining Therapeutic Approaches in Colorectal Cancer: Targeting Molecular Pathways and Overcoming Resistance. Int J Mol Sci. 2024 Nov 21;25(23):12507. https://doi.org/10.3390/ijms252312507
9. Chen X, Zhao Z, Laster KV, Liu K, Dong Z. Advancements in therapeutic peptides: Shaping the future of cancer treatment. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2024 Nov;1879(6):189197. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2024.189197
10. Astrada S, Fernández Massó JR, Vallespí MG, Bollati-Fogolín M. Cell Penetrating Capacity and Internalization Mechanisms Used by the Synthetic Peptide CIGB-552 and Its Relationship with Tumor Cell Line Sensitivity. Molecules. 2018 Mar 30;23(4):801. https://doi.org/10.3390/molecules23040801
11. Fernández Massó JR, Oliva Argüelles B, Tejeda Y, Astrada S, Garay H, Reyes O, et al. The Antitumor Peptide CIGB-552 Increases COMMD1 and Inhibits Growth of Human Lung Cancer Cells. J Amino Acids. 2013;2013:251398. https://doi.org/10.1155/2013/251398
12. Riera-Romo M. COMMD1: A Multifunctional Regulatory Protein. J Cell Biochem. 2018 Jan;119(1):34–51. https://doi.org/10.1002/jcb.26151
13. Yong X, Zhou C, Billadeau DD, Jia D. Commanding the Commander: structure of a key protein machinery in endosomal trafficking. Signal Transduct Target Ther 2023;8(1):295. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01568-4
14. van de Sluis B, Mao X, Zhai Y, Groot AJ, Vermeulen JF, van der Wall E, et al. COMMD1 disrupts HIF-1alpha/beta dimerization and inhibits human tumor cell invasion. J Clin Invest. 2010;120(6):2119–2130. https://doi.org/10.1172/JCI40583
15. Vonk WI, Wijmenga C, Berger R, van de Sluis B, Klomp LW. Cu,Zn superoxide dismutase maturation and activity are regulated by COMMD1. J Biol Chem. 2010;285(37):28991–29000. https://doi.org/10.1074/jbc.M110.101477
16. Stewart DJ, Short KK, Maniaci BN, Burkhead JL. COMMD1 and PtdIns(4,5)P(2) interaction maintain ATP7B copper transporter trafficking fidelity in HepG2 cells. J Cell Sci. 2019;132(19). https://doi.org/10.1242/jcs.231753
17. Maine GN, Mao X, Muller PA, Komarck CM, Klomp LW, Burstein E. COMMD1 expression is controlled by critical residues that determine XIAP binding. Biochem J 2009;417(2):601–609. https://doi.org/10.1042/BJ20080854

18. Cho S, McDonough E, Graf J, Shia J, Firat C, Urganci N, et al. Integrated multiplex analysis of cell death regulators in stage II colorectal cancer suggests patients with 'persister' cell profiles fail to benefit from adjuvant chemotherapy. BMJ Oncol. 2024;3(1):e000362. https://doi.org/10.1136/bmjonc-2024-000362
19. You G, Zhou C, Wang L, Liu Z, Fang H, Yao X, Zhang X. COMMD proteins function and their regulating roles in tumors. Front Oncol. 2023;13:1067234. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1067234
20. Bae T, Hallis SP, Kwak MK. Hypoxia, oxidative stress, and the interplay of HIFs and NRF2 signaling in cancer. Exp Mol Med. 2024 Mar;56(3):501–514. https://doi.org/10.1038/s12276-024-01180-8
21. Bardelčíková A, Šoltys J, Mojžiš J. Oxidative stress, inflammation and colorectal cancer: an overview. Antioxidants. 2023;12(4):901. https://doi.org/10.3390/antiox12040901
22. Li L, Xu T, Qi X. Balanced regulation of ROS production and inflammasome activation in preventing early development of colorectal cancer. Immunol Rev. 2025;329(1):e13417. https://doi.org/10.1111/imr.13417
23. Korbecki J, Simińska D, Gąssowska-Dobrowolska M, Listos J, Gutowska I, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Chronic and Cycling Hypoxia: Drivers of Cancer Chronic Inflammation through HIF-1 and NF-κB Activation: A Review of the Molecular Mechanisms. Int J Mol Sci. 2021 Oct 2;22(19):10701. https://doi.org/10.3390/ijms221910701
24. Castillo-Rodríguez RA, Trejo-Solís C, Cabrera-Cano A, Gómez-Manzo S, Dávila-Borja VM. Hypoxia as a Modulator of Inflammation and Immune Response in Cancer. Cancers (Basel). 2022 May 4;14(9):2291. https://doi.org/10.3390/cancers14092291
25. Beckers C, Pruschy M, Vetrugno I: Tumor hypoxia and radiotherapy: A major driver of resistance even for novel radiotherapy modalities. Semin Cancer Biol. 2024;98:19–30. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.11.006
26. Devarajan N, Manjunathan R, Ganesan SK. Tumor hypoxia: The major culprit behind cisplatin resistance in cancer patients. Crit Rev Oncol Hematol. 2021;162:103327. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103327
27. An X, Yu W, Liu J, Tang D, Yang L, Chen X. Oxidative cell death in cancer: mechanisms and therapeutic opportunities. Cell Death Dis. 2024;15(8):556. https://doi.org/10.1038/s41419-024-06939-5
28. Muller PA, van de Sluis B, Groot AJ, Verbeek D, Vonk WI, Maine GN, et al. Nuclear-cytosolic transport of COMMD1 regulates NF-kappaB and HIF-1 activity. Traffic. 2009;10(5):514–527. https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2009.00892.x
29. Bahrami A, Khalaji A, Bahri Najafi M, Sadati S, Raisi A, Abolhassani A, et al. NF-kappaB pathway and angiogenesis: insights into colorectal cancer development and therapeutic targets. Eur J Med Res. 2024;29(1):610. https://doi.org/10.1186/s40001-024-02168-w
30. Patel M, Horgan PG, McMillan DC, Edwards J. NF-kappaB pathways in the development and progression of colorectal cancer. Transl Res. 2018;197:43–56. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.02.002
31. Vallespi MG, Pimentel G, Cabrales-Rico A, Garza J, Oliva B, Mendoza O, et al. Antitumor efficacy, pharmacokinetic and biodistribution studies of the anticancer peptide CIGB-552 in mouse models. J Pept Sci. 2014;20(11):850–859. https://doi.org/10.1002/psc.2676
32. Daghero H, Fernández Massó JR, Astrada S, Guerra Vallespí M, Bollati-Fogolín M. The Anticancer Peptide CIGB-552 Exerts Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Effects through COMMD1. Molecules. 2020 Dec 31;26(1):152. https://doi.org/10.3390/molecules26010152
33. van de Sluis B, Groot AJ, Vermeulen J, van der Wall E, van Diest PJ, Wijmenga C, et al. COMMD1 Promotes pVHL and O2-Independent Proteolysis of HIF-1alpha via HSP90/70. PLoS One. 2009 Oct 5;4(10):e7332. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007332
34. Panda B, Tripathy A, Patra S, Kullu B, Tabrez S, Jena M. Imperative connotation of SODs in cancer: Emerging targets and multifactorial role of action. IUBMB Life. 2024;76(9):592–613. https://doi.org/10.1002/iub.2821
35. Das S, Maji S, Ruturaj, Bhattacharya I, Saha T, Naskar N, Gupta A. Retromer retrieves the Wilson disease protein ATP7B from endolysosomes in a copper-dependent manner. J Cell Sci. 2020 Dec 24;133(24):jcs246819. https://doi.org/10.1242/jcs.246819
36. Vonk WI, Kakkar V, Bartuzi P, Jaarsma D, Berger R, Hofker MH, et al. The Copper Metabolism MURR1 domain protein 1 (COMMD1) modulates the aggregation of misfolded protein species in a client-specific manner. PLoS One. 2014;9(4):e92408. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092408
37. Chun KS, Joo SH. Modulation of Reactive Oxygen Species to Overcome 5-Fluorouracil Resistance. Biomol Ther (Seoul). 2022;30(6):479–489. https://doi.org/10.4062/biomolther.2022.017
38. Vallespi MG, Mestre B, Marrero MA, Uranga R, Rey D, Lugiollo M, et al. A first-in-class, first-in-human, phase I trial of CIGB-552, a synthetic peptide targeting COMMD1 to inhibit the oncogenic activity of NF-kappaB in patients with advanced solid tumors. Int J Cancer. 2021;149(6):1313–1321. https://doi.org/10.1002/ijc.33695
39. Vallespi MG, Rodriguez JC, Seoane LC, Alvarez P, Santana H, Garay H, et al. The first report of cases of pet dogs with naturally occurring cancer treated with the antitumor peptide CIGB-552. Res Vet Sci. 2017 Oct;114:502–510. https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.09.029
40. Soleimani A, Rahmani F, Ferns GA, Ryzhikov M, Avan A, Hassanian SM. Role of the NF-kappaB signaling pathway in the pathogenesis of colorectal cancer. Gene. 2020;726:144132. https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144132
41. Tran CG, Goffredo P, Mott SL, Hart A, You YN, Vauthey JN, et al. The impact of KRAS mutation, microsatellite instability, and tumor laterality on the prognosis of nonmetastatic colon cancer. Surgery. 2022;171(3):657–665. https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.10.043

42. Evertsson S, Sun XF. Protein expression of NF-kappaB in human colorectal adenocarcinoma. Int J Mol Med. 2002;10(5):547–550. https://doi.org/10.3892/ijmm.10.5.547
43. Hoye E, Kanduri C, Torgunrud A, Lorenz S, Edwin B, Larsen SG, et al. Enrichment of Cancer-Associated Fibroblasts, Macrophages, and Up-Regulated TNF-alpha Signaling in the Tumor Microenvironment of CMS4 Colorectal Peritoneal Metastasis. Cancer Med. 2025;14(1):e70521. https://doi.org/10.1002/cam4.70521
44. Rejali L, Seifollahi Asl R, Sanjabi F, Fatemi N, Asadzadeh Aghdaei H, et al. Principles of Molecular Utility for CMS Classification in Colorectal Cancer Management. Cancers. 2023;15(10):2746. https://doi.org/10.3390/cancers15102746
45. Gelfo V, Romaniello D, Mazzeschi M, Sgarzi M, Grilli G, Morselli A, et al. Roles of IL-1 in Cancer: From Tumor Progression to Resistance to Targeted Therapies. Int J Mol Sci. 2020 Aug 20;21(17):6009. https://doi.org/10.3390/ijms21176009
46. Gomez Rodriguez Y, Oliva Arguelles B, Riera-Romo M, Fernandez-De-Cossio J, Garay HE, Fernandez Masso J, Guerra Vallespi M. Synergic effect of anticancer peptide CIGB-552 and Cisplatin in lung cancer models. Mol Biol Rep. 2022;49(4):3197–3212. https://doi.org/10.1007/s11033-022-07152-3
47. Fu X, Deng X, Xiao W, Huang B, Yi X, Zou Y. Downregulation of NEAT1 sensitizes gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells to gemcitabine through modulation of the miR-506-3p/ZEB2/EMT axis. Am J Cancer Res. 2021;11(8):3841–3856. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34522453
48. Miller AL, Garcia PL, Gamblin TL, Vance RB, Yoon KJ. Development of gemcitabine-resistant patient-derived xenograft models of pancreatic ductal adenocarcinoma. Cancer Drug Resist. 2020;3(3):572–585. https://doi.org/10.20517/cdr.2020.35
49. Iqbal MJ, Kabeer A, Abbas Z, Siddiqui HA, Calina D, Sharifi-Rad J, Cho WC. Interplay of oxidative stress, cellular communication and signaling pathways in cancer. Cell Communication and Signaling. 2024;22(1):7. https://doi.org/10.1186/s12964-023-01398-5
50. Wan ML, Wang Y, Zeng Z, Deng B, Zhu BS, Cao T, et al. Colorectal cancer (CRC) as a multifactorial disease and its causal correlations with multiple signaling pathways. Biosci Rep. 2020 Mar 27;40(3):BSR20200265. https://doi.org/10.1042/bsr20200265
51. Ramadass V, Vaiyapuri T, Tergaonkar V. Small Molecule NF-kappaB Pathway Inhibitors in Clinic. Int J Mol Sci. 2020;21(14). https://doi.org/10.3390/ijms21145164
52. Hansen TF, Qvortrup C, Pfeiffer P. Angiogenesis Inhibitors for Colorectal Cancer. A Review of the Clinical Data. Cancers (Basel). 2021 Mar 1;13(5):1031. https://doi.org/10.3390/cancers13051031
53. Zhao Y, Xing C, Deng Y, Ye C, Peng H. HIF-1α signaling: Essential roles in tumorigenesis and implications in targeted therapies. Genes Dis. 2023 Mar 30;11(1):234–251. https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.02.039
54. Basak D, Uddin MN, Hancock J. The role of oxidative stress and its counteractive utility in colorectal cancer (CRC). Cancers 2020;12(11):3336. https://doi.org/10.3390/cancers12113336
55. Gu Y, Yang R, Zhang Y, Guo M, Takehiro K, Zhan M, Yang L, Wang H. Molecular mechanisms and therapeutic strategies in overcoming chemotherapy resistance in cancer. Mol Biomed. 2025 Jan 6;6(1):2. https://doi.org/10.1186/s43556-024-00239-2
56. Zińczuk J, Maciejczyk M, Zaręba K, Romaniuk W, Markowski A, Kędra B, et al. Antioxidant Barrier, Redox Status, and Oxidative Damage to Biomolecules in Patients with Colorectal Cancer. Can Malondialdehyde and Catalase Be Markers of Colorectal Cancer Advancement? Biomolecules. 2019 Oct 22;9(10):637. https://doi.org/10.3390/biom9100637
57. Eskander G, Abdelhamid SG, Wahdan SA, Radwan SM. Insights on the crosstalk among different cell death mechanisms. Cell Death Discov. 2025 Feb 10;11(1):56. https://doi.org/10.1038/s41420-025-02328-9
58. König S, Strassheimer F, Brandner NI, Schröder JH, Urban H, Harwart LF, et al. Superoxide dismutase 1 mediates adaptation to the tumor microenvironment of glioma cells via mammalian target of rapamycin complex 1. Cell Death Discov. 2024 Aug 26;10(1):379. https://doi.org/10.1038/s41420-024-02145-6
59. Warsinggih, Irawan B, Labeda I, Lusikooy RE, Sampetoding S, Kusuma MI, et al. Association of superoxide dismutase enzyme with staging and grade of differentiation colorectal cancer: A cross-sectional study. Ann Med Surg (Lond). 2020 Sep 2;58:194–199. ttps://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.08.032

Информация об авторах:

Фернандес Массо Хулио Рауль ✉ – PhD, фармацевтический департамент, Центр генной инженерии и биотехнологии, г. Гавана, Куба
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0858-8465, Scopus Author ID: 57189256780

Олива Аргуэльес Бризаида – MsC, фармацевтический департамент, Центр генной инженерии и биотехнологии, г. Гавана, Куба
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4422-675X

Карпио Альварес Майдель – MsC, фармацевтический департамент, Центр генной инженерии и биотехнологии, г. Гавана, Куба; программа исследований лимфомы и геномики, Институт исследований онкологии, г. Беллинцона, Швейцария
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4718-050X

Эрнандес Берналь Франсиско – PhD, дирекция клинических испытаний Центр генной инженерии и биотехнологии, г. Гавана, Куба
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1857-4219

Лимонта Фернандес Миладис – PhD, департамент развития бизнеса, Центр генной инженерии и биотехнологии, г. Гавана, Куба
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1664-5255, Scopus Author ID: 24528909600

Ху Юэмин – PhD, кафедра биоинформатики, факультет естественных наук, Чжэцзянский университет, г. Ханчжоу, Китайская Народная Республика
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2174-5987

Чен Мин – PhD, кафедра биоинформатики, факультет естественных наук, Чжэцзянский университет, г. Ханчжоу, Китайская Народная Республика
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9677-1699

Человский Дмитрий Игоревич – Проект Пелима, Инновационный центр Сколково, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-6103-3078

Information about authors:

Fernández Massó Julio Raúl ✉ – PhD, Pharmaceutical Department, Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Havana, Cuba
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0858-8465, Scopus Author ID: 57189256780

Oliva Arguelles Brizaida – MsC, Pharmaceutical Department, Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Havana, Cuba
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4422-675X

Carpio Alvarez Maidel – MsC, Pharmaceutical Department, Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Havana, Cuba; Lymphoma & Genomics Research Program, Institute of Oncology Research, Bellinzona, Switzerland
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4718-050X

Hernandez Bernal Francisco – PhD, Clinical Research Direction, Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Havana, Cuba
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1857-4219

Limonta Fernández Miladys – PhD, Business Development Department, Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Havana, Cuba
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1664-5255, Scopus Author ID: 24528909600

Yueming Hu – PhD, Department of Bioinformatics, College of Life Sciences, Zhejiang University, Hangzhou, China
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2174-5987

Chen Ming – PhD, Department of Bioinformatics, College of Life Sciences, Zhejiang University, Hangzhou, China
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9677-1699

Dmitry I. Chelovsky – MD, Pelima Project, Skolkovo Innovation Center, Moscow, Russian Federation
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-6103-3078

Участие авторов:

Фернандес Массо Х. Р.– научное руководство, привлечение средств, концептуализация, написание исходного текста, итоговые выводы;
Олива Аргуэльес Б.– поиск литературных данных, анализ литературных данных;
Карпио Альварес М.– поиск литературных данных; анализ литературных данных;
Эрнандес Берналь Ф.– обзор и редактирование;
Лимонта Фернандес М.– привлечение средств, концептуализация, обзор;
Юэмин Х.– привлечение средств, обзор;
Чен М.– привлечение средств, научное руководство, обзор и редактирование;
Человский Д. И.– привлечение средств, концептуализация, обзор и редактирование.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Fernandez Masso J. R.– scientific supervision, fundraising, conceptualization, writing of original text, final conclusions;
Oliva Arguelles B.– literature search, literature analysis;
Carpio Alvarez M.– literature search, literature analysis;
Hernandez Bernal F.– review and editing;
Limonta Fernandez M.– fundraising, conceptualization, review;
Yueming H.– fundraising, review;
Chen M.– fundraising, scientific supervision, review and editing;
Chelovsky D. I.– fundraising, conceptualization, review and editing.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.