



¹ Красноярский
краевой клинический
онкологический
диспансер
им. А.И. Крыжановского

² Институт биофизики
СО РАН

³ Сибирский
федеральный
университет

⁴ Красноярский
государственный
медицинский
университет
им. профессора

В.Ф. Войно-Ясенецкого

Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований

Е.В. Слепов, к.б.н.¹, Е.Е. Башмакова, к.б.н.², Н.С. Панамарев³, Л.А. Франк, д.б.н.^{2,3}, Р.А. Зуков, д.м.н., проф.^{1,4}

Адрес для переписки: Евгений Владимирович Слепов, slepov99@mail.ru

Для цитирования: Слепов Е.В., Башмакова Е.Е., Панамарев Н.С. и др. Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 58–63.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-58-63

В обзоре описаны биологическая роль белка сурвивина в клетке и его влияние на развитие злокачественных новообразований различных локализаций.

Современные данные о диагностических, терапевтических и прогностических перспективах указанного протеина позволяют отнести его к перспективным мишеням при разработке новых высокоэффективных противоопухолевых препаратов.

Ключевые слова: сурвивин, апоптоз, клеточный цикл, злокачественные новообразования

Введение

Исходя из современных представлений о канцерогенезе, одним из основных механизмов злокачественного перерождения клеток считается нарушение молекулярных путей контроля апоптоза [1]. С момента появления данного тезиса было проведено множество исследований, касающихся поиска и анализа маркеров иницирования и блокирования программируемой клеточной смерти. Повышенный интерес ученых к данному направлению закономерен, ведь понимание данных механизмов позволит подобрать мишени для обратимого контроля пролиферативной активности клеток.

В конце XX в. был описан ген белка сурвивина – одного из участников системы внутриклеточной регуляции апоптоза [2]. Известные внутриклеточные взаимодействия этого белка с различными биологически активными молекулами, участие во многих сигнальных путях, а также

отсутствие собственной ферментативной активности позволяют говорить о нем как об адаптерном белке. Между тем указанный член семейства белков – ингибиторов апоптоза рассматривается как потенциальный кандидат для терапевтического воздействия при злокачественных новообразованиях различных локализаций.

Биология белка сурвивина

Сурвивин, также известный как BIRC5 (baculoviral inhibitor of apoptosis repeat-containing 5, бакуловирусный ингибитор мотива апоптозных повторов 5), – низкомолекулярный цинк-содержащий металлопротеин, состоящий из 142 аминокислотных остатков (молекулярная масса 16,5 кДа). Протеин относится к семейству IAP (inhibitors of apoptosis protein, ингибиторы апоптоза), которые связываются с различными каспазами с образованием неактивных комплексов и блокируют апоптоз. В растворе сурвивин может существовать в гомодимерной форме,

образуя уникальную структуру в форме галстука-бабочки [3]. При этом протяженные альфа-спиральные С-концы мономеров остаются свободными и открыты для взаимодействия с другими белками. Показано, что димерная и мономерная формы сурвивина характеризуются разным антиапоптотическим эффектом [4]. Сурвивин экспрессируется во время роста и пролиферации клеток [5, 6]. Белок кодируется геном BIRC5, расположенным в длинном плече 17-й хромосомы, и состоит из трех интронов и четырех экзонов [1]. Альтернативный сплайсинг обеспечивает формирование четырех различных изоформ белка [7]. Минимум экспрессии наблюдается в пресинтетической фазе клеточного цикла, максимум – на этапе митоза [8]. В интерфазе сурвивин локализуется в цитоплазме и ядре клетки. Несмотря на небольшие размеры молекулы, позволяющие ему диффундировать через ядерную мембрану, до настоящего времени



достоверных данных, описывающих перенос протеина из цитоплазмы, не получено [9]. В то же время перенос его из ядра в цитоплазму показан при исследовании взаимодействий с HSP90 [10]. В трансформированных клетках сурвивин обнаруживается в митохондриальном матриксе [11]. Этот пул молекул способен транспортироваться в цитоплазму под воздействием проапоптотических сигналов. Такой сурвивин обладает повышенной антиапоптотической активностью (причина пока неизвестна) [12]. В процессе пролиферации сурвивин подвергается модификациям, которые координируют его в центромерных участках хромосом в мета- и анафаза митоза [13]. Белок обнаружен на поверхности экзосом, которые секретируются раковыми клетками на фоне проводимой химиотерапии.

В ходе эксперимента, проведенного в трансформированной культуре клеток, показано, что переданный таким способом сурвивин способен проявить антиапоптотический эффект в соседних клетках, что также подтверждает его роль в межклеточной коммуникации [14].

Внутриклеточная роль белка сурвивина

Основной функцией сурвивина считается блокирование процессов апоптоза, за что отвечает цитоплазматический пул белка. Показано, что сурвивин ингибирует Вах- и Fas-зависимые сигнальные пути индукции апоптоза. При детальном изучении установлено, что белок непосредственно связывается с каспазами 3 или 7, вызывая супрессию митохондриальной и каспаз-независимой клеточной гибели [15].

Показана роль сурвивина в препятствии гибели клеток вследствие аутофагии. В норме данный механизм позволяет убрать из клетки дефектные органеллы и макромолекулы. Тем не менее в экстремальных условиях при истощении внутриклеточных запасов питательных веществ аутофагия позволяет клет-

ке кратковременно выживать за счет переваривания нормальных компарментов. Естественно, подобные процессы приводят к гибели клетки. Стимулирование экспрессии сурвивина подавляет аутофагию в клетках [16], тогда как его лекарственное подавление, наоборот, увеличивает ее [17].

Данный белок играет важную роль в клеточном делении. На начальных этапах митоза он обеспечивает адекватную ориентацию хромосом и соединение их центромер с микротрубочками веретена деления [18]. Впоследствии сурвивин обеспечивает цитокинез, пока не запустится молекулярный механизм действия актомиозина. Экспериментально подтверждено, что мутации гена сурвивина приводят к дефектам прометафазы, нарушению цитокинеза, митотической катастрофе и усилению апоптоза [19]. Кроме того, нокаут гена летален для зародыша [20].

Обнаружение сурвивина в митохондриях трансформированных клеток является онкоассоциированным феноменом, причины и перспективы которого еще предстоит выяснить. Имеющиеся данные позволяют говорить об участии белка в динамике и матриксном метаболизме митохондрий [21].

Спектр молекул, с которыми взаимодействует сурвивин, достаточно широк, что подтверждает его участие в процессах миграции и адгезии клеток. Перемещение митохондрий в активно мигрирующие области обеспечивает эти процессы энергией аденозинтрифосфата [11, 22].

Сурвивин также имеет проангиогенное значение, поскольку является одним из предшествующих этапов в сигнальном пути фактора роста эндотелия сосудов. Кроме того, ингибирование апоптоза может способствовать ремоделированию сосудов опухоли [23].

Отсутствие сурвивина в эмбриональных стволовых клетках снижает экспрессию ключевых факторов транскрипции, связанных с плюрипотентностью. Как

следствие – предотвращение анеуплоидий и образование микроядер в плюрипотентных стволовых клетках [24]. Высокая экспрессия белка в клетках-предшественниках эпителия кишечника значительно ускоряет их развитие, тем самым поддерживая гомеостаз организма [25].

Сурвивин конститутивно экспрессируется в раковых стволовых клетках за счет передачи сигналов через путь тирозин-активированной протеинкиназы (МАРК), фактора транскрипции Sp1 (белок специфичности 1) и с-Мус [26]. Усиление экспрессии белка также связано с дометаастическим состоянием стволовых клеток рака молочной железы. Обнаружено, что его проявление обусловлено пролиферацией клеток, а также предшествует эпителиально-мезенхимальному переходу, инвазии и метастазированию через задействование сигнального пути WNT/бета-катенин [27].

Диагностический потенциал белка сурвивина

До недавнего времени высказывалось предположение, что в нормальных клетках взрослого организма экспрессия сурвивина отсутствует. В 2014 г. была показана экспрессия белка Т-клетками, гемопоэтическими клетками-предшественниками, сосудистыми эндотелиальными клетками, а также эритроидными и полиморфноядерными клетками [28]. На патологическую роль белка указывает значительно повышенный уровень экспрессии. Изучение экспрессии маркера иммуногистохимическими методами выявило гиперэкспрессию сурвивина у 2/3 больных остеосаркомой [29] и запущенной нейроblastомой [30], половины пациентов с колоректальным раком [31] и лимфомами [2], трети больных раком желудка [32].

Кроме того, повышенная экспрессия белка обнаруживается при доброкачественных и предопухолевых заболеваниях, в том числе полипах толстой кишки, аденоме молочной железы и болезни Боуэ-

на [33]. Накопленные сведения позволяют предположить, что экспрессия сурвивина наблюдается при различных неопластических процессах, причем его уровень напрямую зависит от локализации, стадии и степени гистологической дифференцировки опухоли.

Принимая во внимание межмолекулярные взаимодействия сурвивина, можно отследить его участие во многих внутриклеточных процессах и сигнальных путях, регулирующих инвазию, ангиогенез и пролиферацию опухолевых клеток. В ходе скрининговых исследований выявлена экспрессия белка в эндодимах [34], ганглиомах [35], питуитарных опухолях [36] и лимфомах [37].

Анализ данных продемонстрировал прямую корреляцию уровня экспрессии с прогрессированием заболевания и выживаемостью больных [38]. Апоптотический индекс при bcl-2-положительных и отрицательных опухолях на фоне роста экспрессии белка сурвивина снижается, что ухудшает выживаемость больных колоректальным раком [31]. Кроме того, соотношение экспрессии в ядре и цитоплазме зависит от степени гистологической злокачественности опухоли [39].

В многоцентровом международном валидационном исследовании добавление сурвивина к молекулярной панели значительно улучшило точность прогнозирования рецидива заболевания и опухолевый специфического выживания больных раком мочевого пузыря [40].

Терапевтический потенциал белка сурвивина

Основная тенденция современной онкологии – разработка новых методов молекулярной терапии злокачественных новообразований. Ключевым фактором в формировании опухолей является нарушение процессов, связанных с апоптозом. Препараты, направленные на активацию апоптоза, способны обеспечить возможность селективного уничтожения раковых клеток. Однако для каждого типа опухолей характерны индивидуальные нарушения

апоптоза. Создание препаратов, направленных на белки, участвующие в ряде важных клеточных процессов, может стать рычагом воздействия на такие опухоли. В данном аспекте сурвивин считается весьма перспективной мишенью для создания таких универсальных препаратов [41, 42]. Сеть взаимодействий сурвивина в трансформированных и неповрежденных клетках имеет существенные различия. Значит, возможно избирательное влияние на опухоль-специфические взаимодействия, приводящее к катастрофическому эффекту для раковых клеток. Перспективность сурвивина как потенциальной универсальной терапевтической мишени обусловлена рядом обстоятельств [43]. Так, выведение из строя сурвивина поставит под угрозу сразу несколько сигнальных сетей, необходимых для поддержания опухоли. Сурвивин может быть уникальной мишенью для молекулярных антагонистов, противораковой вакцины и генной терапии. Сурвивин важен для образования и прогрессирования опухоли, особенно ангиогенеза. Показано, что ингибиторы сурвивина действуют как на трансформированную популяцию, так и на эндотелиальные клетки опухоли. Наконец, несмотря на то что экспрессия сурвивина показана в стимулированных цитокинами гематопоетических предшественниках и в активированных Т-клетках, нацеливание на этот путь не влияет на нормальные клетки или ткани, что указывает на благоприятный профиль токсичности терапевтических средств на основе сурвивина.

В настоящее время известно, что ингибирование активности сурвивина вызывает спонтанный апоптоз опухолевых клеток и увеличивает эффективность традиционных методов лечения рака. Разработано несколько успешных стратегий анти-сурвивин-терапии, находящихся на разных этапах испытаний.

Сурвивин-направленная иммунотерапия прошла несколько испытаний фазы I с введением

сурвивин-пептидов или сурвивин-направленных аутологических цитотоксических Т-лимфоцитов (СТ1), генерированных *ex vivo* [44, 45]. Вакцинация на основе сурвивина оказалась безопасной, лишенной побочных эффектов и связанной с антиген-специфическими иммунологическими ответами [44, 46]. На ингибирование сурвивина *in vivo* направлен специфически взаимодействующий пептид, распознающий сурвивин и вызывающий деградацию лигандного комплекса сурвивина [47]. Кроме того, направленное ингибирование сурвивина может быть достигнуто с помощью устройств доставки лекарственных средств на основе наночастиц в сочетании с биосовместимыми терапевтическими средствами [48]. Другие исследуемые стратегии нацелены на подавление экспрессии его гена: они включают разработку антисмысловых олигонуклеотидов, siRNA [49], рибозимов, разрушающих мРНК сурвивина [50]. Определенные успехи достигнуты при использовании пептида шапердина, соответствующего участку сурвивина, по которому он связывается с шапероном Hsp90 (от 79 до 90 а.о.). Этот пептид, блокируя взаимодействие сурвивина с шапероном, приводит к гибели опухолевых клеток [51]. Кроме того, определенный интерес представляют исследования по созданию специфических пептидов, блокирующих сурвивин по BIR-домену и участкам его димеризации [52, 53].

Вероятно, оптимальным при лечении рака будет использование анти-сурвивин-терапии в сочетании с традиционными методами лечения различных видов злокачественных новообразований [54].

Прогностический потенциал белка сурвивина

Исследование мутационного профиля гена сурвивина (BIRC5) позволило определить несколько однонуклеотидных полиморфизмов, которые можно отнести к онкоассоциированным мутациям. Это позволяет определить гене-



тический риск предрасположенности ткани к злокачественному перерождению [55–57]. Неблагоприятный прогноз при повышении уровня экспрессии белка сурвивина продемонстрирован как при немелкоклеточном раке легкого [58], так и при злокачественных новообразованиях системы крови [59]. Показано также, что увеличение содержания белка в цитоплазме связано с худшим прогнозом. В то же время высокие общие уровни как ядерной, так и цитоплазматической фракции сурвивина являются независимыми предикторами лучшего ответа на лучевую терапию при диффузных астроцитарных опухолях [60]. Снижение экспрессии сурвивина при проведении химиолучевой терапии колоректального рака коррелирует с увеличением доли клеток в апоптозе. Кроме того, вы-

сокая экспрессия белка ассоциируется с большим количеством рецидивов [61] и пятикратным увеличением вероятности развития метастазов после лечения [62]. Прогностическая значимость экспрессии сурвивина наиболее ярко может быть продемонстрирована в ретроспективных исследованиях. Так, метаанализ 14 крупных исследований на выборке из 2165 больных раком мочевого пузыря показал значимую взаимосвязь уровня экспрессии сурвивина со временем наступления рецидива, опухолеспецифической и общей выживаемостью [63]. Установлено, что при раке мочевого пузыря повышенная экспрессия белка коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Метаанализ 16 исследований на выборке из 1260 пациентов с глиомами выявил худшие показатели общей и безрецидив-

ной выживаемости, а также выживаемости без прогрессирования у больных с высоким уровнем экспрессии сурвивина [64].

Заключение

Открытый в 1997 г. сурвивин продемонстрировал уникальные возможности для фундаментальных и трансляционных исследований. На сегодняшний день существует несколько стратегий терапии, направленных на разрушение взаимосвязей сурвивина, нашедших принципиальное подтверждение. Ряд стратегий прошли первые фазы клинических испытаний. Для расширения знаний о роли регуляторов в генезе, диагностике и лечении опухолей необходимы дальнейшие исследования, посвященные выявлению мишеней сурвивина и определению их биологических функций. ☺

Литература

1. Кочан Е.А. Молекулярно-генетические основы канцерогенеза // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. № 3. С. 32–36.
2. Ambrosini G., Adida C., Altieri D.C. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma // Nat. Med. 1997. Vol. 3. № 8. P. 917–921.
3. Chantalat L., Skoufias D.A., Kleman J.-Ph. et al. Crystal structure of human survivin reveals a bow tie-shaped dimer with two unusual a-helical extensions // Mol. Cell. 2000. Vol. 6. № 1. P. 183–189.
4. Pavlyukov M.S., Antipova N.V., Balashova M.V. et al. Survivin monomer plays an essential role in apoptosis regulation // J. Biol. Chem. 2005. Vol. 286. № 26. P. 23296–23307.
5. Li F., Ambrosini G., Chu E.Y. et al. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin // Nature. 1998. Vol. 396. № 6711. P. 580–584.
6. Uren A.G., Wong L., Pakusch M. et al. Survivin and the inner centromere protein INCENP show similar cell-cycle localization and gene knockout phenotype // Curr. Biol. 2000. Vol. 10. № 21. P. 1319–1328.
7. Caldas H., Jiang Y., Holloway M.P. et al. Survivin splice variants regulate the balance between proliferation and cell death // Oncogene. 2005. Vol. 24. № 12. P. 1994–2007.
8. Li F., Altieri D.C. Transcriptional analysis of human survivin gene expression // Biochem. J. 1999. Vol. 344. Pt. 2. P. 305–311.
9. Connell C.M., Colnaghi R., Wheatley S.P. Nuclear survivin has reduced stability and is not cytoprotective // J. Biol. Chem. 2008. Vol. 283. № 6. P. 3289–3296.
10. Stauber R.H., Rabenhorst U., Reikik A. et al. Nucleocytoplasmic shuttling and the biological activity of mouse surviving are regulated by an active nuclear export signal // Traffic. 2006. Vol. 7. № 11. P. 1461–1472.
11. Rivadeneira D.B., Caino M.C., Seo J.H. et al. Survivin promotes oxidative phosphorylation, subcellular mitochondrial repositioning, and tumor cell invasion // Sci. Signal. 2015. Vol. 8. № 389. P. ra80.
12. Dohi T., Beltrami E., Wall N.R. et al. Mitochondrial survivin inhibits apoptosis and promotes tumorigenesis // J. Clin. Invest. 2004. Vol. 114. № 8. P. 1117–1127.
13. Wheatley S.P., Altieri D.C. Survivin at a glance // J. Cell Sci. 2019. Vol. 132. № 7. P. jcs223826.
14. Khan S., Jutzy J.M.S., Aspe J.R. et al. Survivin is released from cancer cells via exosomes // Apoptosis. 2011. Vol. 16. № 1. P. 1–12.
15. Tamm I., Wang Y., Sausville E. et al. IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD95), Bax, caspases, and anticancer drugs // Cancer Res. 1998. Vol. 58. № 23. P. 5315–5320.
16. Roca H., Varsos Z., Pienta K.J. CCL2 protects prostate cancer PC3 cells from autophagic death via PI3K/AKT-dependent survivin up-regulation // J. Biol. Chem. 2008. Vol. 283. № 36. P. 25057–25073.

17. Wang Q., Chen Z., Diao X., Huang S. Induction of autophagy dependent apoptosis by the survivin suppressant YM155 in prostate cancer cells // *Cancer Lett.* 2011. Vol. 302. № 1. P. 29–36.
18. Carvalho A., Carmena M., Sambade C. et al. Survivin is required for stable checkpoint activation in response to loss of spindle tension in HeLa cells // *J. Cell Sci.* 2003. Vol. 116. Pt. 14. P. 2987–2998.
19. Yue Z., Carvalho A., Xu Z. et al. Deconstructing survivin: comprehensive genetic analysis of survivin function by conditional knockout in a vertebrate cell line // *J. Cell Biol.* 2008. Vol. 183. № 2. P. 279–296.
20. Uren A.G., Wong L., Pakusch M. et al. Survivin and the inner centromere protein INCENP show similar cell-cycle localization and gene knockout phenotype // *Curr. Biol.* 2000. Vol. 10. № 21. P. 1319–1328.
21. Hagenbuchner J., Kuznetsov A.V., Obexer P., Ausserlechner M.J. BIRC5/Survivin enhances aerobic glycolysis and drug resistance by altered regulation of the mitochondrial fusion/fission machinery // *Oncogene.* 2012. Vol. 32. P. 4748–4757.
22. Dunajová L., Cash E., Markus R. et al. The N-terminus of survivin is a mitochondrial-targeting sequence and Src regulator // *J. Cell Sci.* 2016. Vol. 129. № 14. P. 2707–2712.
23. Daly C., Wong V., Burova E. et al. Angiopoietin-1 modulates endothelial cell function and gene expression via the transcription factor FKHR (FOXO1) // *Genes Dev.* 2004. Vol. 18. № 9. P. 1060–1071.
24. Sartore R.C., Campos P.B., Trujillo C.A. et al. Retinoic acid-treated pluripotent stem cells undergoing neurogenesis present increased aneuploidy and micronuclei formation // *PLoS ONE.* 2011. Vol. 6. № 6. P. e20667.
25. Martini E., Schneider E., Neufert C. et al. Survivin is a guardian of the intestinal stem cell niche and its expression is regulated by TGF- β // *Cell Cycle.* 2016. Vol. 15. № 21. P. 2875–2881.
26. Zhang Y., Chen H.X., Zhou S.Y. et al. Sp1 and c-Myc modulate drug resistance of leukemia stem cells by regulating survivin expression through the ERK-MSK MAPK signaling pathway // *Mol. Cancer.* 2015. Vol. 14. ID 56.
27. Siddharth S., Das S., Nayak A., Kundu C.N. SURVIVIN as a marker for quiescent-breast cancer stem cells – an intermediate, adherent, pre-requisite phase of breast cancer metastasis // *Clin. Exp. Metastasis.* 2016. Vol. 33. № 7. P. 661–675.
28. Mobahat M., Narendran A., Riabowol K. Survivin as a preferential target for cancer therapy // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 15. № 2. P. 2494–2516.
29. Babaei E., Mowla S.J., Shariat Torbaghan S., Emadi Baygi M. Detection of surviving gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue of human osteosarcoma: its potential usefulness in diagnosis and prognosis of bone tumors // *IBJ.* 2006. Vol. 10. № 1. P. 39–45.
30. Adida C., Berrebi D., Peuchmaur M. et al. Anti-apoptosis gene, survivin, and prognosis of neuroblastoma // *Lancet.* 1998. Vol. 351. № 9106. P. 882–883.
31. Kawasaki H., Altieri D.C., Lu C.D. et al. Inhibition of apoptosis by surviving predicts shorter survival rates in colorectal cancer // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58. № 22. P. 5071–5074.
32. Lu C.D., Altieri D.C., Tanigawa N. Expression of a novel antiapoptosis gene, survivin, correlated with tumor cell apoptosis and p53 accumulation in gastric carcinomas // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58. № 9. P. 1808–1812.
33. Altieri D.C. Validating survivin as a cancer therapeutic target // *Nat. Rev. Cancer.* 2003. Vol. 3. № 1. P. 46–54.
34. Yeung J.T., Hamilton R.L., Okada H. et al. Increased expression of tumor-associated antigens in pediatric and adult ependymomas: implication for vaccine therapy // *J. Neurooncol.* 2013. Vol. 111. № 2. P. 103–111.
35. Rousseau A., Kujas M., Bergemer-Fouquet A.M. et al. Survivin expression in ganglioglioma // *J. Neurooncol.* 2006. Vol. 77. № 2. P. 153–159.
36. Yeung J.T., Hamilton R.L., Okada H. et al. Increased expression of tumor-associated antigens in pediatric and adult ependymomas: implication for vaccine therapy // *J. Neurooncol.* 2013. Vol. 111. № 2. P. 103–111.
37. Karabatsou K., Pal P., Dodd S. et al. Expression of survivin, platelet-derived growth factor A (PDGF-A) and PDGF receptor alpha in primary central nervous system lymphoma // *J. Neurooncol.* 2006. Vol. 79. № 2. P. 171–179.
38. Saito T., Arifin M.T., Hama S. et al. Survivin subcellular localization in high-grade astrocytomas: simultaneous expression in both nucleus and cytoplasm is negative prognostic marker // *J. Neurooncol.* 2007. Vol. 82. № 2. P. 193–198.
39. Pan Y., Hu W.H., Xie D. et al. Nuclear and cytoplasmic expressions of survivin in glioma and their prognostic value // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2007. Vol. 87. № 5. P. 325–329.
40. Shariat S.F., Chade D.C., Karakiewicz P.I. et al. Combination of multiple molecular markers can improve prognostication in patients with locally advanced and lymph node positive bladder cancer // *J. Urol.* 2010. Vol. 183. № 1. P. 68–75.
41. Mita A.C., Mita M.M., Nawrocki S.T., Giles F.J. Survivin: key regulator of mitosis and apoptosis and novel target for cancer therapeutics // *Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 14. № 16. P. 5000–5005.
42. Altieri D. Targeted therapy by disabling crossroad signaling networks: the survivin paradigm // *Mol. Cancer Ther.* 2006. Vol. 5. № 3. P. 609–615.
43. Jaiswal P.K., Goel A., Mittal R.D. Survivin: a molecular biomarker in cancer // *Indian J. Med. Res.* 2015. Vol. 141. № 4. P. 389–397.
44. Hirschowitz E.A., Foody T., Kryscio R. et al. Autologous dendritic cell vaccines for non-small cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 14. P. 2808–2815.
45. Tsuruma T., Hata F., Torigoe T. et al. Phase I clinical study of antiapoptosis protein, surviving-derived peptide vaccine therapy for patients with advanced or recurrent colorectal cancer // *J. Transl. Med.* 2004. Vol. 2. № 1. P. 19.

46. Otto K., Andersen M.H., Eggert A. *et al.* Lack of toxicity of therapy-induced T cell responses against the universal tumour antigen survivin // *Vaccine*. 2005. Vol. 23. № 7. P. 884–889.
47. Groner B., Weiss A. Targeting survivin in cancer: novel drug development approaches // *BioDrugs*. 2014. Vol. 28. № 1. P. 27–39.
48. Kanwar J.R., Kamalapuram S.K., Kanwar R.K. Survivin signaling in clinical oncology: a multifaceted dragon // *Med. Res. Rev.* 2013. Vol. 33. № 4. P. 765–789.
49. Khan Z., Tiwari R.P., Khan N. *et al.* Induction of apoptosis and sensitization of head and neck squamous carcinoma cells to cisplatin by targeting survivin gene expression // *Curr. Gene Ther.* 2012. Vol. 12. № 6. P. 444–453.
50. Pennati M., Binda M., De Cesare M. *et al.* Ribozyme-mediated down-regulation of survivin expression sensitizes human melanoma cells to topotecan in vitro and in vivo // *Carcinogenesis*. 2004. Vol. 25. № 7. P. 1129–1136.
51. Plescia J., Salz W., Xia F. *et al.* Rational design of shepherdin, a novel anticancer agent // *Cancer Cell*. 2005. Vol. 7. № 5. P. 457–468.
52. Obiol-Pardo C., Granadino-Roldán J.M., Rubio-Martinez J. Protein-protein recognition as a first step towards the inhibition of XIAP and survivin anti-apoptotic proteins // *J. Mol. Recognit.* 2008. Vol. 21. № 3. P. 190–204.
53. Wendt M.D., Sun C., Kunzer A. *et al.* Discovery of a novel small molecule binding site of human survivin // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007. Vol. 17. № 11. P. 3122–3129.
54. Ryan B.M., O'Donovan N., Duffy M.J. Survivin: a new target for anti-cancer therapy // *Cancer Treat. Rev.* 2009. Vol. 35. № 7. P. 553–562.
55. Zhu Y., Li Y., Zhu S. *et al.* Association of survivin polymorphisms with tumor susceptibility: a meta-analysis // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8. № 9. P. e74778.
56. Xu L., Zhou X., Xu L., Yin R. Survivin rs9904341 (G>C) polymorphism contributes to cancer risk: an updated meta-analysis of 26 studies // *Tumour Biol.* 2014. Vol. 35. № 2. P. 1661–1669.
57. Moazeni-Roodi A., Ghavami S., Hashemi M. Survivin rs9904341 polymorphism significantly increased the risk of cancer: evidence from an updated meta-analysis of case-control studies // *Int. J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 24. № 4. P. 335–349.
58. Huang W., Mao Y., Zhan Y. *et al.* Prognostic implications of survivin and lung resistance protein in advanced non-small cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapy // *Oncol. Lett.* 2016. Vol. 11. № 1. P. 723–730.
59. Pluta A., Wierzbowska A., Cebula-Obrzut B. *et al.* Prognostic value of inhibitor of apoptosis protein family expression in patients with acute myeloid leukemia // *Leuk. Lymphom.* 2015. Vol. 56. № 9. P. 2529–2535.
60. Faccion R.S., Bernardo P.S., de Lopes G.P.F. *et al.* p53 expression and subcellular survivin localization improve the diagnosis and prognosis of patients with diffuse astrocytic tumors // *Cell Oncol. (Dordr.)*. 2018. Vol. 41. № 2. P. 141–157.
61. Rödel F., Hoffmann J., Distel L. *et al.* Survivin as a radioresistance factor, and prognostic and therapeutic target for radiotherapy in rectal cancer // *Cancer Res.* 2005. Vol. 65. № 11. P. 4881–4887.
62. Sprenger T., Rödel F., Beissbarth T. *et al.* Failure of down-regulation of survivin following neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer is associated with distant metastases and shortened survival // *Clin. Cancer Res.* 2011. Vol. 17. № 6. P. 1623–1631.
63. Jeon C., Kim M., Kwak C. *et al.* Prognostic role of survivin in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8. № 10. P. e76719.
64. Zhang S., Zhang C., Song Y. *et al.* Prognostic role of survivin in patients with glioma // *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97. № 17. P. e0571.

The Survivin Protein as Novel Anti-Cancer Diagnosis and Treatment Marker

Ye.V. Slepov, PhD¹, Ye.Ye. Bashmakova, PhD², N.S. Panamarev³, L.A. Frank, PhD^{2,3}, R.A. Zukov, PhD, Prof.^{1,4}

¹ A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

² Research Institute of Biophysics SB RAS

³ Siberian Federal University

⁴ V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Contact person: Yevgeny V. Slepov, slepov99@mail.ru

The review presents biological role of the survivin protein in the cell and its effect through the malignant neoplasms of various localizations cancerogenesis.

Modern data on the diagnostic, therapeutic and prognostic prospects of this protein make it possible to classify it like a key target in the development of new highly effective anti-cancer drugs.

Key words: survivin, apoptosis, cell cycle, malignant neoplasms