

Обзорная статья / Review article

УДК 616-006-091.818-085.277.3:547.656.6

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1852>



Противоопухолевая активность синтетических производных нафтохинона (обзор)

Е. Л. Головина✉, В. А. Серебрякова, О. Е. Ваизова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России). 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2

✉ **Контактное лицо:** Головина Евгения Леонидовна. **E-mail:** golovina.el@ssmu.ru

ORCID: Е. Л. Головина – <https://orcid.org/0000-0001-6132-9617>;

В. А. Серебрякова – <https://orcid.org/0000-0001-7078-4988>;

О. Е. Ваизова – <https://orcid.org/0000-0003-4083-976X>.

Статья поступила: 10.06.2024

Статья принята в печать: 13.02.2025

Статья опубликована: 14.02.2025

Резюме

Введение. Рак является основной причиной смертности во всем мире. Нафтохиноны – группа природных органических соединений с широким спектром активности, включающим кардио-, гепато-, нейропротективное действие, а также противомикробную, противовоспалительную и противоопухолевую активность. 1,4-нафтохинон легко поддается окислению, восстановлению, присоединяет нуклеофилы. Простые и хорошо разработанные методы химической модификации нафтохинонов делают их привлекательными для разработки новых соединений. Известно о противоопухолевом действии природных соединений нафтохинона – плюмбагина, шиконина, лапахола. Такие противоопухолевые антибиотики, как доксорубицин, даунорубицин, имеют в своей структуре 1,4-нафтохиноновый фрагмент.

Текст. Настоящий обзор посвящен анализу информации о механизмах противоопухолевого действия синтетических производных 1,4-нафтохинона. Обсуждаются возможные мишени их противоопухолевого действия.

Заключение. Анализ литературных данных показал, что синтетические соединения на основе молекулы 1,4-нафтохинона обладают противоопухолевым потенциалом. Механизм их противоопухолевого действия может быть связан с индукцией апоптоза через сигнальный путь митогенактивируемой протеинкиназы (МАРК) и путь сигнального преобразователя и активатора транскрипции 3 (STAT3), с ингибированием фосфатазы клеточного цикла (Cdc25), накоплением активных форм кислорода (АФК), угнетением ангиогенеза. Данные, полученные исследователями разных стран, подтверждают перспективность поиска новых соединений с противоопухолевой активностью среди синтетических производных 1,4-нафтохинона для разработки на их основе новых лекарственных средств.

Ключевые слова: 1,4-нафтохинон, противоопухолевое действие, апоптоз, ангиогенез

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям. Е. Л. Головина – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания. В. А. Серебрякова – проверка критически важного интеллектуального содержания, научное редактирование статьи. О. Е. Ваизова – утверждение окончательного варианта рукописи, ответственность за целостность содержания статьи, научное редактирование статьи.

Для цитирования: Головина Е. Л., Серебрякова В. А., Ваизова О. Е. Противоопухолевая активность синтетических производных нафтохинона. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(1):103–111. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1852>

Antitumor activity of synthetic naphthoquinone derivatives (review)

Eugenija L. Golovina✉, Valentina A. Serebryakova, Olga E. Vaizova

Siberian State Medical University, SSMU. 2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

✉ **Corresponding author:** Eugenija L. Golovina. **E-mail:** golovina.el@ssmu.ru

© Головина Е. Л., Серебрякова В. А., Ваизова О. Е., 2025

© Golovina E. L., Serebryakova V. A., Vaizova O. E., 2025

ORCID: Eugenija L. Golovina – <https://orcid.org/0000-0001-6132-9617>;
Valentina A. Serebryakova – <https://orcid.org/0000-0001-7078-4988>;
Olga E. Vaizova – <https://orcid.org/0000-0003-4083-976X>.

Received: 10.06.2024

Accepted: 13.02.2025

Published: 14.02.2025

Abstract

Introduction. Cancer is the leading cause of death worldwide. Naphthoquinones are a group of natural organic compounds with a wide range of activity, including cardio-, hepato-, neuroprotective effects, as well as antimicrobial, anti-inflammatory and antitumor activity. 1,4-naphthoquinone is easily oxidized, reduced, and may be easily attached with nucleophiles. Well-developed methods of chemical modification of naphthoquinones make them attractive for the development of new types substances. It is known about the antitumor effect of natural naphthoquinone compounds – plumbagin, shikonin, lapachol. Antitumor antibiotics such as doxorubicin and daunorubicin have a 1,4-naphthoquinone fragment in their structure.

Text. This review is devoted to the analysis of information on the mechanisms of antitumor action of synthetic derivatives of 1,4-naphthoquinone. Possible targets of their antitumor action are discussed.

Conclusion. An analysis of the literature data showed that synthetic compounds based on the 1,4-naphthoquinone molecule have antitumor activity. The mechanism of antitumor action may be associated with the induction of apoptosis through the signaling pathway of mitogen-activated protein kinase (MAPK) and the pathway of the signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), inhibition of cell division cycle phosphatase (Cdc25), accumulation of reactive oxygen species (ROS), inhibition of angiogenesis. The data obtained by researchers from different countries confirm the prospects of searching for new compounds with antitumor activity among synthetic derivatives of 1,4-naphthoquinone for the development of new medicines based on them.

Keywords: 1,4-naphthoquinone, antitumor effect, apoptosis, angiogenesis

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. The authors declare that their authorship meets international criteria. Eugenija L. Golovina – development of the concept and design of the study, analysis and interpretation of data, verification of critical intellectual content. Valentina A. Serebryakova – verification of critical intellectual content, scientific editing of the article. Olga E. Vaizova – approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of the content of the article, scientific editing of the article.

For citation: Golovina E. L., Serebryakova V. A., Vaizova O. E. Antitumor activity of synthetic naphthoquinone derivatives. *Drug development & registration*. 2025;14(1):103–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1852>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

4-ОНТ	4-гидрокситамоксифен.
5-ФУ	5-фторурацил.
АФК	активные формы кислорода.
МАРК	митогенактивируемая протеинкиназа.
МКК4	киназа митогенактивируемой протеинкиназы 4.
МКК7	киназа митогенактивируемой протеинкиназы 7.
ТНПМЖ	тройной негативный рак молочной железы.
ФНО	фактор некроза опухоли.
Cdc25	фосфатаза клеточного цикла.
ERK	киназа, регулируемая внеклеточными сигналами.
ИМ	иматиниба мезилат.
JNK	N-концевая киназа c-Jun.
STAT3	сигнальный преобразователь и активатор транскрипции 3.
VEGF-A	фактор роста эндотелия сосудов альфа.
ΔΨm	мембранный потенциал митохондрий

ВВЕДЕНИЕ

1,4-нафтохинон – природное органическое соединение, получаемое на основе нафталина [1]. Высокая реакционная способность нафтохинонов делает эту группу соединений привлекательной для разработки новых типов веществ с высокой биологической активностью. 1,4-нафтохинон легко поддается окислению, восстановлению, присоединяет нуклеофилы [2]. Для 1,4-нафтохинонов характерны кардиопротективные, противоишемические, гепато- и нейропротективные свойства, показана их роль в защите от нейродегенеративных заболеваний [3]. В литературе встречаются данные о противовоспалительной, противомикробной и противоопухолевой активности как природных, так и синтетических соединений [4–6]. Изучено противоопухолевое действие природных соединений нафтохинона – плюмбагина, шиконина, лапахола [7–9]. Противоопухолевые антибиотики доксорубин, даунорубин, имеющие в своей структуре 1,4-нафтохиноновый фрагмент, эф-

фективны в лечении саркомы костей и мягких тканей, лимфомы, острого лейкоза, некоторых солидных опухолей [10]. Некоторые производные нафтохинона могут быть использованы в качестве биохимических инструментов для неинвазивного обнаружения патологических участков в клетках и тканях при инфаркте миокарда и нейродегенеративных заболеваниях с использованием современных методов молекулярной визуализации [3].

По данным ВОЗ, опухолевые заболевания являются основной причиной смертности во всем мире. В 2020 году на их долю приходилось почти 10 миллионов смертей, или почти каждая шестая смерть¹. Традиционные методы терапии включают хирургическое вмешательство, лучевую и/или системную терапию (химиотерапия, гормональное лечение, таргетная биологическая терапия). В некоторых ситуациях хирургическое вмешательство невозможно, а химиотерапия имеет массу нежелательных последствий. Среди природных соединений 1,4-нафтохинона плюмбагин и шиконин использовались при разработке потенциальных противоопухолевых соединений [11–13]. Ряд исследований продемонстрировал, что различные структуры заместителей позволяют производным нафтохинона обладать разной биологической активностью [14, 15]. Таким образом, путем модификации молекулы 1,4-нафтохинона возможно получение соединений, проявляющих высокую цитотоксическую активность по отношению к опухолевым клеткам с минимальными побочными эффектами.

Возможные мишени противоопухолевой терапии и их участие в опухолевой прогрессии

Апоптоз – генетически запрограммированный способ гибели клеток, играющий важную роль в развитии организма и гомеостазе тканей. Большинство методов лечения опухолей индуцируют апоптоз и регулируют сигнальные пути для уничтожения клеток. Существуют два основных пути апоптоза: внешний и внутренний. Внешний путь связан с рецепторопосредованной инициацией апоптоза. Активация рецепторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО), расположенных на клеточной мембране, приводит к расщеплению прокаспаз с образованием активных каспаз [16, 17]. Каспазы занимают центральное место в механизме апоптоза, являясь одновременно инициаторами (каспазы-2, -8, -9 и -10, ответственные за начало апоптотического пути) и исполнителями (каспазы-3, -6 и -7, ответственные за определенное расщепление клеточных компонентов) клеточной гибели [18]. Каспаза-3 существует в виде неактивного фермента, который подвергается протеолитическо-

му расщеплению в консервативных аспарагиновых остатках с образованием больших и малых субъединиц, которые димеризуются в активный фермент [19]. Долгое время считалось, что каспаза-7 функционально дублирует каспазу-3, но подробные биохимические исследования показали, что она также выполняет отдельные, недублирующие роли в апоптозе и воспалении. Эти исследования демонстрируют, что каспазы-3 и -7 проявляют различную активность по отношению к белковым субстратам, при этом каспаза-7 является более селективной. Зрелые каспазы-3 и -7 расщепляют большой набор субстратов, что в конечном итоге приводит к характерным морфологическим признакам апоптоза, таким как ядерная конденсация и фрагментация геномной ДНК [20].

Внутренний путь апоптоза опосредован внутриклеточными сигналами, которые сходятся на митохондриальном уровне [21]. Митохондрии играют важную роль в передаче сигналов, вызывающих гибель клеток, которая регулируется проапоптотическими белками Вах и антиапоптотическими белками Bcl-2 [17]. Проапоптотические белки, такие как Вах и Bak, при активации образуют поры во внешней митохондриальной мембране. Апоптогенные факторы (например, цитохром с) могут высвобождаться через эту мембрану в цитозоль, что приводит к активации каскада каспаз и к клеточной гибели. Антиапоптотические белки – Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, Bcl-w и Bfl-1/A1 – ингибируют внутренний путь апоптоза, прямо или косвенно противодействуя активности Bak/Bax [22, 23].

Митогенактивируемая протеинкиназа (МАРК) – критический сигнальный фермент, играющий роль в выживании, распространении и устойчивости опухолевых клеток к лекарственной терапии. Семейство МАРК, которое включает киназу, регулируемую внеклеточными сигналами (ERK), p38, МАРК и N-концевую киназу c-Jun (JNK), играет важную роль в пролиферации клеток, регуляции клеточного цикла, дифференцировке, выживании и апоптозе [24]. ERK в основном связаны с пролиферацией и дифференцировкой, в то время как киназы JNK и p38 регулируют реакцию на клеточные стрессы. Передача сигналов JNK влияет на метастазирование и злокачественную трансформацию клеток [25]. Протеинкиназы JNK активируются путем двойного фосфорилирования треонина и тирозина с помощью киназ митогенактивируемых протеинкиназ 4 и 7 (МКК4 и МКК7). МКК7 активируется в первую очередь цитокинами (например, ФНО), а МКК4 – в ответ на стрессовые стимулы [26]. Таким образом, разработка специфических ингибиторов МКК7 может представлять собой новую терапевтическую стратегию лечения различных патологий, при этом физиологическая роль JNK, регулируемая МКК4, будет сохранена [27].

Фосфатазы Cdc25 (Cdc25A, Cdc25B и Cdc25C у человека), которые отвечают за дефосфорилирование специфических остатков тирозина/треонина на цик-

¹ Пак. Всемирная организация здравоохранения. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Ссылка активна на 10.06.2024.

линзависимых киназах, действуют как важные регуляторы контроля клеточного цикла во время нормального деления эукариотических клеток. Поскольку сверхэкспрессия Cdc25A и Cdc25B выявляется у многих видов опухолей и часто коррелирует с плохим клиническим исходом, ингибирование этих ферментов рассматривается как возможная противоопухолевая стратегия [28]. Так, сверхэкспрессия Cdc25A и Cdc25B выявлена при неходжкинской лимфоме, раке пищевода, желудка, легких, щитовидной железы, а также раке головы и шеи [29].

Сигнальный преобразователь и активатор транскрипции 3 (STAT3) регулирует рост опухолевых клеток и их устойчивость к апоптозу и был исследован в качестве лекарственной мишени для терапии рака [30]. STAT3 участвует в регуляции пролиферации, апоптоза, метастазирования, ангиогенеза, устойчивости к лекарствам, также выявлены его новые функции, такие как эпигенетическая регуляция, иммунный надзор, воспаление опухоли [31].

Одним из отличительных и почти универсальных признаков роста опухоли является гипоксия. Некоторые исследования показывают, что истощение кислорода стимулирует митохондрии опухолевых клеток к выработке активных форм кислорода (АФК) с последующей активацией сигнальных путей, способствующих выживанию клеток и росту опухоли [32]. То есть клетки опухоли используют сигналы АФК для управления пролиферацией и другими событиями, необходимыми для прогрессирования опухоли. Это приводит к состоянию повышенного базального окислительного стресса. В то же время именно это делает клетки опухоли уязвимыми к действию химиотерапевтических агентов, которые еще больше усиливают генерацию АФК или ослабляют антиоксидантную защиту клетки. Таким образом, опухолевые клетки могут погибать при участии тех же систем, которые им необходимы [33]. Интересно, что митохондрии являются как источником, так и мишенью АФК. Высвобождение цитохрома c из митохондрий, которое запускает активацию каспаз, в значительной степени опосредовано прямым или косвенным действием АФК [34]. Таким образом, селективное накопление АФК клетками опухоли может являться многообещающей стратегией терапии рака.

Исследования противоопухолевой активности синтетических производных на основе молекулы 1,4-нафтохинона

В попытке разработать соединения со сниженными побочными и оптимизированными противоопухолевыми эффектами были синтезированы два новых типа производных 1,4-нафтохинона, а именно 2,3-дигидро-2,3-эпокси-2-пропилсульфонил-5,8-диметокси-1,4-нафтохинон (EPDMNQ) и 2,3-дигидро-2,3-эпокси-2-нонилсульфонил-5,8-диметокси-1,4-нафтохинон

(ENDMNQ) [35]. Исследование противоопухолевой активности соединений проводилось на клеточных линиях гепатоцеллюлярной карциномы человека Hep3B и Huh7 и гепатобластомы человека HepG2, а также на неопухолевых линиях клеток человека – фибробластов легких IMR-90, печени L-02 и эпителия желудка GES-1. Цитотоксическое действие исследуемых соединений сравнивали с эффектами 5-фторурацила (5-ФУ). EPDMNQ и ENDMNQ ингибировали пролиферацию клеток Hep3B, HepG2 и Huh7 дозозависимым образом. Цитотоксический эффект EPDMNQ и ENDMNQ на клетки рака печени был значительно выше по сравнению с 5-ФУ. При этом исследуемые соединения проявляли более низкую цитотоксичность по сравнению с обработкой 5-ФУ в клеточных линиях здоровых тканей. Процент апоптотических клеток после 24 часов обработки EPDMNQ и ENDMNQ составил 59,0 и 47,4 % соответственно. Наиболее чувствительными к обработке EPDMNQ и ENDMNQ из трех линий опухолевых клеток оказались клетки Hep3B. Обработка клеток Hep3B соединениями EPDMNQ и ENDMNQ значительно повышала уровни Вах, каспазы-3 и снижала уровни белка Bcl-2. Апоптоз, индуцированный EPDMNQ и ENDMNQ, сопровождался накоплением АФК [35].

В исследовании Н. Wang и соавт. [36] изучались 2 производных 1,4-нафтохинона с высокой липофильностью, названные 2-(бутан-1-сульфинил)-1,4-нафтохинон (BQ) и 2-(октан-1-сульфинил)-1,4-нафтохинон (OQ), и была показана их противоопухолевая активность в зависимости от длины углеродной цепи. Исследование проводилось на восьми клеточных линиях рака желудка (AGS, MKN-45, NCI-N87, SUN-5, KATO-3, YCC-1, YCC-6, YCC-16 и SNU-5). В качестве контроля использовались неопухолевые клеточные линии GES-1, L-02, IMR-90. Цитотоксичность измеряли с использованием МТТ-анализа в сравнении с 5-ФУ или шиконином. Результаты показали, что BQ и OQ значительно снижали жизнеспособность клеток рака желудка человека дозозависимым образом, а проапоптотические эффекты были выше, чем в группах положительного контроля 5-ФУ и шиконина, при этом жизнеспособность неопухолевых клеточных линий человека пострадала минимально. Результаты проточной цитометрии и вестерн-блоттинга показали, что BQ и OQ индуцируют апоптоз клеток зависимым от времени образом. Популяция апоптотических клеток после обработки исследуемыми соединениями значительно увеличивалась, а также повышалась экспрессия проапоптотического белка Bad, каспазы-3 и снижалась – антиапоптотического белка Bcl-2. BQ и OQ заметно повышали фосфорилирование p38 и JNK и снижали фосфорилирование ERK и STAT3 в клетках линии AGS в зависимости от времени воздействия на клетки. Авторы делают вывод, что сигнальные пути MAPK и STAT3 играют важную роль в апоптозе, индуцированном BQ и OQ. Несмотря на

то, что оба соединения имеют одни и те же мишени, противоопухолевая активность BQ была выше, чем у OQ, в клетках линии AGS. Предположительно разница может быть вызвана двумя причинами. BQ обладает более низкой молекулярной массой и с большей вероятностью проникнет через клеточную мембрану и попадет в клетку. Во-вторых, OQ с более длинной углеродной цепью обладает хорошими пленкообразующими свойствами, поэтому его собственная эффекторная группа в меньшей степени подвергается связыванию с соответствующей молекулой-мишенью [36].

Одной из многообещающих стратегий улучшения и оптимизации свойств противоопухолевых средств можно считать комбинацию двух соединений в структуре молекулы. В исследовании [37] синтезировали и проанализировали гибридные молекулы, содержащие как 1,4-нафтохиноновое ядро, так и 2-хлорэтилтиогруппу (сернистый иприт), которая воздействует на ДНК за счет необратимого алкилирования остатков гуанина. Их противоопухолевая активность (отдельно и в сочетании с традиционными химиотерапевтическими средствами) изучалась на андрогеннезависимых клеточных линиях 22Rv1 рака простаты. Для сравнения были выбраны неопухолевые эпителиальные клетки простаты человека PNT2, а также человеческие фибробласты MRC-9. Из синтезированной библиотеки соединений два (под номерами **30** и **32**) проявили самую высокую активность и избирательность и были отобраны для дальнейших исследований. Значительная дозозависимая фрагментация ДНК была обнаружена в трех клеточных линиях после 48 часов инкубации с соединениями **30** и **32**. Проапоптотические эффекты обоих соединений были менее выражены в клетках MRC-9, что подчеркивает их более высокую активность в клетках опухолей. Соединения **30** и **32**, а также разобщитель митохондриального окислительного фосфорилирования карбонилцианид-м-хлорфенилгидразон провоцируют деполяризацию митохондриальной мембраны, что проявляется уменьшением мембранного потенциала митохондрий ($\Delta\Psi_m$). Одновременно наблюдалось снижение экспрессии Bcl-2, что также может способствовать потере $\Delta\Psi_m$. Повышение уровня АФК наблюдалось уже через 2 часа лечения в области наномолярных концентраций соединений. Одновременная обработка антиоксидантом N-ацетил-L-цистеином резко подавляла цитотоксические эффекты обоих соединений. Таким образом, высказано предположение, что механизмом противоопухолевой активности является классический каспазозависимый апоптоз, предположительно осуществляемый посредством индукции цитотоксических АФК, воздействия на митохондрии и повреждения ДНК [37].

В работе [38] сообщается о синтезе, структурной характеристике и биологической оценке новых производных фениламиносульфанил-1,4-нафтохинона.

Цитотоксическая активность синтезированных соединений оценивалась в отношении трех линий опухолевых клеток человека: A549 (карцинома легкого человека), HeLa (опухоль шейки матки) и MCF-7 (аденокарцинома протоков молочной железы). Три соединения – **5e** [3,5-дихлор-N-(4-((4-((1,4-диоксо-3-(фенилтио)-1,4-дигидронафталин-2-ил)амино)фенил)сульфонил)фенил)бензамид], **5f** [N-(4-((4-((1,4-диоксо-3-(фенилтио)-1,4-дигидронафталин-2-ил)амино)фенил)сульфонил)фенил)-3,5-динитробензамид] и **5p** [N-(4-((4-((1,4-диоксо-3-(фенилтио)-1,4-дигидронафталин-2-ил)амино)фенил)сульфонил)фенил)тиофен-2-карбоксамид] – проявили заметную цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеток и показали низкую токсичность в отношении нормальных клеток почек человека. Эффективность соединений сравнивали с действием доксорубина. Во всех трех линиях опухолевых клеток соединения при использовании в дозах 0,10 мкм (**5e**), 0,18 мкм (**5f**) и 0,04 мкм (**5p**) индуцировали апоптоз у 99, 98 и 99 % клеток соответственно. Обработка клеток данными соединениями в течение 48 часов приводила к повышению экспрессии мРНК каспазы-3 и каспазы-7. Таким образом, синтезированные производные индуцируют апоптоз в результате усиления экспрессии генов каспаз-3 и -7 [38].

Еще одно исследование посвящено снижению токсичности и повышению противоопухолевого потенциала производных 1,4-нафтохинона. Синтезировано новое производное 1,4-нафтохинона, 2-(нафталин-2-тио)-5,8-диметокси-1,4-нафтохинон (NTDMNQ), его проапоптотические эффекты исследованы в линии клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2, Hep3B и Huh7 в сравнении с 5-ФУ. NTDMNQ значительно ингибировал жизнеспособность клеток гепатоцеллюлярной карциномы и оказывал меньшее цитотоксическое воздействие на клетки линий L-02, IMR90. В дальнейшем исследование продолжалось на более чувствительной линии HepG2. В зависимости от времени воздействия (3, 6, 12 и 24 ч) уровень апоптоза клеток увеличился с 3,5 до 54,8 %. Кроме того, NTDMNQ снизил количество Bcl-2 и увеличил уровень каспазы-3. Эти результаты доказывают, что NTDMNQ может в значительной степени индуцировать апоптоз клеток HepG2 митохондриальным путем. NTDMNQ увеличивал фосфорилирование p38 и JNK и снижал фосфорилирование STAT3 в зависимости от времени инкубации. Эти результаты позволяют предположить, что MAPK и STAT3 опосредуют NTDMNQ-индуцированный апоптоз. Предварительная обработка клеток N-ацетилцистеином значительно ингибировала апоптоз, подавляла NTDMNQ-индуцированное фосфорилирование MAPK и STAT3 и ослабляла активацию каспазы-3. Таким образом, NTDMNQ индуцирует апоптоз через АФК-опосредованные сигнальные пути MAPK и STAT3 [39].

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) представляет собой высокоагрессивную форму рака молочной железы. При ТНРМЖ отсутствует экспрессия рецептора эстрогена α (ER α), рецептора прогестерона (PR) и рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2). Утрата этих терапевтических мишеней ограничивает возможности химиотерапии. В исследовании [40] рассматривается использование 2,3-дихлор-5,8-диметокси-1,4-нафтохинона (Z285) и 4-гидрокситамоксифена (4-ОНТ) по отдельности или в комбинации на клеточных линиях рака молочной железы MCF7 и TNBC. В одном из ранних исследований было показано, что подобное соединение на основе 1,4-нафтохинона вызывает ингибирование топоизомеразы I, что могло привести к апоптозу [41]. Тамоксифен и его активные метаболиты являются лигандами ER α , ER β , GPER1, эстрогенсвязанного рецептора β и эстрогенсвязанного рецептора γ [42]. Показано, что 4-ОНТ является агонистом ER β , ингибирующим пролиферацию, миграцию и инвазию клеток в клеточных линиях TNBC [43]. Результаты настоящей работы показали зависимость от дозы и времени снижения пролиферации клеточных линий рака молочной железы при обработке Z285, 4-ОНТ и их комбинацией. Однако механизмы, связанные с аддитивным эффектом, до конца не выяснены.

Целью исследования A. J. de Sousa Portilho и соавт. [44] было изучение противоопухолевого действия 5-гидрокси-2-(4-толилтио)нафталин-1,4-диона (CNN1) в клеточной линии лейкемии с множественной лекарственной устойчивостью. Использовали линии хронического миелолейкоза (K-562), устойчивые к винкристину (K-562-Lucena1), устойчивые к даунорубину (FEPs). Иматиниба мезилат (IM) использовали в качестве положительного контроля. Нафтохинон CNN1 проявлял цитотоксическую активность, запуская апоптоз в клеточных линиях K-562 и FEPs. Выявлено нарушение целостности клеточных мембран лейкозных клеток. CNN1 вызывал деполяризацию мембранного потенциала митохондрий в обеих линиях лейкозных клеток, и его эффект был более выраженным по сравнению с действием IM ($p < 0,001$). CNN1 индуцировал сверхэкспрессию H2AFX в клетках K-562 ($p < 0,01$) и FEPs ($p < 0,01$). Предполагается, что активация гена H2AFX играет важную роль в инициации гибели клеток в клеточных линиях лейкоза с множественной лекарственной устойчивостью через сигнальный путь повреждения ДНК. H2AFX кодирует белок, член семейства гистонов H2AX, необходимый для передачи сигналов белков репарации ДНК, главным образом в местах возможного повреждения хроматина, а также для активации белков контрольных точек, блокирующих клеточный цикл [45].

Объединение 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона с тимидином и его производными позволило получить новый класс гибридов тимидина как потенциальных

противоопухолевых средств. В работе [46] синтезированы семь гибридов 1,4-нафтохинона с производными тимидина. Цитотоксичность синтезированных соединений была проверена в отношении клеточных линий плоскоклеточного рака (SCC-9 и SCC-25), рака подчелюстной железы (A-253) и неопухолевой эпителиальной клеточной линии (Beas-2B). Так как апоптоз может быть вызван ингибированием антиапоптотических белков (в частности Bcl-2), исследование было дополнено анализом молекулярного докинга для выяснения реакции между гибридами и белком Bcl-2. В результате исследования выяснено, что 2-хлор-3-(3'-азидо-3'-дезокситимидин)-1,4-нафтохинон (соединение 5) проявляет наибольшую цитотоксичность в отношении линии плоскоклеточного рака (SCC-25). В концентрации 7 мкМ снижает количество жизнеспособных клеток примерно до 70 % и увеличивает количество апоптотических клеток примерно до 30 %. По результатам молекулярного докинга лиганд 5 создает водородные связи с активным центром белка Bcl-2, что может способствовать проявлению цитотоксичности [46].

Терапия, направленная на ингибирование ангиогенеза опухоли, является одной из разрабатываемых стратегий лечения солидных опухолей. Предложены ингибиторы ангиогенеза, нацеленные на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) для комбинированной терапии [47]. После проверки библиотеки синтетических соединений H. Murota и соавт. [48] обнаружили, что 6-тиофен-3-ил-2-метокси-1,4-нафтохинон (6-TMNQ) избирательно ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток. Для оценки ингибирования пролиферации использовали линию сосудистых эндотелиальных клеток мыши F-2 и неэндотелиальные фибробласты линии 3T3. 6-TMNQ ингибировал пролиферацию эндотелиальных клеток, стимулированную сывороткой, фактором роста эндотелия сосудов и основным фактором роста фибробластов, но не влиял на пролиферацию фибробластов. 6-TMNQ заметно подавлял как миграцию, так и образование трубочек эндотелиальных клеток. Пероральное применение 6-TMNQ заметно уменьшало размеры опухоли у мышей за счет ингибирования ангиогенеза. Авторы предполагают, что отсутствие влияния на пролиферацию фибробластов связано с влиянием 6-TMNQ на специфические для эндотелиальных клеток сигнальные пути [48].

О влиянии нового производного 1,4-нафтохинона PPE8 на ангиогенез также сообщается в исследовании M. J. Hsu и соавт. [49]. Эффекты соединения анализировались на линиях клеток меланомы B16F10, клеток рака молочной железы MDA-MB-231, первичных эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVEC) и клетках фибробластов крайней плоти человека Hs68. Показано, что PPE8 приводит к уменьшению VEGF-A-индуцированной пролиферации, мигра-

ции и инвазии, а также образования трубок в эндотелиальных клетках HUVEC.

В исследовании I. A. Schepetkin и соавт. [27] 33 производных нафтохинона, включая синтетические и природные соединения, были оценены на предмет их ингибирующей/связывающей активности в отношении Cdc25 A/B и MKK7. Для представления о возможном взаимодействии соединений при связывании провели исследования молекулярного докинга MKK7 и Cdc25B. Двадцать выбранных соединений оценивали на предмет их антипролиферативной активности *in vitro* против девяти линий опухолевых клеток человека и первичных мононуклеарных клеток человека с использованием сунитиниба в качестве положительного контроля. Анализ показал, что соединения обладают сродством к MKK7 и высокой ингибирующей активностью в отношении Cdc25 A/B. Показано, что природный нафтохинон плюмбагин обладает высокой ингибирующей активностью в отношении Cdc25A и B и что синтетические соединения **7** и **22e** имеют относительно высокую аффинность связывания с MKK7, но не с MKK4. Молекулярный докинг показал, что все производные нафтохинона, которые ингибировали Cdc25 A/B, фиксировались внутри сайта связывания фермента рядом с Cys473, что благоприятно для переноса электрона от атома серы цистеина к нафтохиноновому фрагменту. Не обнаружено корреляции между сродством связывания нафтохинона с MKK7 и цитотоксичностью соединения, но наблюдалась определенная зависимость между активностью соединений в отношении Cdc25 A/B и цитотоксической активностью против восьми из девяти протестированных линий опухолевых клеток. Авторы делают вывод, что молекулы **6** и **7** могут быть прототипами для создания аналогов с двойной ингибирующей активностью по отношению к MKK7/Cdc25 [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день в литературе представлено достаточное количество публикаций о механизмах реализации противоопухолевого действия производных 1,4-нафтохинона. Соединения на основе молекулы 1,4-нафтохинона проявляют активность против различных опухолевых клеток путем инициации их апоптоза как по внешнему, так и по внутреннему путям. Во многих исследованиях противоопухолевую активность 1,4-нафтохинонов связывают с накоплением АФК, что приводит к окислительному стрессу и последующей гибели опухолевых клеток. Изменение активности фосфатазы с двойной специфичностью Cdc25 и MKK7 в клеточных линиях опухолевых клеток может нарушать клеточный цикл и препятствовать метастазированию. Еще одним возможным механизмом действия производных 1,4-нафтохинона при опухолях может являться угнетение ангиогенеза. Многообразие механизмов действия и исследова-

ния на различных линиях опухолевых клеток в сочетании с низкой токсичностью в отношении нормальных клеток делает данную группу соединений привлекательной для дальнейшей разработки с целью поиска потенциальных противоопухолевых лекарственных кандидатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Thomson R.H., Naturally occurring quinones. 4th ed. London, New York: Blackie Academic & Professional; 1997. 746 p.
2. Shen X., Liang X., He C., Yin L., Xu F., Li H., Tang H., Lv C. Structural and pharmacological diversity of 1,4-naphthoquinone glycosides in recent 20 years. *Bioorganic Chemistry*. 2023;138:106643. DOI: 10.1016/j.bioorg.2023.106643.
3. Aminin D., Polonik S. 1,4-Naphthoquinones: Some Biological Properties and Application. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2020;68(1):46–57. DOI: 10.1248/cpb.c19-00911.
4. Mahmoud I.S., Hatmal M.M., Abuarqoub D., Esawi E., Zalloum H., Wehaibi S., Nsaier H., Alshaer W. 1,4-Naphthoquinone Is a Potent Inhibitor of IRAK1 Kinases and the Production of Inflammatory Cytokines in THP-1 Differentiated Macrophages. *ACS Omega*. 2021;6(39):25299–25310. DOI: 10.1021/acsomega.1c03081.
5. Ravichandiran P., Sheet S., Premnath D., Kim A. R., Yoo D. J. 1,4-Naphthoquinone Analogues: Potent Antibacterial Agents and Mode of Action Evaluation. *Molecules*. 2019;24(7):1437. DOI: 10.3390/molecules24071437.
6. Kayashima T., Mori M., Yoshida H., Mizushima Y., Matsubara K. 1,4-Naphthoquinone is a potent inhibitor of human cancer cell growth and angiogenesis. *Cancer Letters*. 2009;278(1):34–40. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.12.020.
7. Tripathi S.K., Panda M., Biswal B. K. Emerging role of plumbagin: Cytotoxic potential and pharmaceutical relevance towards cancer therapy. *Food and Chemical Toxicology*. 2019;125:566–582. DOI: 10.1016/j.fct.2019.01.018.
8. Yadav S., Sharma A., Nayik G. A., Cooper R., Bhardwaj G., Singh Sohal H., Mutreja V., Kaur R., Areche F. O., AlOudat M., Shaikh A. M., Kovács B., Ahmed A. E. M. Review of Shikonin and Derivatives: Isolation, Chemistry, Biosynthesis, Pharmacology and Toxicology. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:905755. DOI: 10.3389/fphar.2022.905755.
9. Mendes Miranda S. E., de Alcântara Lemos J., Salgado Fernandes R., de Oliveira Silva J., Ottoni F. M., Townsend D. M., Rubello D., Alves R. J., Cassali G. D., Miranda Ferreira L. A., Branco de Barros A. L. Enhanced antitumor efficacy of lapachol-loaded nanoemulsion in breast cancer tumor model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;133:110936. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110936.
10. Muggia F. M., Green M. D. New anthracycline antitumor antibiotics. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1991;11(1):43–64. DOI: 10.1016/1040-8428(91)90017-7.
11. Liu Y., Cai Y., He C., Chen M., Li H. Anticancer Properties and Pharmaceutical Applications of Plumbagin: A Review. *The American Journal of Chinese Medicine*. 2017;45(3):423–441. DOI: 10.1142/S0192415X17500264.
12. Yan C., Li Q., Sun Q., Yang L., Liu X., Zhao Y., Shi M., Li X., Luo K. Promising Nanomedicines of Shikonin for Cancer Therapy. *International Journal of Nanomedicine*. 2023;18:1195–1218. DOI: 10.2147/IJN.S401570.

13. Thakor N., Janathia B. Plumbagin: A Potential Candidate for Future Research and Development. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2022;23(15):1800–1812. DOI: 10.2174/1389201023666211230113146.
14. Deniz N. G., Ibis C., Gokmen Z., Stasevych M., Novikov V., Komarovska-Porokhnyavets O., Ozyurek M., Guclu K., Karakas D., Ulukaya E. Design, Synthesis, Biological Evaluation, and Antioxidant and Cytotoxic Activity of Heteroatom-Substituted 1,4-Naphtho- and Benzoquinones. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 2015;63(12):1029–1039. DOI: 10.1248/cpb.c15-00607.
15. Golmakaniyoon S., Askari V.R., Abnous K., Zarghi A., Ghodsi R. Synthesis, Characterization and *In-vitro* Evaluation of Novel Naphthoquinone Derivatives and Related Imines: Identification of New Anticancer Leads. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2019;18(1):16–29.
16. Xu X., Lai Y., Hua Z.-C. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. *Bioscience Reports*. 2019;39(1):BSR20180992. DOI: 10.1042/BSR20180992.
17. Newton K., Strasser A., Kayagaki N., Dixit V. M. Cell death. *Cell*. 2024;187(2):235–256. DOI: 10.1016/j.cell.2023.11.044.
18. Thornberry N. A., Lazebnik Yu. Caspases: enemies within. *Science*. 1998;281(5381):1312–1316. DOI: 10.1126/science.281.5381.1312.
19. Asadi M., Taghizadeh S., Kaviani E., Vakili O., Taheri-Anganeh M., Tahamtan M., Savardashtaki A. Caspase-3: Structure, function, and biotechnological aspects. *Biotechnology and Applied Biochemistry*. 2022;69(4):1633–1645. DOI: 10.1002/bab.2233.
20. Lamkanfi M., Kanneganti T.-D. Caspase-7: a protease involved in apoptosis and inflammation. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2010;42(1):21–24. DOI: 10.1016/j.bioce.2009.09.013.
21. Pistritto G., Trisciuglio D., Ceci C., Garufi A., D'Orazi G. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies. *Aging*. 2016;8(4):603–619. DOI: 10.18632/aging.100934.
22. Chipuk J. E., Green D. R. How do BCL-2 proteins induce mitochondrial outer membrane permeabilization? *Trends in Cell Biology*. 2008;18(4):157–164. DOI: 10.1016/j.tcb.2008.01.007.
23. Kim H., Rafiuddin-Shah M., Tu H.-C., Jeffers J. R., Zambetti G. P., Hsieh J. J.-D., Cheng E. H.-Y. Hierarchical regulation of mitochondrion-dependent apoptosis by BCL-2 subfamilies. *Nature Cell Biology*. 2006;8(12):1348–1358. DOI: 10.1038/ncb1499.
24. Zhang W., Liu H. T. MAPK signal pathways in the regulation of cell proliferation in mammalian cells. *Cell Research*. 2002;12:9–18. DOI: 10.1038/sj.cr.7290105.
25. Wu Q., Wu W., Fu B., Shi L., Wang X., Kuca K. JNK signaling in cancer cell survival. *Medicinal Research Reviews*. 2019;39(6):2082–2104. DOI: 10.1002/med.21574.
26. Davis R. J. Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. *Cell*. 2000;103(2):239–252. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)00116-1.
27. Schepetkin I. A., Karpenko A. S., Khlebnikov A. I., Shibinska M. O., Levandovskiy I. A., Kirpotina L. N., Danilenko N. V., Quinn M. T. Synthesis, anticancer activity, and molecular modeling of 1,4-naphthoquinones that inhibit MKK7 and Cdc25. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;183:111719. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111719.
28. Lavecchia A., Coluccia A., Di Giovanni C., Novellino E. Cdc25B phosphatase inhibitors in cancer therapy: latest developments, trends and medicinal chemistry perspective. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2008;8(8):843–856. DOI: 10.2174/187152008786847783.
29. Kristjánsdóttir K., Rudolph J. Cdc25 phosphatases and cancer. *Chemistry & Biology*. 2004;11(8):1043–1051. DOI: 10.1016/j.chembiol.2004.07.007.
30. Kim B.-H., Yi E. H., Ye S.-K. Signal transducer and activator of transcription 3 as a therapeutic target for cancer and the tumor microenvironment. *Archives of Pharmacol Research*. 2016;39(8):1085–1099. DOI: 10.1007/s12272-016-0795-8.
31. Hu Y., Dong Z., Liu K. Unraveling the complexity of STAT3 in cancer: molecular understanding and drug discovery. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2024;43(1):23. DOI: 10.1186/s13046-024-02949-5.
32. Fruehauf J. P., Meyskens F. L. Reactive oxygen species: a breath of life or death? *Clinical Cancer Research*. 2007;13(3):789–794. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2082.
33. Schumacker P. T. Reactive oxygen species in cancer cells: live by the sword, die by the sword. *Cancer Cell*. 2006;10(3):175–176. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.08.015.
34. Kumar N., Shukla A., Kumar S., Ulasov I., Singh R. K., Kumar S., Patel A., Yadav L., Tiwari R., Paswan R., Mohanta S. P., Kaushalendra, Antil J., Acharya A. FNC (4'-azido-2'-deoxy-2'-fluoro(arbino)cytidine) as an Effective Therapeutic Agent for NHL: ROS Generation, Cell Cycle Arrest, and Mitochondrial-Mediated Apoptosis. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2024;82:623–639. DOI: 10.1007/s12013-023-01193-6.
35. Wang Y., Luo Y.-H., Piao X.-J., Shen G.-N., Meng L.-Q., Zhang Y., Wang J.-R., Li J.-Q., Wang H., Xu W.-T., Liu Y., Zhang Y., Zhang T., Wang S.-N., Sun H.-N., Han Y.-H., Jin M.-H., Zang Y.-Q., Zhang D.-J., Jin C.-H. Novel 1,4-naphthoquinone derivatives induce reactive oxygen species-mediated apoptosis in liver cancer cells. *Molecular Medicine Reports*. 2019;19(3):1654–1664. DOI: 10.3892/mmr.2018.9785.
36. Wang H., Luo Y.-H., Shen G.-N., Piao X.-J., Xu W.-T., Zhang Y., Wang J.-R., Feng Y.-C., Li J.-Q., Zhang Y., Zhang T., Wang S.-N., Xue H., Wang H.-X., Wang C.-Y., Jin C.-H. Two novel 1,4-naphthoquinone derivatives induce human gastric cancer cell apoptosis and cell cycle arrest by regulating reactive oxygen species-mediated MAPK/Akt/STAT3 signaling pathways. *Molecular Medicine Reports*. 2019;20(3):2571–2582. DOI: 10.3892/mmr.2019.10500.
37. Dyshlovoy S. A., Pelageev D. N., Jakob L. S., Borisova K. L., Hauschild J., Busenbender T., Kaune M., Khmelevskaya E. A., Graefen M., Bokemeyer C., Anufriev V. P., von Amsberg G. Activity of New Synthetic (2-Chloroethylthio)-1,4-naphthoquinones in Prostate Cancer Cells. *Pharmaceuticals*. 2021;14(10):949. DOI: 10.3390/ph14100949.
38. Ravichandiran P., Subramaniyan S. A., Kim S.-Y., Kim J.-S., Park B.-H., Shim K. S., Yoo D. J. Synthesis and Anticancer Evaluation of 1,4-Naphthoquinone Derivatives Containing a Phenylaminosulfanyl Moiety. *ChemMedChem*. 2019;14(5):532–544. DOI: 10.1002/cmdc.201800749.
39. Liu Y., Luo Y.-H., Li S.-M., Shen G.-N., Wang J.-R., Zhang Y., Feng Y.-C., Xu W.-T., Zhang Y., Zhang T., Xue H., Wang H.-X., Cui Y., Wang Y., Jin C.-H. 2-(Naphthalene-2-thio)-5,8-dimethoxy-1,4-naphthoquinone induces apoptosis via ROS-mediated MAPK, AKT, and STAT3 sig-

- naling pathways in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells. *Drug and Chemical Toxicology*. 2022;45(1):33–43. DOI: 10.1080/01480545.2019.1658767.
40. Robinson A. G. J., Kanaan Y. M., Copeland R. L. Combinatorial Cytotoxic Effects of 2,3-Dichloro-5,8-dimethoxy-1,4-naphthoquinone and 4-hydroxytamoxifen in Triple-negative Breast Cancer Cell Lines. *Anticancer Research*. 2020;40(12):6623–6635. DOI: 10.21873/anticancer.14687.
 41. Copeland R. L. (Jr.), Das J. R., Bakare O., Enwerem N. M., Berhe S., Hillaire K., White D., Beyene D., Kassim O. O., Kanaan Y. M. Cytotoxicity of 2,3-dichloro-5,8-dimethoxy-1,4-naphthoquinone in androgen-dependent and -independent prostate cancer cell lines. *Anticancer Research*. 2007;27:1537–1546.
 42. Tremblay G. B., Bergeron D., Giguere V. 4-Hydroxytamoxifen is an isoform-specific inhibitor of orphan estrogen-receptor-related (ERR) nuclear receptors β and γ . *Endocrinology*. 2001;142(10):4572–4575. DOI: 10.1210/endo.142.10.8528.
 43. Austin D., Hamilton N., Elshimali Y., Pietras R., Wu Y., Vadgama J. Estrogen receptor-beta is a potential target for triple negative breast cancer treatment. *Oncotarget*. 2018;9(74):33912–33930. DOI: 10.18632/oncotarget.26089.
 44. De Sousa Portilho A. J., da Silva E. L., Austregésilo Bezerira E. C., Borges de Souza Moraes Rego Gomes C., Ferreira V., Amaral de Moraes M. E., Rodrigues da Rocha D., Rodriguez Burbano R. M., Aquino Moreira-Nunes C., Carvalho Montenegro R. 1,4-Naphthoquinone (CNN1) Induces Apoptosis through DNA Damage and Promotes Upregulation of H2AFX in Leukemia Multidrug Resistant Cell Line. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(15):8105. DOI: 10.3390/ijms23158105.
 45. Podhorecka M., Skladanowski A., Bozko P. H2AX Phosphorylation: Its Role in DNA Damage Response and Cancer Therapy. *Journal of Nucleic Acids*. 2010;2010:920161. DOI: 10.4061/2010/920161.
 46. Kadela-Tomanek M., Krzykowski K., Halama A., Kubina R. Hybrids of 1,4-Naphthoquinone with Thymidine Derivatives: Synthesis, Anticancer Activity, and Molecular Docking Study. *Molecules*. 2023;28(18):6644. DOI: 10.3390/molecules28186644.
 47. Patel S. A., Nilsson M. B., Le X., Cascone T., Jain R. K., Heymach J. V. Molecular Mechanisms and Future Implications of VEGF/VEGFR in Cancer Therapy. *Clinical Cancer Research*. 2023;29(1):30–39. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1366.
 48. Murota H., Shinya T., Nishiuchi A., Sakanaka M., Toda K.-I., Ogata T., Hayama N., Kimachi T., Takahashi S. Inhibition of angiogenesis and tumor growth by a novel 1,4-naphthoquinone derivative. *Drug Development Research*. 2019;80(3):395–402. DOI: 10.1002/ddr.21513.
 49. Hsu M.-J., Chen H.-K., Lien J.-C., Huang Y.-H., Huang S.-W. Suppressing VEGF-A/VEGFR-2 Signaling Contributes to the Anti-Angiogenic Effects of PPE8, a Novel Naphthoquinone-Based Compound. *Cells*. 2022;11(13):2114. DOI: 10.3390/cells11132114.