

В.Н. Зорина

Перспективы применения лактоферрина и его производных в лечении онкологических заболеваний

Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства

Ежегодно регистрируется более 250 тысяч смертей от злокачественных новообразований в России и 8 миллионов в мире. Эффективность традиционных методов лечения, а также моноклональных антител и генной терапии лимитирована в случае резистентных форм и труднодоступной локализации опухоли. Лактоферрин (ЛФ) является универсальным белком с противораковой активностью, модулирует иммунный ответ и систему окислительно-восстановительных реакций организма, отличается кросс-видовой биосовместимостью. Благодаря способности взаимодействовать не только со специфическими рецепторами, но и с сигнальными, эндоцитоза и TLR на различных типах клеток, ЛФ преодолевает гематканевые барьеры. На моделях *in vivo* и *in vitro* подтверждена терапевтическая эффективность применения лактоферрина, продуктов его расщепления и синтетических пептидов при различных видах злокачественной пролиферации. В экспериментах продемонстрирована перспективность использования ЛФ как адьюванта перед химио- и радиотерапией, носителя при генной терапии рака. Однако результаты клинических исследований малочисленны и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: обзор, лактоферрин, лактоферрицин, рак, терапия

Согласно данным, приведенным в проекте Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 г., рост уровня первичной заболеваемости злокачественными новообразованиями в России за период 2006-2016 гг. составил 22,7%. Ежегодно выявляется более полумиллиона случаев, на учете в онкологических диспансерах состоит 2,4% населения страны. В структуре смертности населения России злокачественные новообразования занимают второе место (около 15% случаев или четверть миллиона человек ежегодно). Данные ВОЗ аналогичны — второе место в структуре смертности (более 8 миллионов ежегодно), прогнозируется устойчивый рост заболеваемости.

Ведется активная разработка новых цитостатиков, создание моноклональных антител против опухолевых неоантигенов, онколитических вирусов [1], усовершенствование методов радиотерапии [2] и других способов лечения. Однако эффективность традиционного лечения лимитирована его неселективным воздействием на здоровые клетки, при этом триггерные механизмы развития заболевания многообразны, изучены не полностью и пока не поддаются профилактике, а труднодоступная локализация опухоли значительно ограничивает применение хирургического и консервативного лечения. Это обосновывает необходимость поиска универсальных терапевтических агентов, способных избирательно воздействовать на озлокачествленные клетки, а также преодолевать биологические барьеры.

Лактоферрин (ЛФ) — универсальный регуляторный компонент иммунной системы млекопитающих, обладающий не только выраженной антибактериальной и противовирусной активностью, но и способностью подавлять развитие многих форм рака [3-5]. Молекулярная масса данного гликопротеина с выраженными щелочными свойствами (изоэлектрическая точка 8-9) варьирует от 75-77 кДа у нативной апо-формы до 80-82 кДа у связанной с ионами металлов холо-формы [3, 6, 7]. Помимо металлов ЛФ способен взаимодействовать с гепарином, липополисахаридами, нуклеиновыми кислотами, гликозаминогликанами [6-8]. Специфические рецепторы к ЛФ экспрессированы на поверхности Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, дендритных и многих других клеток [6, 7]. Кроме того, ЛФ взаимодействует с TLR, рецепторами эндоцитоза (low-density lipoprotein receptor-related protein или LRP) и сигнальными рецепторами [8-10].

Лактоферрин синтезируется эпителиальными клетками, а также в значительном количестве депонирован в гранулах нейтрофилов. Наибольшие концентрации ЛФ определяются в молозиве (5-7 мг/мл) и молоке (1-3 мг/мл). При воспалении, аллергии и беременности ЛФ активно высвобождается из нейтрофилов, его концентрация в крови увеличивается с 1 мкг/мл до 5-6 мкг/мл [6, 8]. Лактоферрин обнаруживается в слезной

жидкости, слюне, бронхо-легочном лаваже, семинальной плазме, вагинальных секретах, синовиальной и спинномозговой жидкостях [6-8, 10].

Крайне важным с точки зрения перспектив терапии онкопатологии является сходство трехмерных структур и функций доменов ЛФ человека и млекопитающих: гомология аминокислотных последовательностей С-домена составляет от 72 до 96%. [11]. Известно, что пероральное применение ЛФ из молока коровы стимулирует повышение концентрации IgG и IgA в секретах [9]. Наибольшее количество работ по влиянию на раковые клетки *in vitro* и *in vivo* посвящено изучению ЛФ именно из молока коровы (КЛФ) [3, 6, 10]. Значительным преимуществом является возможность перорального применения препаратов: через 10-20 минут ЛФ обнаруживается в печени, почках, селезенке и головном мозге мышей, лимфоузлах кишечника, что свидетельствует о сохранении структуры белка [12]. На сегодняшний день лактоферрин представлен в открытой продаже в виде БАДов из молока млекопитающих, включая трансгенных животных, а также растительных генно-модифицированных продуктов [10, 13]. Проводятся эксперименты по получению рекомбинантного ЛФ, однако не всегда воспроизводится и учитывается степень гликозилированности белка, способная повлиять на его противораковую активность [14].

Воздействие ЛФ на развитие онкопролиферации может реализоваться при помощи различных механизмов. Данный белок модулирует реакции кислородного взрыва (в том числе образование супероксидных радикалов) и окислительного стресса, обладает свойствами антиоксиданта, блокирует перекисное окисление липидов [6, 9, 15-18].

Известно, что развитие онкопатологии сопровождается нарушениями гликозилирования белков, в том числе экспрессирующихся на цитоплазматической мембране злокачественных клеток. Являясь высокозаряженным катионитом, ЛФ (особенно связанная с железом форма) активно взаимодействует с фосфатидилсеринем, сиаловыми кислотами гликопротеинов, гепаран-сульфатом протеогликанов раковых клеток, приводя к повреждению их цитоплазматических мембран, нарушению проницаемости мембран митохондрий и лизису трансформированных клеток за счет электростатических взаимодействий [18-20].

Кроме того, ЛФ является иммуномодулятором: повышает активность НК-клеток, фагоцитарную активность нейтрофилов [7,9,21], оказывает разнонаправленное воздействие на макрофаги и клетки Лангерганса, Т- и В-лимфоциты (активация, созревание, миграция), меняет соотношение Th1/Th2 клеток, усиливает инфильтрацию

опухоли лимфоцитами [15, 21]. ЛФ модулирует синтез цитокинов [5, 7, 10, 21], конкурирует с ИЛ-8 за сайты связывания протеогликанов [7, 15], способен непосредственно проникать в ядро клетки, с последующей стимуляцией синтеза ИЛ-6 [7, 15]. Описано супрессирующее воздействие ЛФ на VEGF- и bFGF-индуцированный ангиогенез, способствующий росту опухоли, на фоне активации синтеза ИФН γ и ИЛ-18, подавляющих пролиферацию раковых клеток [22]. Установлено, что ЛФ, продукты его расщепления и синтезированные на основе его структуры пептиды подавляют пролиферацию и блокируют инвазию клеток опухоли, провоцируют развитие их некроза, индуцируют апоптоз через активацию системы каспаз. Лактоферрин и его производные воздействуют на АТФ-азы, снижают активность фосфорилирования, в том числе Akt и митоген-активируемых протеинкиназ, влияют на разнообразные регуляторные факторы, включая p21, p19, p27, Cdk2, циклин E, Cdk4, сурвивин, активируют супрессоры цитокиновых сигналов (SOCS3), модулируют системы TOR/S6K и JAK/STAT3 [3, 5, 10, 17, 23]. Воздействуя на аутофагию [24], модулируя функции митохондрий [3, 17], ЛФ усиливает апоптоз злокачественных клеток.

Учитывая, что нарушение баланса в системе антиоксидантов, дефекты гликозилирования и сбой функции иммунной системы в значительной степени задействованы в патогенезе онкологических заболеваний, лактоферрин, обладающий иммуномодулирующими свойствами и кросс-видовой биосовместимостью при пероральном применении, является крайне перспективным средством профилактики и лечения рака. Продемонстрировано в серии экспериментов, что нативный КЛФ блокирует деление клеток карциномы [3, 10] при раке простаты [25], раке молочной железы [3, 5, 10, 23], эффективен при лейкемии [4, 5], раке желудка и кишечника [5, 26], меланоме [10], миелоидной лимфоме и раке легкого [5,10,19]. Пероральное применение ЛФ подавляет метастазирование на модели карциномы у мышей [26].

Установлено, что эффект зависит от степени насыщения ЛФ железом: апо-форма отличается более высокой цитотоксичностью [5, 10]. При использовании фрагментов ЛФ выраженность противораковых свойств зависит от размера и формы ароматических боковых цепей [27]. Особо важна неоднократно подтвержденная способность ЛФ различать здоровые и злокачественно трансформированные клетки: данный белок цитотоксичен по отношению к клеткам опухоли, но практически не оказывает влияния на немалигнизированные клетки микроокружения [3, 5, 10, 19, 23].

Применение ЛФ перед химиотерапией подавляет рост опухоли, а также усиливает эффект последующей химиотерапии даже в случае устойчивых к лечению форм [21]. Добавление 0,5% КЛФ в питьевую воду мышей на фоне применения циклофосфида и метотрексата нормализует состояние мембран клеток и функции иммунной системы [5].

Немаловажна роль ЛФ в профилактике фиброзов на фоне лучевой терапии рака (радиопротекция). После добавления в рацион мышей 0,1% КЛФ в течение месяца, выживаемость после сублетального облучения возрастает в 1,5 раза, после ежедневного интраперитонеального введения 4 мг белка в течение того же срока выживаемость повышается практически вдвое [16].

С учетом биосовместимости лактоферрин является многообещающим носителем при генной терапии опухолей. Конъюгация ЛФ и лактоферрина с 3-диаминасодержащим полипропилен-имин-дендриплексом и ДНК, кодирующей фактор некроза опухоли, продемонстрировала усиление экспрессии и антипролиферативного эффекта в эксперименте, как на клеточных культурах, так и на мышцах при внутривенном введении [28]. При этом снижалась неспецифическая экспрессия в клетках печени.

Проведен эксперимент по внедрению гена ЛФ в рекомбинантный аденовирус и введению мышам: продемонстрировано подавление роста и уменьшение размера опухоли на модели рака молочной железы [29].

В экспериментах по конъюгации цитостатиков (доксорубин) с ЛФ продемонстрирована цитотоксичность даже по отношению к резистентным к терапии клеткам опухоли [25].

Способность ЛФ проникать через гематоэнцефалический барьер использована при создании магнитных наночастиц для тераностики опухолей мозга [30].

Учитывая меньшую стабильность апо-формы к разрушению в желудочно-кишечном тракте, осуществляется разработка новых лекарственных форм: альгинат-хитозан-кальций-фосфатных наночастиц, а также устойчивых к расщеплению крупных (более 200 кДа) олигомеров ЛФ [10]. Установлено, что эффективность апо-ЛФ повышается и при использовании положительно заряженных липосом, состоящих из фосфатидилхолина (ПК), диолеилфосфатидилэтаноламина (ДОФЭ), холестерина (Хол) и стеариламина (СА) (соотношение 6: 1: 2: 1 М) в качестве системы-носителя [31].

Однако лактоферрин относится к числу многих белков, разрушение которых не отменяет их регуляторные свойства [6]. Продукт пепсинового гидролиза ЛФ — лактоферрин (ЛФЦ) состоит из 25 аминокислотных остатков (FK-

CRRWQWRMKKLGAPSITCVRRAF) и обладает даже более выраженными цитотоксическими свойствами по отношению к раковым клеткам [17,19]. Продемонстрирована цитотоксическая активность ЛФЦ на клеточных и животных моделях при раке молочной железы, желудка, прямой кишки, лейкемии, меланоме, фибросаркоме [19, 32]. Лактоферрин эффективен при лечении неходжкинской лимфомы у пациентов, резистентных к лечению моноклональными антителами к CD20, вызывает апоптоз по каспаза-независимому пути [32].

Установлено, что катионные пептиды на основе ЛФЦ также обладают выраженной противораковой активностью: гексапептид RRWQWR способен различать раковые клетки и нормально функционирующие, присоединяться к трансформированным, лизировать их мембраны и запускать реакции апоптоза [19]. Проводятся исследования по усилению противоракового эффекта данного пептида при Т-лейкемии и В-лимфоме, например, за счет добавления гепта-аргинина через глицин-глициновый линкер [18].

Малый размер катионных пептидов дает им явные преимущества: для инициации некролиза и апоптоза требуется значительно меньшее количество пептидов, чем крупных молекул ЛФ, обладающих единственным биоактивным участком в составе ЛФЦ. При сравнительном изучении мономерных, димерных, тетрамерных и циклических пептидов ЛФЦ, содержащих мотив RRWQWR, установлено, что цитолитическая активность против клеток рака молочной железы возрастает адекватно уровню полимеризации и имеет дозозависимый эффект [19]. Продемонстрировано, что при использовании малых доз пептидов развивается апоптоз, а при использовании высоких — некроз клеток опухоли [20]. Введение катионных пептидов ЛФЦ непосредственно в лимфому мышей вызывает ее полное рассасывание при инфильтрации опухоли цитотоксическими лимфоцитами. Пептид LTХ-315 на основе оптимизированной структуры лактоферрина отличается цитотоксичностью по отношению к клеткам меланомы, активирует лизис злокачественных клеток, воздействует на мембраны митохондрий, приводит к ультраструктурным изменениям и выбросу DAMP, способных активировать антиген-представляющие клетки [33], усиливает инфильтрацию опухоли лимфоцитами, повышает уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6, уничтожает опухоль на модели *in vivo* [34]. Эксперименты на модели лейкемии *in vivo*, *in vitro* также продемонстрировали эффективность пептидов [4].

Сведения о безопасности применения КЛФ подтверждены клиническими испытаниями, в

том числе на детях [35]. Однако публикации по применению КЛФ для терапии онкопатологии у людей крайне малочисленны и противоречивы.

При изучении эффективности рекомбинантного талактоферрина при мелкоклеточном раке легкого, не получено достоверных различий с плацебо [36], однако клинические испытания при данной патологии проводились при тяжелых стадиях — отсутствие эффективности может быть объяснено исчерпанием ресурсов организма на фоне крайне агрессивной разновидности рака. Не исключено и влияние измененной гликозилированности рекомбинантного ЛФ на его эффективность. Аналогичные исследования при немелкоклеточной форме оказались более многообещающими, но нуждаются в дополнительном подтверждении [37].

Описаны результаты клинических испытаний у больных с солидными опухолями: КЛФ назначали курсово (по 1,5-9 г) в течение 2 недель перорально, с перерывами 2 недели. Продемонстрировано, что препарат безопасен, наблюдалось статистически значимое увеличение циркулирующего IL-18 (показатель активности ЛФ). У 88% пациентов отмечено снижение скорости роста опухоли. Пациенты с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) выжили в течение как минимум одного года после начала монотерапии ЛФ [38].

При аденоматозных колоректальных полипах (предрак), ежедневный прием 1,5-3 г КЛФ в течение года приводит к полному рассасыванию полипов, не отмечено случаев перехода в колоректальный рак [39].

Курьезным, но перспективным при лечении онкопатологии у детей представляется клиническое испытание мороженого, содержащего ЛФ, для предотвращения диареи, развивающейся на фоне химиотерапии [40].

Заключение

Лактоферрин и его производные обладают уникальными противораковыми свойствами, позволяющими рассматривать их как перспективные биосовместимые препараты для лечения онкопатологии, особенно на фоне резистентности к классической химиотерапии. Разработка пептидов с противораковой активностью на основе структуры ЛФ снижает вероятность аллергических реакций и синтеза аутоантител. Однако свойства и механизмы действия препаратов на основе лактоферрина при онкопатологии требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reale A., Vitiello A., Conciatori V. et al. Perspectives on immunotherapy via oncolytic viruses // *Infect Agent Cancer*. — 2019. — Vol. 14. — P. 5. — doi: 10.1186/s13027-018-0218-1.
2. Cao H., Xiao Z., Zhang Y. et al. Dosimetric comparisons of different hypofractionated stereotactic radiotherapy techniques in treating intracranial tumors > 3 cm in longest diameter // *J. Neurosurg.* — 2019. — P. 1-9. — doi: 10.3171/2018.12.JNS181578.
3. Chea C., Miyauchi M., Inubushi T. et al. Molecular mechanism of inhibitory effects of bovine lactoferrin on the growth of oral squamous cell carcinoma // *PLoS One*. — 2018. — Vol. 13(1). — P. e0191683. — doi: 10.1371/journal.pone.0191683.
4. Lu Y., Zhang T.F., Shi Y. et al. PFR peptide, one of the antimicrobial peptides identified from the derivatives of lactoferrin, induces necrosis in leukemia cells // *Sci. Rep.* — 2016. — Vol. 6. — P. 20823. — doi: 10.1038/srep20823.
5. Gibbons J.A., Kanwar J.R., Kanwar R.K. Iron-free and iron-saturated bovine lactoferrin inhibit survivin expression and differentially modulate apoptosis in breast cancer // *BMC Cancer*. — 2015. — Vol. 15. — P. 425. — doi: 10.1186/s12885-015-1441-4.
6. Levay P.F., Viljoen M. Lactoferrin: a general review // *Haematologica*. — 1995. — Vol. 80. — P. 252-267.
7. Siqueiros-Cendón T., Arévalo-Gallegos S., Iglesias-Figueroa B.F. et al. Immunomodulatory effects of lactoferrin // *Acta Pharmacol Sin.* — 2014. — Vol. 35(5). — P. 557-566. — doi: 10.1038/aps.2013.200.
8. Зорина В.Н., Зорин Н.А. Белковые компоненты врожденного иммунитета в защите от патогенной инвазии // *ЖМЭИ*. — 2013. — Т. 3. — С. 111-117.
9. Actor J.K., Hwang S.A., Kruzel M.L. Lactoferrin as a natural immune modulator // *Curr Pharm Des.* — 2009. — Vol. 15(17). — P. 1956-1973.
10. Ebrahim F., Shankaranarayanan J.S., Kanwar J.R. et al. Identification of unprecedented anticancer properties of high molecular weight biomacromolecular complex containing bovine lactoferrin (HMW-bLf) // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9(9). — P. e106568. —doi: 10.1371/journal.pone.0106568.
11. Sharma S., Sinha M., Kaushik S. et al. C-lobe of lactoferrin: the whole story of the half-molecule // *Biochem Res Int.* — 2013. — Vol. 2013. — P. 271641. — doi: 10.1155/2013/271641.
12. Fischer R., Debbabi H., Blais A. et al. Uptake of ingested bovine lactoferrin and its accumulation in adult mouse tissues // *Int. Immunopharmacol.* — 2007. — Vol. 7(10). — P. 1387-1393. — doi: 10.1016/j.intimp.2007.05.019.
13. Wu J., Yang L., Liu G. et al. Isolation and purification of recombinant human lactoferrin (rhLF) from transgenic rice and its antibacterial activities // *Wei Sheng Yan Jiu.* — 2013. — Vol. 42(3). — P. 399-404.
14. Zimecki M., Artym J., Kocięba M. et al. The effect of carbohydrate moiety structure on the immunoregulatory activity of lactoferrin *in vitro* // *Cell Mol Biol Lett.* — 2014. — Vol. 19(2). — P. 284-296. — doi: 10.2478/s11658-014-0196-2.
15. Legrand D., Ellass E., Carpentier M., Mazurier J. Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci.* 2005 Nov;62(22):2549-59.

16. Nishimura Y., Homma-Takeda S., Kim H.S., Kakuta I. Radioprotection of mice by lactoferrin against irradiation with sublethal X-rays // *J. Radiat. Res.* — 2014. — Vol. 55(2). — P. 277-282. — doi: 10.1093/jrr/rrt117.
17. Mader J.S., Salsman J., Conrad D.M., Hoskin D.W. Bovine lactoferrin selectively induces apoptosis in human leukemia and carcinoma cell lines // *Mol. Cancer Ther.* — 2005. — Vol. 4(4). — P. 612-624. — doi: 10.1158/1535-7163.MCT-04-0077.
18. Hilchie A.L., Vale R., Zemlak T.S., Hoskin D.W. Generation of a hematologic malignancy-selective membranolytic peptide from the antimicrobial core (RRWQWR) of bovine lactoferrin // *Exp. Mol. Pathol.* — 2013. — Vol. 95(2). — P. 192-198. — doi: 10.1016/j.yexmp.2013.07.006.
19. Vargas Casanova Y., Rodríguez Guerra J.A., Umaña Pérez Y.A. et al. Antibacterial Synthetic Peptides Derived from Bovine Lactoferrin Exhibit Cytotoxic Effect against MDA-MB-468 and MDA-MB-231 Breast Cancer Cell Lines // *Molecules.* — 2017. — Vol. 22(10). — pii: E1641. — doi: 10.3390/molecules22101641.
20. Solarte V.A., Conget P., Vernot J.P. et al. A tetrameric peptide derived from bovine lactoferrin as a potential therapeutic tool for oral squamous cell carcinoma: A pre-clinical model // *PLoS One.* — 2017. — Vol. 12(3). — P. e0174707. — doi: 10.1371/journal.pone.0174707.
21. Kanwar J.R., Palmano K.P., Sun X. et al. 'Iron-saturated' lactoferrin is a potent natural adjuvant for augmenting cancer chemotherapy // *Immunol Cell Biol.* — 2008. — Vol. 86(3). — P. 277-288. — doi: 10.1038/sj.icb.7100163.
22. Shimamura M., Yamamoto Y., Ashino H. et al. Bovine lactoferrin inhibits tumor-induced angiogenesis. *Int J Cancer.* 2004; 111(1):111-6. doi: 10.1002/ijc.20187
23. Pereira C.S., Guedes J.P., Gonçalves M., Loureiro L., Castro L., Gerós H., Rodrigues L.R., Côrte-Real M. Lactoferrin selectively triggers apoptosis in highly metastatic breast cancer cells through inhibition of plasmalemmal V-H⁺-ATPase. *Oncotarget.* 2016; 7(38):62144-62158. doi: 10.18632/oncotarget.11394.
24. Pan W.R., Chen P.W., Chen Y.L. et al. Bovine lactoferrin B induces apoptosis of human gastric cancer cell line AGS by inhibition of autophagy at a late stage // *J. Dairy Sci.* — 2013. — Vol. 96(12). — P. 7511-7520. — doi: 10.3168/jds.2013-7285.
25. Shaheduzzaman S., Vishwanath A., Furusato B. et al. Silencing of Lactotransferrin expression by methylation in prostate cancer progression // *Cancer Biol. Ther.* — 2007. — Vol. 6(7). — P. 1088-1095.
26. Tsuda H., Sekine K., Fujita K., Ligo M. Cancer prevention by bovine lactoferrin and underlying mechanisms — a review of experimental and clinical studies // *Biochem Cell Biol.* — 2002. — Vol. 80(1). — P. 131-136.
27. Eliassen L.T., Haug B.E., Berge G., Rekdal O. Enhanced antitumor activity of 15-residue bovine lactoferrin derivatives containing bulky aromatic amino acids and lipophilic N-terminal modifications // *J. Pept. Sci.* — 2003. — Vol. 9(8). — P. 510-517.
28. Lim L.Y., Koh P.Y., Somani S. et al. Tumor regression following intravenous administration of lactoferrin- and lactoferrin-bearing dendriplexes // *Nanomedicine.* — 2015. — Vol. 11(6). — P. 1445-1454. — doi: 10.1016/j.nano.2015.04.006.
29. Wang J., Li Q., Ou Y. et al. Inhibition of tumor growth by recombinant adenovirus containing human lactoferrin through inducing tumor cell apoptosis in mice bearing EMT6 breast cancer // *Arch Pharm Res.* — 2011. — Vol. 34(6). — P. 987-995. — doi: 10.1007/s12272-011-0616-z.
30. Shen Z., Liu T., Li Y. et al. Fenton-Reaction-Acceleratable Magnetic Nanoparticles for Ferroptosis Therapy of Orthotopic Brain Tumors // *CS Nano.* — 2018. — Vol. 12(11). — P. 11355-11365. — doi: 10.1021/acsnano.8b06201.
31. Roseanu A., Florian P.E., Moisei M. et al. Liposomalization of lactoferrin enhanced its anti-tumoral effects on melanoma cells // *Biometals.* — 2010. — Vol. 23(3). — P. 485-492. — doi: 10.1007/s10534-010-9312-6.
32. Furlong S.J., Mader J.S., Hoskin D.W. Bovine lactoferrin induces caspase-independent apoptosis in human B-lymphoma cells and extends the survival of immunodeficient mice bearing B-lymphoma xenografts // *Exp. Mol. Pathol.* — 2010. — Vol. 88(3). — P. 371-375. — doi: 10.1016/j.yexmp.2010.02.001.
33. Eike L.M., Yang N., Rekdal Ø., Sveinbjørnsson B. The oncolytic peptide LTX-315 induces cell death and DAMP release by mitochondria distortion in human melanoma cells // *Oncotarget.* — 2015. — Vol. 6(33). — P. 34910-34923. — doi: 10.18632/oncotarget.5308.
34. Camilio K.A., Berge G., Ravuri C.S., Rekdal O., Sveinbjørnsson B. Complete regression and systemic protective immune responses obtained in B16 melanomas after treatment with LTX-315 // *Cancer Immunol Immunother.* — 2014. — Vol. 63(6). — P. 601-613. — doi: 10.1007/s00262-014-1540-0.
35. Cheng W.D., Wold K.J., Bollinger L.B. et al. Supplementation With Lactoferrin and Lysozyme Ameliorates Environmental Enteric Dysfunction: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial // *Am J Gastroenterol.* — 2019. — Vol.114(4). — P. 671-678. — doi: 10.14309/ajg.000000000000170.
36. Ramalingam S., Crawford J., Chang A. et al. Talactoferrin alfa versus placebo in patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer (FORTIS-M trial) // *Ann Oncol.* — 2013. — Vol. 24(11). — P. 2875-2880. — doi: 10.1093/annonc/mdt371.
37. Parikh P.M., Vaid A., Advani S.H. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of single-agent oral talactoferrin in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer that progressed after chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — Vol. 29(31). — P. 4129-4136. — doi: 10.1200/JCO.2010.34.4127.
38. Hayes T.G., Falchook G.F., Varadhachary G.R. et al. Phase I trial of oral talactoferrin alfa in refractory solid tumors // *Invest New Drugs.* — 2006. — Vol. 24(3). — P. 233-240. — doi: 10.1007/s10637-005-3690-6.
39. Kozu T., Iinuma G., Ohashi Y. et al. Effect of orally administered bovine lactoferrin on the growth of adenomatous colorectal polyps in a randomized, placebo-controlled clinical trial // *Cancer Prev. Res (Phila).* — 2009. — Vol. 2(11). — P. 975-983. — doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0208.
40. Perez D., Sharples K.J., Broom R. et al. A randomised phase IIb trial to assess the efficacy of ReCharge ice cream in preventing chemotherapy-induced diarrhea // *Support Care Cancer.* — 2015. — Vol. 23(11). — P. 3307-3315. — doi: 10.1007/s00520-015-2755-0.

Поступила в редакцию 09.07.2019 г.

*V.N. Zorina***The prospects for application of lactoferrin and its derivatives in the treatment of cancer**

Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint Petersburg

Annually more than 250 thousand deaths from malignant diseases are registered in Russia and 8 million — in the world. The effectiveness of traditional methods of treatment, as well as of monoclonal antibodies and gene therapy is limited in the case of resistant forms of cancer and hard to reach tumors. Lactoferrin (LF) is a universal protein with anticancer activity and cross-species biocompatibility, which modulates the immune response and the redox/antioxidant system. Due to the ability to interact not only with specific receptors, but also with signaling and endocytosis receptors, TLR on various cell types, LF can overcome tissue barriers. The therapeutic efficacy of lactoferrin, its cleavage products, and synthetic peptides against various types of malignant proliferation was demonstrated with *in vivo* and *in vitro* models. The prospects of using LF as an adjuvant before chemotherapy and radiotherapy and as a carrier for gene therapy of cancer were experimentally demonstrated. However, the results of clinical studies are few and require further study.

Key words: review, lactoferrin, lactoferricin, cancer, therapy