

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-165-174

УДК 616-006

EDN: ENSMNZ

**Р.Н. Мустафин**ФГБУЗ «Башкирский государственный медицинский университет»,
Уфа, Россия

МЕТОД ВИРУСНОЙ МИМИКРИИ В ОНКОЛОГИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО РАЗВИТИЯ

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

The Method of Viral Mimicry in Oncology and Prospects for its Improvement

Резюме

Клетки злокачественных новообразований характеризуются эволюцией клонов, устойчивых к применяемым противоопухолевым препаратам и уклонением от воздействия иммунной системы. В связи с этим перспективным и многообещающим направлением в современной онкологии является стимуляция иммунного ответа против новообразований. Данный способ может быть использован в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами и самостоятельно. Клетки опухолей вырабатывают контрольные точки CTLA4 (CTLA4 — cytotoxic T-lymphocyte protein 4) и PD-1 (programmed cell death), подавляющие активность Т-лимфоцитов и выработку ими противоопухолевых цитокинов. В клинике применяются антитела против CTLA4, PD-1 и PD-L1, монотерапия которыми повышает эффективность применяемой химиотерапии, но значительно усугубляет развитие нежелательных реакций, что ограничивает их назначение. Монотерапия анти-PD/PD-L1 показала низкую эффективность и также высокий риск осложнений со стороны легких, печени и щитовидной железы. В связи с этим необходима разработка новых способов иммунотерапии опухолей. Наиболее перспективен в данном отношении метод вирусной мимикрии, когда в качестве триггера для выработки интерферона и активации Т-киллеров служат двуцепочечные РНК, образованные из транскриптов ретроэлементов. Для искусственной активации ретроэлементов используют ингибиторы ДНК-метилтрансфераз, деацетилаз и метилтрансфераз гистонов. Поскольку ретроэлементы располагаются в интронах генов, вирусная мимикрия может быть использована в сплайсosomal таргетной терапии. Необходимо отметить, что транспозоны служат драйверами канцерогенеза, поэтому, помимо их искусственной активации, в онкологии используются методы сайленсинга ретроэлементов с помощью ингибиторов обратной транскриптазы. Применение для этого неспецифических метилтрансфераз и ингибиторов деметилаз гистонов может привести к подавлению экспрессии других генов, с возможным провоцированием побочных эффектов. Поэтому данная методика наиболее перспективна с использованием гидов, направляющих ферменты модификации гистонов в локусы расположения генов ретроэлементов в геноме. Гиды могут быть использованы также для активации наиболее значимых ретроэлементов в развитии иммунного противоопухолевого ответа и исключения экспрессии элементов, участвующих в инициации и поддержании канцерогенеза. В качестве гидов могут быть использованы микроРНК, длинные некодирующие РНК и антисмысловые олигонуклеотиды.

Ключевые слова: антисмысловые олигонуклеотиды, вирусная мимикрия, злокачественные новообразования, канцерогенез, микроРНК, ретроэлементы, таргетная терапия, транспозоны

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 20.12.2022 г.

Принята к публикации 10.04.2023 г.

Для цитирования: Мустафин Р.Н. МЕТОД ВИРУСНОЙ МИМИКРИИ В ОНКОЛОГИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО РАЗВИТИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКИ). Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(3): 165-174. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-165-174. EDN: ENSMNZ

*Контакты: Рустам Наилевич Мустафин, e-mail: ruji79@mail.ru

*Contacts: Rustam N. Mustafin, e-mail: ruji79@mail.ru

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

Abstract

Malignant neoplasms cells are characterized by clonal evolution that is resistant to the applied antitumor drug and evasion from the effects of the immune system. Therefore, a promising direction in modern oncology is the stimulation of the immune response against neoplasms. This method can be used in combination with other anticancer drugs and alone. Tumor cells produce CTLA4 (CTLA4 — cytotoxic T-lymphocyte protein 4) and PD-1 (programmed cell death) checkpoints that inhibit the activity of T-lymphocytes and their production of antitumor cytokines. The clinic uses antibodies against CTLA4, PD-1 and PD-L1, monotherapy with which increases the effectiveness of the chemotherapy used, but significantly aggravates the development of adverse reactions, which limits their use. Monotherapy with anti-PD/PD-L1 showed low efficacy and also a high risk of pulmonary, hepatic, and thyroid complications. In this regard, it is necessary to develop new methods of tumor immunotherapy. The most promising in this regard is the method of viral mimicry, when double-stranded RNA formed from transcripts of retroelements serve as a trigger for the production of interferon and activation of T-killers. For artificial activation of retroelements, inhibitors of DNA methyltransferases, deacetylases, and histone methyltransferases are used. Since retroelements are located in gene introns, viral mimicry can be used in spliceosomal targeted therapy. Transposons serve as drivers of carcinogenesis, therefore, in addition to their artificial activation, oncology uses methods for silencing retroelements using reverse transcriptase inhibitors. The use of non-specific methyltransferases and inhibitors of histone demethylases for this can lead to suppression of the expression of other genes, with possible side effects. Therefore, this technique is the most promising with the use of guides that direct histone modification enzymes to the loci of the location of retroelement genes in the genome. Guides can also be used to activate the most significant retroelements in the development of the immune antitumor response and exclude the expression of elements involved in the initiation and maintenance of carcinogenesis. MicroRNAs, long non-coding RNAs, and antisense oligonucleotides can be used as guides.

Key words: *antisense oligonucleotides, viral mimicry, malignant neoplasms, carcinogenesis, microRNA, retroelements, targeted therapy, transposons*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 20.12.2022

Accepted for publication on 10.04.2023

For citation: Mustafin R.N. The Method of Viral Mimicry in Oncology and Prospects for its Improvement. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(3): 165-174. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-165-174. EDN: ENSMNZ

AZA — 5-аза-2-деоксицитидин, CTLA4 — cytotoxic T-lymphocyte protein 4, HERV — human endogenous retrovirus, LINE — Long Interspersed Nuclear Element, MAVS — Mitochondrial Antiviral-Signaling Protein, ORR — objective response rate, PD-1 — programmed cell death (контрольные точки запрограммированной клеточной смерти), PD-L — лиганд контрольных точек запрограммированной клеточной смерти, SINE — Short Interspersed Nuclear Element, TLR3 — Toll-Like Receptor 3, TNF- α — фактор некроза опухоли альфа, АСО — антисмысловые олигонуклеотиды, ДМГ — ДНК-метилтрансфераза, днРНК — длинные некодирующие РНК, дцРНК — двуцепочечная РНК, ЗНО — злокачественные новообразования, ДМТ — ДНК-метилтрансфераза, иДАГ — ингибиторы деацетилазы гистонов, иДМТ — ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ННИОТ — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нкРНК — некодирующие РНК, РЭ — ретроэлементы, СТТ — сплайсosomal таргетная терапия, ТНРМЖ — трижды негативный рак молочной железы

Введение

Одним из факторов прогрессирования злокачественных новообразований (ЗНО) является уклонение опухолевых клеток от иммунного ответа за счет воздействия на секреторную и регуляторную функцию Т-лимфоцитов, презентацию антигена, изменение продукции иммуносупрессивных медиаторов. Данные механизмы представляют интерес для целевого воздействия противоопухолевых препаратов путем их стимуляции (например, Т-клеток, вырабатывающих цитотоксины и интерферон- γ) или ингибирования (иммуносупрессивных медиаторов, таких как трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкины IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, колониестимулирующий фактор CSF-1 и интерферон I типа) [1]. Клетки ЗНО эффективно подавляют иммунный ответ путем активации негативных регуляторных путей, которые называются «контрольными точками». При их помощи опухоли избегают обнаружения иммунной системой организма хозяина. Известны контрольные точки запрограммированной клеточной смерти (PD-1 — programmed cell death) и цитотоксического белка Т-лимфоцитов (CTLA4 — cytotoxic T-lymphocyte protein 4) [2]. Рецептор поверхности

клеток PD-1 экспрессируется Т-лимфоцитами при их активации во время праймирования или экспансии и связывается с одним из двух лигандов: PD-L1 и PD-L2, которые вырабатываются нормальными и опухолевыми клетками под воздействием цитокинов (таких как интерферон- γ). При связывании PD-L1 или PD-L2 с рецепторами PD-1, генерируется сигнал, ингибирующий активность Т-лимфоцитов. CTLA4 также является отрицательным регулятором, контролирующим активацию Т-клеток за счет конкуренции с костимулирующей молекулой CD28 за связывание с общими лигандами CD80 и CD86. Антитела, блокирующие взаимодействие PD-L1 с PD-1, обладают противоопухолевым действием в связи с активацией иммунного ответа на клетки ЗНО [3].

Клиническое применение в лечении гемобластозов и солидных новообразований получили антитела к α -PD-1 (анти-PD-1) ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, синтилимаб, камрелизумаб, торипалимаб, тислелизумаб, зимберелимаб, пролголимаб и достарлимаб, а также антитела к α -PD-L1 (анти-PD-L1) атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб [4]. Согласно результатам проведенных мета-анализов, использование анти-PD-1/PD-L1 повышает эффективность проводи-

мой химиотерапии у онкологических больных при комбинации с ингибиторами CTLA4 [5], у больных раком желудка и гастроэзофагеальным раком [6], меланомы III-IV стадии [7], назофарингеальной карциномы [8].

Проведенные мета-анализы исследований онкологических больных показали, что применение ингибиторов PD-L1 и PD-1 в монотерапии и комбинации с другими противоопухолевыми препаратами достоверно повышает риск токсического поражения печени [9], иммунозависимого пневмонита [10], дисфункции щитовидной железы (особенно гипотиреоза) [11] и сыпи (особенно при комбинации анти-PD-L1 и анти-PD-1) [12]. Совместный прием анти-PD-L1/PD-1 с ингибиторами BRAF и MEK значительно повышает риск развития лихорадки, астении, миалгии, артралгии, гипотиреоза, поражения печени (с изменением уровней АЛТ и АСТ) [7]. Поэтому комбинация анти-PD-L1/PD-1 с химиотерапией ЗНО сопряжена с развитием нежелательных осложнений, что ограничивает их применение. В то же время эффективность монотерапии анти-PD-L1/PD-1 невысокая. Так, при лечении назофарингеальной карциномы частота объективных ответов составила 19% на ниволумаб, 23,3% — на JS001, 26,3% — на пембролизумаб, 34,1% — на камрелизумаб [8]. В среднем, независимо от типа опухоли, показатель ORR (objective response rate) для ингибиторов α -PD-1 составил 1,33 [5]. Мета-анализ результатов применения анти-PD-L1/PD-1 у возрастных (старше 75 лет) больных солидными опухолями не показал эффективности (за исключением меланомы) при их монотерапии [13]. В связи с этим перспективен поиск новых способов иммунотерапии ЗНО, нацеленных на более специфические мишени, вовлеченные в канцерогенез.

Ретроэлементы в иммунотерапии злокачественных новообразований

Одним из направлений в противоопухолевой терапии является метод вирусной мимикрии, в котором используется запуск противовирусного ответа за счет активации входящих в состав генома человека ретроэлементов (РЭ) [14]. Поскольку образование 5-метилцитозина ассоциировано с гетерохроматизацией и транскрипционной репрессией [15], с этой целью можно использовать ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (иДМТ), которые снимают метки 5-метилцитозина в локусах РЭ и способствуют их экспрессии. В результате усиливается иммунная передача сигналов противовирусной защиты и запускается цитозольное восприятие двуцепочечной РНК (дцРНК) эндогенных ретровирусов человека (HERV — human endogenous retrovirus) с последующим апоптозом клеток под действием интерферона. В качестве сенсоров дцРНК могут служить митохондриальные антивирусные сигнальные белки MAVS (Mitochondrial Antiviral-Signaling Protein) и Толл-подобные рецепторы TLR3 (Toll-Like Receptor 3) [16]. Продукты транскрипции HERV распознаются также Т-киллерами, которые уничтожают клетки ЗНО [17],

что может быть использовано для ДНК-вакцинации на основе аденовирусного или других векторов [18].

РЭ относятся к мобильным генетическим элементам (транспозонам) — специфическим участкам ДНК, способным перемещаться внутри генома. Подробный анализ последовательностей ДНК человека показал, что транспозоны занимают большую часть нуклеотидных последовательностей генома человека (69%) [19]. Помимо РЭ в геноме человека содержится ДНК-транспозоны, которые перемещаются по механизму вырезания и вставки и составляют 3% всех последовательностей генома. РЭ образуют копии за счет обратной транскрипции собственных РНК и вставкой кДНК в другой локус. РЭ подразделяют на содержащие длинные концевые повторы (LTR — long terminal repeats) HERV, занимающие 8% генома, и не содержащие LTR РЭ (более 35% генома): автономные LINE (Long Interspersed Nuclear Element) и неавтономные SINE (Short Interspersed Nuclear Element) элементы [20].

Для вирусной мимикрии могут быть использованы иДМТ 5-аза-2-деоксицитидин (5-AZA), и 5-азацитидин (5AC), которые впервые в клинике были использованы еще в 1979 году при лечении хронического миелолейкоза [21]. В 2015 году в доклинических исследованиях на клетках рака молочной железы [22] и колоректального рака [23] был описан феномен вирусной мимикрии под влиянием AZA. К нуклеозидным иДМТ относятся такие эпигенетические регуляторы как эпигаллокатехин, куркумин, RG-108, изоксазолин, гидралазин, прокаин, которые обратимо связываются с каталитическим доменом ДМТ [24]. Клинические исследования, проведенные в 2017 году, показали эффективность нуклеозидного иДМТ гуадецитабина (SGI-110) у больных острым миелобластным лейкозом [25].

Помимо иДМТ, для активации РЭ в вирусной мимикрии можно воздействовать на ферменты модификации гистонов. Примером является таземостат, ингибитор EZH, компонента репрессивного комплекса Polycomb 2 (PRC2), устанавливающего метки метилирования лизина 27 гистона H3 (H3K27me). Эффективность таземостата в клинических исследованиях при лечении мезотелиомы, эпителиоидной саркомы и крупноклеточной В-клеточной лимфомы [26] стала основой для применения ингибиторов EZH2 в лечении резистентного к химиотерапии рака молочной железы [27], а также рака простаты (в комбинации с анти-PD-1) [28]. Наиболее эффективным противоопухолевым действием обладает комбинация иДМТ с ингибиторами деацетилазы гистонов (иДАГ). В эксперименте на мышах с моделированным немелкоклеточным раком легкого такой метод способствовал усилению антигенной презентации за счет повышенной экспрессии дцРНК, со стимуляцией интерферона-I. При этом активировался CCL5 (хемоаттрактант Т-клеток) и подавлялся онкоген MYC. В результате опухоли становились репрезентативными для иммунного ответа с их инфильтрацией Т-киллерами [29]. Комбинация иДМТ и иДАГ показала выраженный противоопухолевый эффект в эксперименте на мышах с эпителиальным раком яичника, наиболее значительно совместно с анти-PD-1 [30].

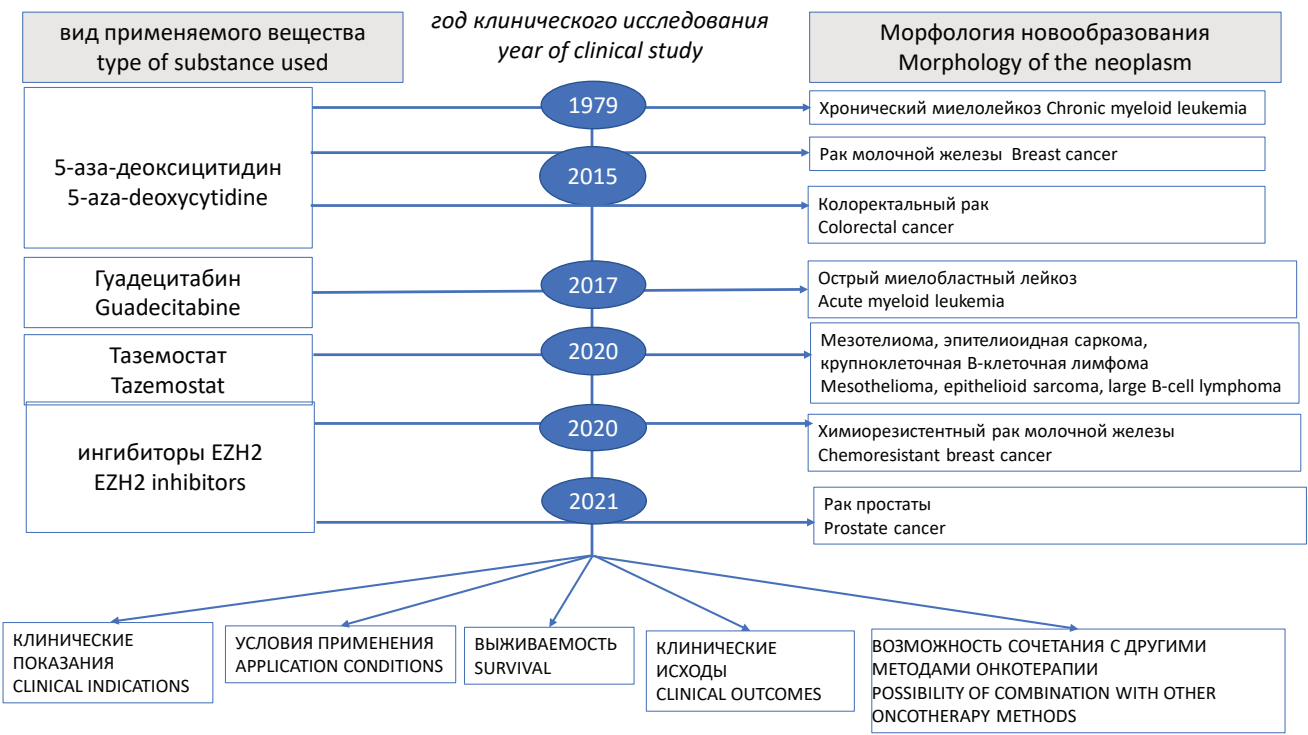


Рисунок 1. Алгоритм применения метода вирусной мимикрии в онкологии с примерами
Figure 1. Algorithm for applying the method of viral mimicry in oncology with examples

Эффект вирусной мимикрии может быть достигнут за счет ингибирования метилтрансфераз гистонов (триметилирование H3K9me3 — репрессивная метка РЭ). Примером является применение в терапии острого миелобластного лейкоза ингибиторов метилтрансферазы гистонов SENDB1, которая вызывает образование гетерохроматина в локусах расположения РЭ с помощью KAP1 или комплекса сайленсинга HUSH (human silencing hub complex) [31]. Ингибиторы метилтрансферазы гистонов G9a показали свою эффективность в отношении клеток рака яичника [32]. Перспективной мишенью для вирусной мимикрии в противоопухолевой терапии является метилтрансфераза гистонов SUV39H1, которая рекрутируется с помощью FBXO44 в области расположения РЭ [20]. Истощение другой метилтрансферазы гистонов SETDB1 вызывает активацию РЭ, индуцируя экспрессию генов вирусного ответа, индуцируя гибель клеток острого миелобластного лейкоза под влиянием SETDB1 [33]. На рисунке 1 представлен алгоритм применения препаратов вирусной мимикрии в онкологии с примерами.

Роль мишеней вирусной мимикрии в канцерогенезе

Поскольку применяемые в клинике и разрабатываемые в вирусной мимикрии иДМТ, иДАГ, ингибиторы метилтрансферазы не обладают селективностью в отношении активации специфических РЭ, необходимо учитывать возможные последствия, вызванные их воздействием, поскольку РЭ являются драйверами

канцерогенеза (рисунок 2). Имеются свидетельства о роли патологическая активация LINE-1 в инициации опухолевого процесса в ЗНО [34, 35]. Проведенные мета-анализы определили достоверную активацию Alu элементов [36] и LINE-1 [37] в тканях различных ЗНО. Крупномасштабные исследования показали инсерции РЭ в геномах 35 % [38] — 87 % (для отдельных типов ЗНО) образцов опухолей, с активацией протоонкогенов под влиянием интегрированных промоторов HERV и LINE-1 [39]. Степень активации РЭ влияет также на выживаемость пациентов с ЗНО, что говорит о значимости РЭ в механизмах прогрессирования опухолей [40]. Поэтому более безопасным могли бы стать способы воздействия на строго определенные РЭ, не несущие потенциальной опасности в отношении развития вторичных опухолей в организме человека. Реализация данной стратегии возможна с помощью специфических гидов — синтетических олигонуклеотидов или некодирующих РНК, комплементарных РЭ. Поскольку в эволюции большинство генов днРНК [41] и микроРНК [42] произошли от транспозонов, анализ их взаимосвязей перспективен для разработки таргетной терапии ЗНО с использованием вирусной мимикрии.

В пользу предлагаемого подхода использования гидов свидетельствуют данные о вовлеченности в канцерогенез специфических нкРНК, произошедших от РЭ. Возникшая в эволюции от HERV днРНК TROJAN используется в механизмах прогрессирования трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) [43]. HERV оказались источниками участвующих в канцерогенезе днРНК HCP5 [44], PRLH1 [45] и lncMER52A [46].

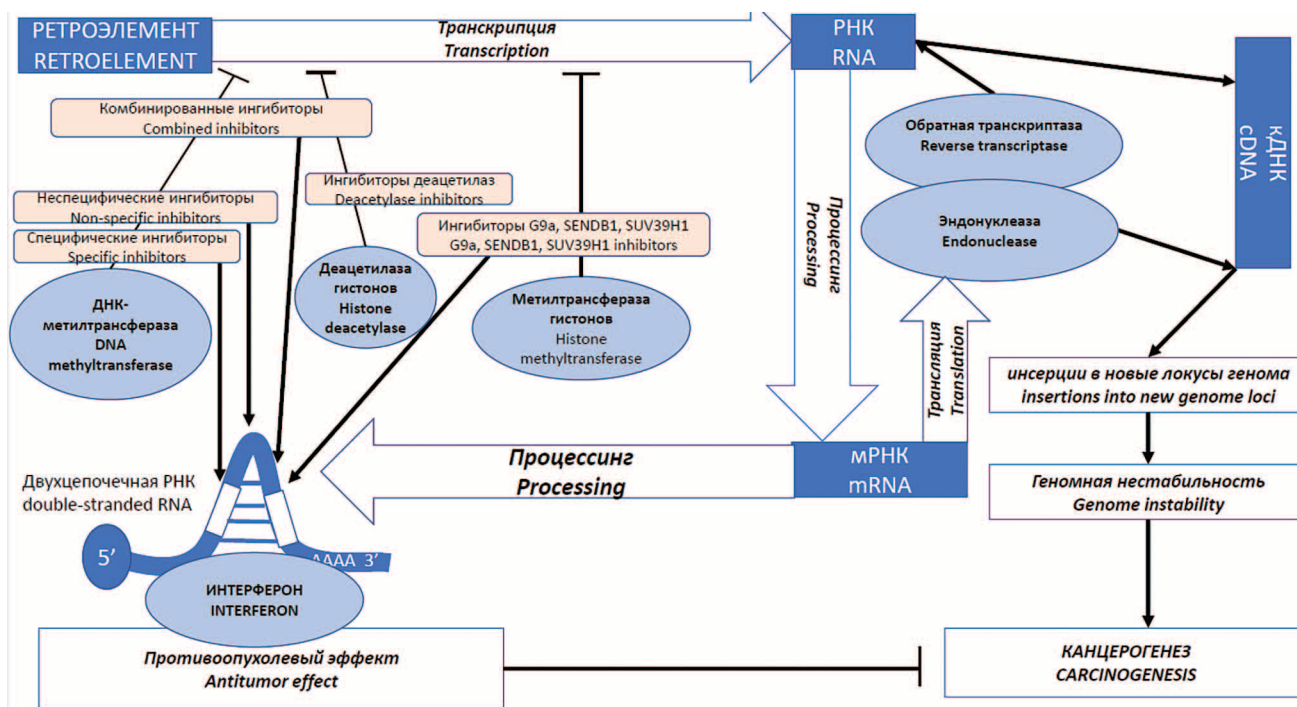


Рисунок 2. Схема используемых вариантов вирусной мимикрии и роли РЭ в канцерогенезе
Figure 2. Scheme of used variants of viral mimicry and the role of retroelements in carcinogenesis

Процессинг днРНК может приводить к образованию специфических микроРНК, участвующих в канцерогенезе: при раке молочной железы экспрессируется днРНК LOC554202, которая процессируется в miR-31 [47] и днРНК H19 в miR-675 [48], из днРНК MIR497HG образуется pri-miR-497, предшественник miR-195 и miR-497 (которая связывается с рибосомами и образует онкосупрессорный пептид miPER497) [49]. Анализ литературных данных показал, что в развитии различных ЗНО участвуют 94 специфических микроРНК, произошедших от транспозонов [42].

Роль ретроэлементов в сплайсосомной таргетной терапии опухолей

Феномен вирусной мимикрии может быть использован в отношении расположенных в интронах генов РЭ, а также последовательностей самих интронов, которые в эволюции произошли от РЭ [50]. Данная методика относится к сплайсосомной таргетной терапии (СТТ) опухолей. Ингибирование компонентов сплайсосомы приводит к дефективному сплайсингу, в результате чего образующиеся молекулы мРНК образуют петли в виде двойной цепочки (рисунок 3) и становятся мишенями для противовирусных систем организма. Продуцируемый в результате интерферон вызывает апоптоз опухолевых клеток. В СТТ проводится воздействие на различные компоненты сплайсинга, к которым относятся SF3B1 белок, стабилизирующий связывание малой ядерной РНК U2 с последовательностью точки

ветвления; белок U2AF1, распознающий динуклеотид AG в области 3'-сайта сплайсинга; SRSF2 связывающий энхансерные мотивы сплайсинга экзонов мРНК; ZRSR2 — компонент сплайсосомы, необходимый для распознавания 3'-сайтов сплайсинга [51].

Поскольку наибольшей иммуногенностью обладают РЭ, в качестве мишеней для вирусной мимикрии в СТТ были предложены дцРНК транскриптов SINE, часто располагающихся в интронах [15]. Эффективность СТТ была продемонстрирована в эксперименте на MYC-позитивных клетках ТНРМЖ. При этом в качестве мишеней были использованы дцРНК, образованные из неправильно сплайсированных мРНК, которые воспринимались противовирусными защитными системами организма. Для этого были использованы нацеленные на сплайсосомный компонент SF3B1 агенты SD6 и H3B-8800 [52]. Для клеток рака простаты характерна высокая чувствительность к ингибитору сплайсосомы E7107, также нацеленному на комплекс SF3B [53].

Необходимо отметить, что мутации самих факторов сплайсинга или воздействующих на него молекул могут играть важную роль в этиопатогенезе ЗНО. Например, при остром миелобластном лейкозе наблюдаются мутации в генах SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2, при волосатоклеточном лейкозе — в гене U2AF1 [51]. Поэтому одним из направлений СТТ может стать диаметрально противоположный принцип — восстановление функции сплайсосомных компонентов для устранения механизмов развития опухоли. При раке почки микроРНК miR-30a-5p и miR-181a-5p подавляют экспрессию SRSF7 (serine/arginine-rich splicing factor 7).

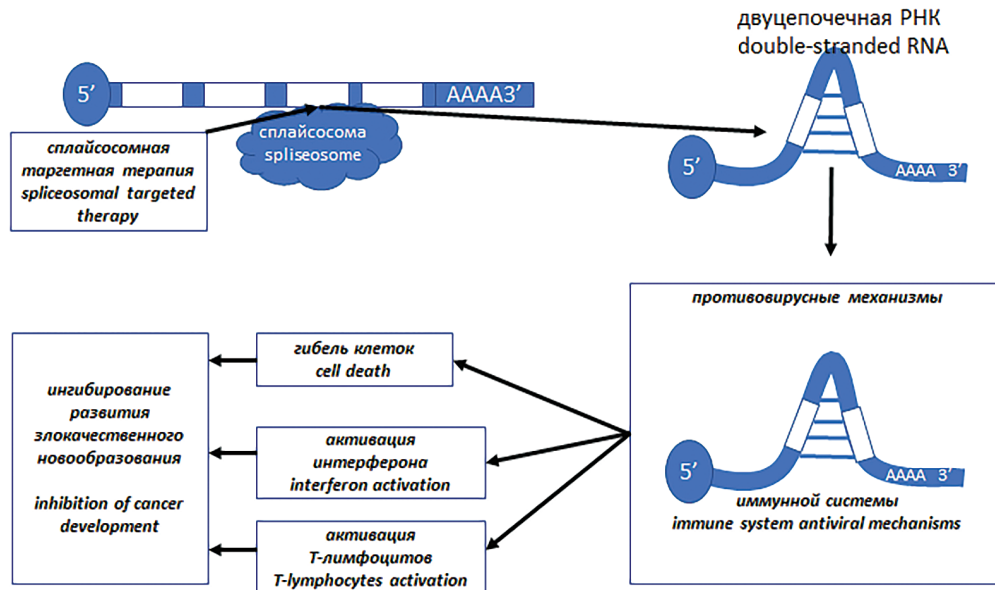


Рисунок 3. Схема активации иммунного ответа против опухоли при использовании сплайсосомной таргетной терапии

Figure 3. Scheme of immune response activation against the tumor using spliceosomal targeted therapy

В результате нарушается сплайсинг регуляторов апоптоза и супрессоров опухолей, что приводит к канцерогенезу [54]. Индуцированные ретиноевой кислотой miR-10a и miR-10b репрессируют SRSF1, приводя к дифференцировке клеток нейробластомы [55].

Ингибирование ретроэлементов в противоопухолевой терапии

Необходимо учесть, что использование вирусной мимикрии в противоопухолевой терапии может иметь негативные последствия, так как ЗНО характеризуются патологической активацией РЭ, которые вызывают геномную нестабильность и канцерогенез. Поэтому, подобно СТТ, в лечении ЗНО в отношении РЭ может быть использована диаметрально противоположная вирусной мимикрии стратегия, направленная на подавление экспрессии РЭ. Для этого возможно ингибирование деметилаз гистонов (ДМГ), характеризующихся гиперэкспрессией в ЗНО с потерей гетерохроматина и активацией РЭ. Мишенью для ингибирования РЭ может стать ДМГ KDM1A (LSD1) подавляет экспрессию HERV и гены, содержащие LTR в своих промоторах, за счет деметилирования H3K9 и усиления ацетилирования H3K27 и метилирования H3K4 [56]. В различных типах опухолей определяются также повышенные уровни представителей подсемейств ДМГ KDM5A/B/C/D семейства JARID1, которое деметилюет H3K4me2 и H3K4me3. К селективным ингибиторам ДМГ относятся CPI-455 и 1,7-нафтиридины, эффективные в отношении устойчивых к химиотерапии ЗНО [57].

Перспективной мишенью для ингибирования активности РЭ в противоопухолевой терапии могла бы стать специфическая метилтрансфераза гистонов SETDB1 (ESET, KMT1E), которая действует на H3K-9me3 независимым от ДМТ способом за счет взаимодействий с KRAB белком цинковых пальцев [58]. Однако исследования показали, что, помимо сайленсинга ретроэлементов, SETDB1 препятствует функции транскрипционных факторов CDX2, ELF3, HNF4G (ядерный фактор гепатоцитов 4 гамма), PPARG (гамма-рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом), VDR (рецептор витамина D). Поэтому истощение SETDB1 в эксперименте способствовало переходу стволовых клеток колоректального рака в постмитотическое состояние с восстановлением нормальной морфологии и глобального профиля экспрессии генов дифференцированных клеток [59]. Соответственно, активация SETDB1 с целью ингибирования патологически активированных в опухолях РЭ может стать причиной других путей канцерогенеза. Подобные механизмы необходимо учитывать в разработке таргетной противоопухолевой терапии. Поэтому наиболее перспективно воздействие на специфические РЭ, являющиеся индукторами канцерогенеза, с использованием в качестве гидов молекулы микроРНК или днРНК, комплементарные этим РЭ (рисунок 4). Другим альтернативным вариантом ингибирования РЭ является использование обратной транскриптазы в качестве мишени.

В клинических исследованиях при колоректальном раке использование нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), показало достоверную эффективность. Помимо устранения геномной нестабильности, вызванной ретроэлементами, НИОТ индуцировали повреждение ДНК и интерфероновый

ответ против опухоли [35]. Противоопухолевая эффективность НИОТ определена в отношении гормон-резистентного рака простаты [34]. На линии клеток рака молочной железы использование НИОТ абаквира и ставудина показало значительное увеличение количества и скорости гибели клеток, ингибирование их миграционной способности, особенно в комбинации с паклитакселом [60]. Мета-анализы показали также снижение риска гепатоцеллюлярной карциномы у больных, принимающих НИОТ тенофовира у больных хроническим вирусным гепатитом В [61].

Перспективно также использование нунуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ). К ним относится эфавиренц, который показал свою противоопухолевую активность на клетках рака поджелудочной железы [62]. ННИОТ этравирин, вызывающий деградацию AGR2 (белок эндоплазматической сети, секретируемый опухолевым микроокружением) *in vitro* подавлял пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток. На моделях мышей комбинация паклитаксела с этраверином более эффективно ингибировала прогрессирование рака яичника [63]. Нужно отметить, что выраженная экспрессия обратной транскриптазы теломеразы ассоциирована с плохим клиническим ответом на ингибиторы иммунных контрольных точек [64], в связи с чем ННИОТ могут быть предложены в комбинированной терапии с данными препаратами.

В качестве инструментов для ингибирования РЭ могут быть использованы антисмысловые олигонуклеотиды (АСО), последовательности РНК длиной 12 — 25 нуклеотидов, которые ингибируют экспрессию генов путем связывания с клеточными мРНК, а также микроРНК и длинными некодирующими РНК [65].

Поскольку РЭ являются ключевыми эволюционными источниками (вследствие этого содержат идентичные последовательности) генов днРНК [41] и микроРНК [42], использование таких АСО может оказывать воздействие на РЭ. Мишенями АСО, помимо некодирующих РНК, являются молекулярные участники сплайсинга, трансляции РНК, деградации мРНК, высвобождения секвестрированного белка [65]. В современной научной литературе не представлены данные о применении АСО, нацеленных на РЭ в онкологии. Однако имеется информация о применении АСО против Alu при возрастной дегенерации желтого пятна [66], против SVA (SINE-VNTR-Alu) РЭ при мышечной дистрофии Фукуямы [67], против HERV HML-2, участвующего в патогенезе бокового амиотрофического склероза [68].

Основой для проектирования АСО, направленных на специфические РЭ, могут стать уже имеющиеся сведения об использовании в онкологии АСО, направленных на микроРНК (которым могли произойти в эволюции от РЭ) [42], онкогены или онкосупрессоры (поскольку они характеризуются тесной взаимосвязью с РЭ [69]). Так, предложены АСО, нацеленные на 11 экзон онкосупрессорного гена *NF2* при нейрофиброматозе 2-го типа [70], на FLT3-ITD (онкогенная *fms*-подобная тирозинкиназа 3) и микроРНК miR-125b при остром миелобластном лейкозе [2], на микроРНК miR-17 (для μ -17-ON), miR-21 (для μ -21-ON) и miR-155 (для μ -155-ON) при лимфосаркоме [71], на онкогенный IGF1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста) [72], супрессоры опухолей Smad7 [73], Stat3 при гепатоцеллюлярной карциноме [74], онкогенный трансформирующий фактор роста TGF- β 2 при раке легкого [75] и THRMЖ [76].

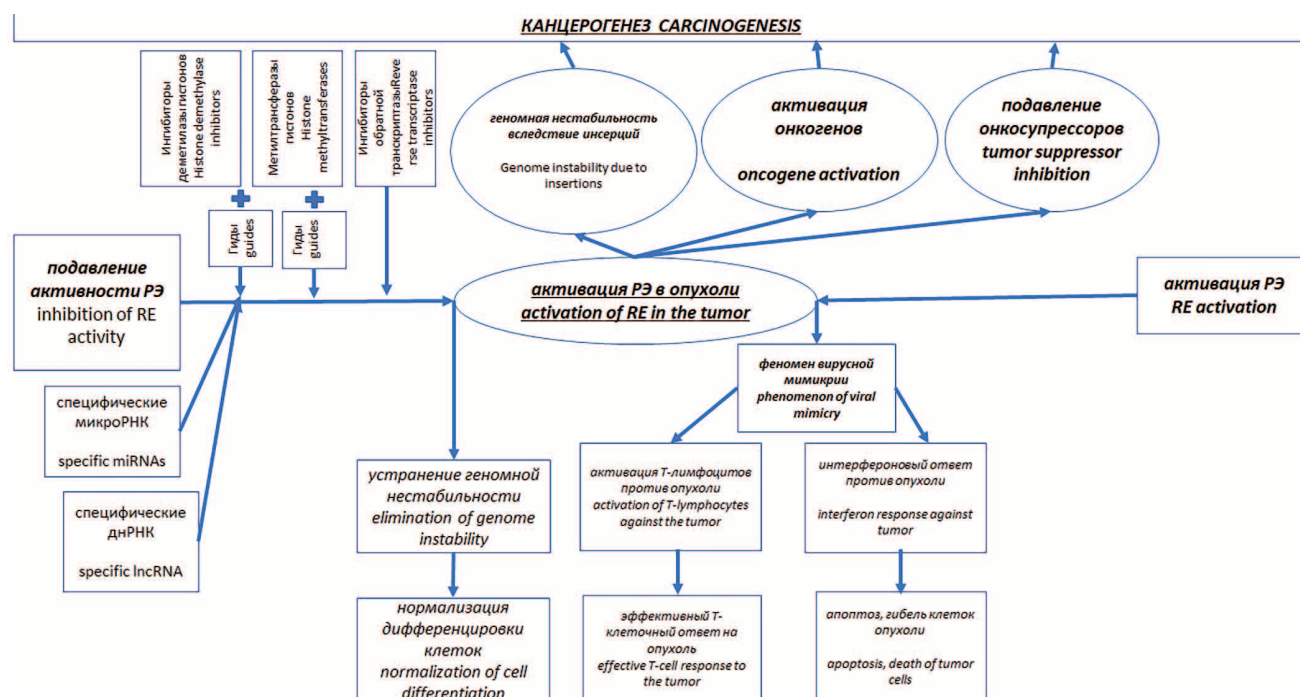


Рисунок 4. Схема противоопухолевой, нацеленной на ретроэлементы

Figure 4. Scheme of retroelement-targeted antitumor therapy

Заключение

Поскольку метод анти-PD-1/PD-L1 малоэффективен при монотерапии, а в комбинации с противоопухолевыми препаратами приводит к серьезным осложнениям, необходим поиск более эффективных и менее токсичных средств. Метод вирусной мимикрии основан на активации экспрессии РЭ в опухоли, за счет чего стимулируется иммунный ответ против ЗНО. Для этого используются ингибиторы ДНК метилтрансферазы, деацетилазы и метилтрансферазы гистонов, которые активируют РЭ и запускают интерфероновый ответ против опухоли. Вариантом вирусной мимикрии является сплайсинговая таргетная терапия, в которой мишенями для иммунного ответа становятся инсертированные в интроны РЭ или сами интроны, произошедшие в эволюции от РЭ. Поскольку в этиопатогенезе ЗНО важную роль играет патологическая активация РЭ, метод вирусной мимикрии может быть наиболее безопасен в комбинации с препаратами, подавляющими активность специфических РЭ и их инсерции. Для этого используют ингибиторы обратной транскриптазы, которые применяются в клинике. Использование ингибиторов деметилаз и метилтрансфераз гистонов, также как метода вирусной мимикрии наиболее перспективно с использованием гидов (микроРНК, днРНК или АСО), которые могли бы рекрутировать ферменты модификации гистонов и ДНК в локусы расположения играющих роль в этиопатогенезе опухоли РЭ (при ингибировании РЭ) или имеющих наибольшее значение в иммунном ответе (при активации РЭ).

Список литературы / References:

- Vinay D.S., Ryan E.P., Pawelec G. et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin. Cancer. Biol.* 2015; 35: S185-S198. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.03.004.
- Chen H., Jayasinghe M.K., Yeo E.Y. et al., CD33-targeting extracellular vesicles deliver antisense oligonucleotides against FLT3-ITD and miR-125b for specific treatment of acute myeloid leukemia. *Cell. Prolif.* 2022; 55(9): e13255.
- Chen D.S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017; 541(7637): 321-330. doi: 10.1038/nature21349.
- Yi M., Zheng X., Niu M. et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions. *Mol. Cancer.* 2022; 21(1): 28. doi: 10.1186/s12943-021-01489-2.
- Wu K., Yi M., Qin S. et al. The efficacy and safety of combination of PD-1 and CTLA-4 inhibitors: a meta-analysis. *Exp. Hematol. Oncol.* 2019; 8: 26. doi: 10.1186/s40164-019-0150-0.
- Wang B.C., Zhang Z.J., Fu C., Wang C. Efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 agents vs chemotherapy in patients with gastric or gastroesophageal junction cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(47):e18054. doi: 10.1097/MD.00000000000018054.
- Liu Y., Zhang X., Wang G., Cui X. Triple Combination Therapy With PD-1/PD-L1, BRAF, and MEK Inhibitor for Stage III-IV Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 2021; 11: 693655. doi: 10.3389/fonc.2021.693655.
- Lv J.W., Li J.Y., Luo L.N. et al. Comparative safety and efficacy of anti-PD-1 monotherapy, chemotherapy alone, and their combination therapy in advanced nasopharyngeal carcinoma: findings from recent advances in landmark trials. *J. Immunother. Cancer.* 2019; 7(1): 159. doi: 10.1186/s40425-019-0636-7.
- Zhang x., Ran Y., Wang K. et al. Incidence and risk of hepatic toxicities with PD-1 inhibitors in cancer patients: a meta-analysis. *Drug. Des. Devel. Ther.* 2016; 10: 3153-3161. doi: 10.2147/DDDT.S115493.
- Xu D., Liu H., Xiang M. et al. The relationship between pneumonitis and programmed cell death-1/programmed cell death ligand 1 inhibitors among cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(41): e22567. doi: 10.1097/MD.00000000000022567.
- Tian Y., Li R., Liu Y. et al. The Risk of Immune-Related Thyroid Dysfunction Induced by PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 2021; 11: 667650. doi: 10.3389/fonc.2021.667650.
- Tian Y., Zhang C., Dang Q. et al. Risk of Rash in PD-1 or PD-L1-Related Cancer Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Oncol.* 2022; 2022: 4976032. doi: 10.1155/2022/4976032.
- Nie R.C., Chen G.M., Wang Y. et al. Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 Monotherapy or Combinational Therapy in Patients Aged 75 Years or Older: A Study-Level Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 2021; 11: 538174. doi: 10.3389/fonc.2021.538174.
- Chen R., Ishak C.A., De Carvalho D.D. Endogenous Retroelements and the Viral Mimicry Response in Cancer Therapy and Cellular Homeostasis. *Cancer. Discov.* 2021;11(11):2707-2725. doi: 10.1158/2159-8290.
- Mehdipour P., Marhon S.A., Ettayebi I. et al. Epigenetic therapy induces transcription of inverted SINEs and ADAR1 dependency. *Nature.* 2020; 471: 169-173. doi: 10.1038/s41586-021-03329-1.
- Chiappinelli K.B., Strissel P.L., Desrichard A. et al. Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses. *Cell.* 2015; 162: 974-86.
- Attermann A.S., Bjerregaard A.M., Saini S.K. et al. Human endogenous retroviruses and their implication for immunotherapeutics of cancer. *Ann. Oncol.* 2018; 29: 2183-2191.
- Bermejo A.V., Ragonnaud E., Daradounis J., Holst P. Cancer Associated Endogenous Retroviruses: Ideal Immune Target for Adenovirus-Based Immunotherapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 4843.
- De Koning A.P., Gu W., Castoe T.A. et al. Repetitive Elements May Comprise Over Two-Thirds of the Human Genome. *PLOS Genetics.* 2011; 7(12): e1002384.
- Shen J.Z., Qiu Z., Wu Q. et al. FBXO44 promotes DNA replication-coupled repetitive element silencing in cancer cells. *Cell.* 2021; 184: 352-69. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.042.
- Von Hoff D.D., Schilsky R., Reichert C.M. et al. Toxic effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in man. *Cancer Treat. Rep.* 1979; 63(9-10): 1527-1531.
- Chiappinelli K.B., Strissel P.L., Desrichard A. et al. Inhibiting DNA Methylation Causes an Interferon Response in Cancer via dsRNA Including Endogenous Retroviruses. *Cell.* 2015; 162(5): 974-986. doi: 10.1016/j.cell.2015.07.011.
- Roulois D., Loo Yau H., Singhania R. et al. DNA-demethylating agents target colorectal cancer cells by inducing viral mimicry by endogenous transcripts. *Cell.* 2015; 162: 961-73.
- Nebbioso A., Carafa V., Benedetti R., Altucci L. Trials with 'epigenetic' drugs: an update. *Mol. Oncol.* 2012; 6(6): 657-682.
- Kantarjian H.M., Roboz G.J., Kropf P.L. et al. Guadecitabine (SGI-110) in treatment-naïve patients with acute myeloid leukaemia: phase 2 results from a multicentre, randomised, phase 1/2 trial. *The Lancet. Oncology.* 2017; 18(10): 1317-1326.

26. Hoy S.M. Tazemetostat: first approval. *Drugs*. 2020; 80: 513–521. doi: 10.1007/s40265-020-01288-x.
27. Deblais G., Tonekaboni S.M., Grillo G. et al. Epigenetic switch-induced viral mimicry evasion in chemotherapy-resistant breast cancer. *Cancer. Discov.* 2020; 10: 1312–29.
28. Morel K.L., Sheahan A.V., Burkhart D.L. et al. EZH2 inhibition activates a dsRNA-STING-interferon stress axis that potentiates response to PD-1 checkpoint blockade in prostate cancer. *Nat. Cancer*. 2021; 2(4): 444–456. doi: 10.1038/s43018-021-00185-w.
29. Topper M.J., Vaz M., Chiappinelli K.B. et al. Epigenetic therapy ties MYC depletion to reversing immune evasion and treating lung cancer. *Cell*. 2017; 171: 1284–300.
30. Stone M.L., Chiappinelli K.B., Li H. et al. Epigenetic therapy activates type I interferon signaling in murine ovarian cancer to reduce immunosuppression and tumor burden. *Proc Natl Acad. Sci. USA*. 2017; 114: E10981–E90. doi: 10.1073/pnas.1712514114.
31. Monaghan L., Massett M.E., Bunschoten R.P. et al. The emerging role of H3K9me3 as a potential therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Front. Oncol.* 2019; 9: 705. doi: 10.3389/fonc.2019.00705.
32. Liu M., Thomas S.L., DeWitt A.K. et al. Dual inhibition of DNA and histone methyltransferases increases viral mimicry in ovarian cancer cells. *Cancer Res.* 2018; 78: 5754–66.
33. Cuellar T.L., Herzner A.M., Zhang X. et al. Silencing of retrotransposons by SETDB1 inhibits the interferon response in acute myeloid leukemia. *J. Cell. Biol.* 2017; 216: 3535–3549.
34. Sciamanna I., Sinibaldi-Vallebona P., Serafino A., Spadafora C. LINE-1-encoded reverse Transcriptase as a target in cancer therapy. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 2018; 23(7): 1360–1369. doi: 10.2741/4648.
35. Rajurkar M., Parikh A.R., Solovyov A. et al. Reverse Transcriptase Inhibition Disrupts Repeat Element Life Cycle in Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* 2022; 12(6): 1462–1481. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1117.
36. Ye D., Jiang D., Zhang X., Mao Y. Alu Methylation and Risk of Cancer: A Meta-analysis. *Am. J. Med. Sci.* 2020; 359(5): 271–280. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.03.002.
37. Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A. et al. LINE-1 hypomethylation in blood and tissue samples as an epigenetic marker for cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(10): e109478. DOI: 10.1371/journal.pone.0109478.
38. Rodriguez-Martin B., Alvarez E.G., Baez-Ortega A. et al. Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition. *Nat Genet* 2020; 52: 306–319. doi: 10.1038/s41588-019-0562-0.
39. Jang H.S., Shah N.M., Du A.Y. et al. Transposable elements drive widespread expression of oncogenes in human cancer. *Nat. Genet.* 2019; 51: 611–617.
40. Ye D., Jiang D., Li Y. et al. The role of LINE-1 methylation in predicting survival among colorectal cancer patients: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Oncol.* 2017; 22(4): 749–757. doi: 10.1007/s10147-017-1106-1.
41. Johnson R., Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA*. 2014; 20: 959–976.
42. Mustafin R.N. Interrelation of microRNAs and transposons in aging and carcinogenesis. *Advances in Gerontology*. 2022; 12(3): 264–277. doi: 10.1134/S2079057022030092.
43. Jin X., Xu X.E., Jiang Y.Z. et al. The endogenous retrovirus-derived long noncoding RNA TROJAN promotes triple-negative breast cancer progression via ZMYND8 degradation. *Sci. Adv.* 2019; 5(3): eaat9820. doi: 10.1126/sciadv.aat9820.
44. Kulski J.K. Long Noncoding RNA HCP5, a Hybrid HLA Class I Endogenous Retroviral Gene: Structure, Expression, and Disease Associations. *Cells*. 2019; 8(5): 480. doi: 10.3390/cells8050480.
45. Deng B., Xu W., Wang Z. et al. An LTR retrotransposon-derived lncRNA interacts with RNF169 to promote homologous recombination. *EMBO Rep.* 2019; 20(11): e47650. doi: 10.15252/embr.201847650.
46. Wu Y., Zhao Y., Huan L. et al. An LTR Retrotransposon-Derived Long Noncoding RNA lncMERS2A Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression by Binding p120-Catenin. *Cancer Res.* 2020; 80(5): 976–987. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2115.
47. Augoff K., McCue B., Plow E.F., Sossey-Alaoui K. MiR-31 and its host gene lncRNA LOC554202 are regulated by promoter hypermethylation in triple-negative breast cancer. *Mol. Canc.* 2012; 11: 5. doi: 10.1186/1476-4598-11-5.
48. Collette J., Le Bourhis X., Adriaenssens E. Regulation of human breast cancer by the long non-coding RNA H19. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18: 2319. doi: 10.3390/ijms18112319.
49. Prel A., Dozier C., Combier J.P. et al. Evidence That Regulation of Pri-miRNA/miRNA Expression Is Not a General Rule of miPEPs Function in Humans. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 3432.
50. Haack D.B., Toor N. Retroelement origins of pre-mRNA splicing. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2020; 11(4): e1589. doi: 10.1002/wrna.1589.
51. Yang H., Beutler B., Zhang D. Emerging roles of spliceosome in cancer and immunity. *Protein Cell* 2022; 13(8): 559–579. doi: 10.1007/s12338-021-00856-5.
52. Bowling E.A., Wang J.H., Gong F. et al. Spliceosome-targeted therapies trigger an antiviral immune response in triple-negative breast cancer. *Cell*. 2021; 184: 384–403.
53. Zhang D., Hu Q., Liu X. et al. Intron retention is a hallmark and spliceosome represents a therapeutic vulnerability in aggressive prostate cancer. *Nat. Commun.* 2020; 11: 2089. doi: 10.1038/s41467-020-15815-7.
54. Boguslawska J., Sokol E., Rybicka B. et al. microRNAs target SRSF7 splicing factor to modulate the expression of osteopontin splice variants in renal cancer cells. *Gene*. 2016; 595: 142–149. doi: 10.1016/j.gene.2016.09.031.
55. Meseguer S., Mudduluru G., Escamilla J.M. et al. MicroRNAs-10a and -10b contribute to retinoic acid-induced differentiation of neuroblastoma cells and target the alternative splicing regulatory factor SFRS1 (SF2/ASF). *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 4150–4164. doi: 10.1074/jbc.M110.167817.
56. Macfarlan T.S., Gifford W.D., Agarwal S. et al. Endogenous retroviruses and neighboring genes are coordinately repressed by LSD1/KDM1A. *Genes. Dev.* 2011; 25: 594–607. doi: 10.1101/gad.2008511.
57. Harmeyer K.M., Facompre N.D., Herlyn M., Basu D. JARID1 histone demethylases: emerging targets in cancer. *Trends Cancer*. 2017; 3: 713–25.
58. Fukuda K., Shinkai Y. SETDB1-mediated silencing of retroelements. *Viruses*. 2020; 12: 596.
59. Lee S., Lee C., Hwang C.Y. et al. Network inference analysis identifies SETDB1 as a key regulator for reverting colorectal cancer cells into differentiated normal-like cells. *Mol. Cancer. Res* 2020; 18: 118–129.
60. Sekeroglu Z.A., Sekeroglu V., Kucuk N. Effects of Reverse Transcriptase Inhibitors on Proliferation, Apoptosis, and Migration in Breast Carcinoma Cells. *Int. J. Toxicol.* 2021; 40(1): 52–61. doi: 10.1177/1091581820961498.
61. Choi W.M., Choi J., Lim Y.S. Effects of Tenofovir vs Entecavir on Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19(2): 246–258.e9. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.008.
62. Hecht M., Erber S., Harrer T. et al. Efavirenz Has the Highest Anti-Proliferative Effect of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors against Pancreatic Cancer Cells. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0130277. doi: 10.1371/journal.pone.0130277.

63. Ly T.T.G., Yun J., Ha J. et al. Inhibitory Effect of Etravirine, a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, via Anterior Gradient Protein 2 Homolog Degradation against Ovarian Cancer Metastasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(2): 944. doi: 10.3390/ijms23020944.
64. Bao H., Bai T., Takata K. et al. High expression of carcinoembryonic antigen and telomerase reverse transcriptase in circulating tumor cells is associated with poor clinical response to the immune checkpoint inhibitor nivolumab. *Oncol. Lett.* 2018; 15(3): 3061-3067. doi: 10.3892/ol.2017.7671.
65. Quemener A.M., Bachelot L., Forestier et al. The powerful world of antisense oligonucleotides: From bench to bedside. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2020; 11(5): e1594. doi: 10.1002/wrna.1594.
66. Kaneko H., Dridi S., Tarallo V. et al. *Nature.* 2011; 471(7338): 325-30. doi: 10.1038/nature09830.
67. Taniguchi-Ikeda M., Kobayashi K., Kanagawa M. et al. Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. *Nature.* 2011; 478(7367): 127-31. doi: 10.1038/nature10456.
68. Li W., Pandya D., Pasternack N. et al. Retroviral Elements in Pathophysiology and as Therapeutic Targets for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2022; 19(4): 1085-1101. doi: 10.1007/s13311-022-01233-8.
69. Мустафин Р.Н. Влияние ретроэлементов на онкогены и онко-супрессоры в канцерогенезе. *Современная онкология.* 2022; 23(4): 666-673.
70. Catusus N., Rosas I., Bonache S. et al. Antisense oligonucleotides targeting exon 11 are able to partially rescue the NF2-related schwannomatosis phenotype in vitro. *Mol. Ther. Nucleic. Acids.* 2022; 30: 493-505. doi: 10.1016/j.omtn.2022.10.026.
71. Gaponova S., Patutina O., Senkova A. et al. Single Shot vs. Cocktail: A Comparison of Mono- and Combinative Application of miRNA-Targeted Mesyl Oligonucleotides for Efficient Antitumor Therapy. *Cancers (Basel).* 2022; 14(18): 4396. doi: 10.3390/cancers14184396.
72. Guan J., Pan Y., Li H. et al. Activity and Tissue Distribution of Antisense Oligonucleotide CT102 Encapsulated with Cytidinyl/Cationic Lipid against Hepatocellular Carcinoma. *Mol. Pharm.* 2022; 19(12): 4552-4564. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00026.
73. Maresca C., Maggio G.D., Stolfi C. et al. Smad7 Sustains Stat3 Expression and Signaling in Colon Cancer Cells. *Cancers (Basel).* 2022; 14(20): 4993. doi: 10.3390/cancers14204993.
74. Nishina T., Fujita T., Yoshizuka N. et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and preliminary antitumour activity of an antisense oligonucleotide targeting STAT3 (danvatirsen) as monotherapy and in combination with durvalumab in Japanese patients with advanced solid malignancies: a phase 1 study. *BMJ Open* 2022; 12(10): e055718. doi: 10.1136/bmjopen-2021-055718.
75. Yao Y., Li J., Qu K. et al. Immunotherapy for lung cancer combining the oligodeoxynucleotides of TLR9 agonist and TGF- β 2 inhibitor. *Cancer Immunol Immunother* 2022. doi: 10.1007/s00262-022-03315-0.
76. Lee H.K., Ji H.J., Shin S.K. et al. Targeting transforming growth factor- β 2 by antisense oligodeoxynucleotide accelerates T cell-mediated tumor rejection in a humanized mouse model of triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2022; 71(9): 2213-2226. doi: 10.1007/s00262-022-03157-w.



Уважаемые коллеги!

Сообщаем Вам, что теперь у нас есть телеграм-канал:

<https://t.me/medarhive>,

в котором публикуются новости о деятельности журнала, в том числе о проводимых им в рамках расширения образовательной деятельности мероприятиях, а также медицинские новости, анонсы интересных мероприятий и другое.

Подписывайтесь на наш канал!