

Пути развития иммунотерапии колоректального рака

Р.Н. Мустафин

Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

Реферат

В иммунотерапии колоректального рака использование антител против контрольных точек PD-1/PD-L1 показало низкую эффективность и развитие ряда побочных эффектов с поражением печени, лёгкого и щитовидной железы. По этой причине для стимуляции противоопухолевого иммунного ответа необходим поиск других мишеней, в качестве которых могут быть использованы ретроэлементы. Эпигенетическая активация их экспрессии с помощью ингибиторов метилтрансфераз гистонов и дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) приводит к образованию двухцепочечных рибонуклеиновых кислот (РНК), стимулирующих противовирусный ответ интерферона, который вызывает апоптоз клеток опухоли. В данном методе вирусной мимикрии показан объективный ответ при колоректальном раке и других злокачественных новообразованиях. Однако активация ретротранспозонов — индуктор канцерогенеза и необходимое условие для клональной эволюции и развития химиорезистентности. В свете этого наиболее рациональна комбинация метода вирусной мимикрии с селективным ингибированием участвующих в патогенезе колоректального рака ретроэлементов. Для этого можно использовать специфические микроРНК, рекрутирующие ДНК-метилтрансферазы в локусы расположения ретроэлементов за счёт комплементарности нуклеотидных последовательностей, что обусловлено их эволюционным родством. Анализ научной литературы позволил выявить 28 микроРНК, произошедших от транспозонов и ассоциированных с колоректальным раком, из которых некоторые проявляют онкосупрессивную активность, другие — онкогенную. Данные микроРНК можно использовать в качестве гидов для эпигенетического воздействия на ретроэлементы, вовлечённые в канцерогенез колоректального рака.

Ключевые слова: иммунотерапия, колоректальный рак, микроРНК, ретроэлементы.

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Пути развития иммунотерапии колоректального рака. *Казанский мед. ж.* 2023;104(4):564–572. DOI: 10.17816/KMJ120105.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ120105

Options for the development of colorectal cancer immunotherapy

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

In colorectal cancer immunotherapy, the use of antibodies against the PD-1/PD-L1 checkpoints showed low efficacy and the development of a number of side effects with damage to the liver, lung, and thyroid gland. For this reason, to stimulate the antitumor immune response, it is necessary to search for other targets, which can be used as retroelements. Epigenetic activation of their expression with inhibitors of histone methyltransferases and deoxyribonucleic acids (DNA) leads to the formation of double-stranded ribonucleic acids (RNA) that stimulate the antiviral response of interferon, which causes apoptosis of tumor cells. This method of viral mimicry shows an objective response in colorectal cancer and other malignant neoplasms. However, activation of retrotransposons is an inducer of carcinogenesis and a necessary condition for clonal evolution and the development of chemoresistance. Therefore, the most rational combination of the method of viral mimicry is with selective inhibition of retroelements involved in the pathogenesis of colorectal cancer. For this purpose, specific miRNAs, that recruit DNA methyltransferases to the loci of the location of retroelements due to the complementarity of

Для переписки: ruji79@mail.ru

Поступила 03.01.2023; принята в печать 07.03.2023;

опубликована: 30.06.2023.

© Эко-Вектор, 2023. Все права защищены.

For correspondence: ruji79@mail.ru

Submitted 03.01.2023; accepted 07.03.2023;

published: 30.06.2023.

© Eco-Vector, 2023. All rights reserved.

nucleotide sequences, which is due to their evolutionary relationship, can be used. An analysis of the scientific literature revealed 28 miRNAs derived from transposons and associated with colorectal cancer, some of which exhibit oncosuppressive activity, while others exhibit oncogenic activity. These miRNAs can be used as guides for epigenetic effects on retroelements involved in colorectal cancer carcinogenesis.

Keywords: immunotherapy, colorectal cancer, microRNA, retroelements.

For citation: Mustafin RN. Options for the development of colorectal cancer immunotherapy. *Kazan Medical Journal*. 2023;104(4):564–572. DOI: 10.17816/KMJ120105.

Введение

Согласно данным International Agency for Research on Cancer (<https://gco.iarc.fr>), в мире колоректальный рак (КРР) занимает третье место по распространённости среди всех злокачественных новообразований (ЗНО). Заболеваемость КРР на 2020 г. составила 24,8 на 100 000 населения. В Российской Федерации независимо от пола рак ободочной, прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса составил 12,3% всех ЗНО [1]. В связи с этим актуальна разработка эффективных методов лечения КРР.

Одним из перспективных направлений может стать иммунотерапия, поскольку прогрессирование канцерогенеза обусловлено ускользанием от иммунного ответа за счёт активации негативных регуляторных путей, которые называют контрольными точками. Известны контрольные точки запрограммированной клеточной гибели (PD-1 — от англ. programmed cell death) и цитотоксического белка Т-лимфоцитов (CTLA4 — от англ. cytotoxic T-lymphocyte protein 4).

Рецептор поверхности клеток PD-1 экспрессируется Т-клетками при их активации и связывается с одним из двух лигандов на поверхности опухолевых клеток PD-L1 и PD-L2, что ведёт к подавлению активности Т-лимфоцитов. По этой причине антитела, блокирующие взаимодействие PD-L1 с PD-1, активируют иммунный противовирусный ответ на клетки ЗНО [2]. Поскольку лиганды PD-L1 и PD-L2 находятся также на поверхности нормальных клеток [2], не исключено провоцирование аутоиммунных реакций анти-PD-1/PD-L1 препаратами.

Кроме того, согласно проведённым метаанализам, анти-PD-1/PD-L1 вызывают токсическое поражение печени [3], иммунозависимый пневмонит [4] и дисфункцию щитовидной железы (особенно гипотиреоз) [5]. Совместный приём анти-PD-L1/PD-1 с ингибиторами BRAF и MEK значительно повышает риск развития лихорадки, астении, миалгии, артралгии, гипотиреоза, поражения печени с изменением уровня аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы [6].

Эффективность монотерапии анти-PD-L1/PD-1 невысока. У большинства больных КРР

анти-PD-L1/PD-1 неэффективны, они оказывают воздействие лишь на опухоли с высокой микросателлитной нестабильностью (около 15% всех КРР) и общей мутационной нагрузкой. Объективный ответ отмечают лишь у 31% пациентов в течение 12 мес терапии [7].

Резистентность к анти-PD-L1/PD-1 развивается вследствие тяжёлого истощения Т-клеток, активации альтернативных иммунных контрольных точек, подавления молекул главного комплекса гистосовместимости класса I, выработки подавляющих Т-клеточный противоопухолевый ответ метаболитов (PEG2, ROS, IDO) клетками ЗНО и продукции различных иммуносупрессивных факторов (таких, как интерлейкины-6 и -10, трансформирующий фактор роста β , сосудистый эндотелиальный фактор роста, ROS) [8]. В связи с этим необходим поиск новых способов иммунотерапии ЗНО, нацеленных на более специфические мишени, вовлечённые в канцерогенез, в качестве которых наиболее перспективно использовать входящие в состав генома человека ретроэлементы (РЭ), дисрегуляция которых характерна для КРР.

РЭ — мобильные генетические элементы, которые перемещаются в пределах генома хозяина с помощью обратной транскрипции собственных рибонуклеиновых кислот (РНК) и интеграции образованной комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в новые локусы. Автономные РЭ кодируют обратную транскриптазу и интегразу. К ним относятся содержащие длинные диспергированные повторы (LTR) эндогенные ретровирусы (ERV) и не содержащие LTR длинные диспергированные повторы (LINE). Неавтономные РЭ включают короткие диспергированные повторы (SINE), в том числе наиболее распространённые Alu-элементы, а также комплексные SVA (SINE-R, VNTR, Alu). Роль РЭ в канцерогенезе обусловлена инсерциями в гены онкосупрессоров с их ингибированием и активацией онкогенов [9].

Транспозоны и остатки их последовательностей занимают более 2/3 генома человека [10], играя важнейшую роль в управлении экспрессии генов за счёт цис-, транс-регуляции и воздействия на эпигенетические факто-

ры, к которым относятся метилирование ДНК, модификации гистонов и РНК-интерференция с помощью некодирующих РНК [9]. LINE-1 (L1) занимают 17% всех последовательностей ДНК и, помимо ретротранспозиций своих копий, способствуют соматическим перемещениям неавтономных Alu-элементов, SVA и процессированных псевдогенов [11]. ERV составляют 8% генома человека [12].

Роль ретроэлементов в патогенезе колоректального рака

KPP характеризуется обильной экспрессией РЭ [13] под влиянием эпигенетической дисрегуляции. В 2012 г. исследование тканей KPP позволило выявить инсерции РЭ в 69 из 107 образцов [14]. Полногеномное секвенирование образцов KPP показало наличие множества ретротранспозиций L1 в одной опухоли (от 14 до 15) с новыми инсерциями (25 событий) в субклонах, что свидетельствует о роли РЭ в клональной эволюции KPP [15]. Более того, экспрессия РЭ под влиянием противоопухолевых препаратов (этопозид) способствует развитию химиорезистентности KPP, что было продемонстрировано в отношении активации HERV-WE1, HERV-FRD1, HERV-31 и HERV-V1 [16].

В 2019 г. при исследовании 7769 образцов различных ЗНО были выявлены инсерции РЭ в 70% образцов KPP с активацией протоонкогенов под влиянием интегрированных промоторов HERV и LINE-1 [17]. Выраженность экспрессии РЭ влияет на выживаемость пациентов с ЗНО, что свидетельствует о значимости РЭ в механизмах прогрессирования опухолей [18].

Инсерционный мутагенез под влиянием РЭ при KPP приводит к инактивации онкосупрессорных генов *BRAF*, *TP53*, *APC*, что способствует прогрессированию канцерогенеза [19]. Более того, ген *APC* (герминальная мутация вызывает наследственный аденоматозный полипоз ободочной кишки — синдром Гарднера) содержит горячие точки мутагенеза для инсерций L1, которые становятся иницирующими событиями для развития KPP [20].

Для наследственного KPP (синдром Линча — 3% всех случаев KPP) были выявлены горячие точки мутагенеза для инсерций AluYa5 [21]. Проведённое в 2020 г. исследование соматических ретротранспозиций в проекте PCAWG (Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes) показало наличие данных событий в 70% образцов KPP [11].

Исследования метастатического KPP у пациентов продемонстрировали повышенные уровни ERV (вследствие усиленной экспрессии гена ДНК-деметилазы TET2), которые сопровожда-

лись иммунным и противовирусным ответом [12]. РЭ взаиморегулируются с длинными некодирующими РНК, что может быть использовано для эпигенетической терапии KPP. Так, в 53% образцов KPP были выявлены высокие уровни экспрессии длинной некодирующей РНК EDAVR (Endogenous Retroviral-Associated Adenocarcinoma RNA), ассоциированной с ERV MER48, промотор которого служит драйвером транскрипции EDAVR [22].

Перспективы ингибирования ретроэлементов в лечении опухолей

Поскольку в патогенезе KPP важную роль играют гиперактивированные РЭ, перспективным направлением в лечении данного ЗНО могло бы стать использование нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, которые обычно применяют в терапии вирусных инфекций. В клинических исследованиях использование нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы показало достоверную эффективность при KPP. Помимо устранения геномной нестабильности, вызванной РЭ, они индуцируют повреждение ДНК и интерфероновый ответ против опухоли [13].

Кроме того, экспериментальные исследования, проведённые в 2015 г., показали эффективность противовирусных препаратов (амантадина, рибавирина, плеконарида) в преодолении химиорезистентности KPP, обусловленной активацией HERV под влиянием противоопухолевых препаратов [16]. Ингибиторы обратной транскриптазы могут потенцировать также действие ингибиторов иммунных контрольных точек за счёт подавления экспрессии обратной транскриптазы теломеразы [23].

Помимо KPP, противоопухолевая эффективность нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы определена в отношении гормон-резистентного рака предстательной железы [24]. На линии клеток рака молочной железы использование нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы абакавира и ставудина показало значительное увеличение количества и скорости гибели клеток, ингибирование их миграционной способности, особенно в комбинации с паклитакселом [25]. Проведённые метаанализы показали также снижение риска гепатоцеллюлярной карциномы у принимающих нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы тенофовир больных хроническим вирусным гепатитом В [26].

К нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы относится эфавиренз, который показал свою противоопухолевую эффектив-

ность на клетках рака поджелудочной железы [27]. Этравирин, вызывающий деградацию AGR2 (белок эндоплазматической сети, секретруемый опухолевым микроокружением), *in vitro* подавляет пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток. На моделях мышей комбинация паклитаксела с этраверином более эффективно ингибировала прогрессирование рака яичника [28].

Для подавления активности РЭ при КРР перспективно также использовать ингибиторы деметилазы гистонов, которые способствуют сайленсингу РЭ. Примером служит KDM1A, которая подавляет экспрессию HERV и гены, содержащие LTR в своих промоторах, за счёт деметилирования H3K9 и усиления ацетилирования H3K27 и метилирования H3K4 [29].

В различных типах опухолей определяют также повышенные уровни представителей подсемейств деметилазы гистонов KDM5A/B/C/D семейства JARID1, которые деметилируют H3K4me2 и H3K4me3. К их селективным ингибиторам относятся CPI-455 и 1,7-нафтиридины, эффективные в отношении устойчивых к химиотерапии ЗНО [30].

Однако не всегда сайленсинг РЭ приводит к противоопухолевому эффекту. Так, ДНК-метилтрансфераза SETDB1 (синонимы KMT1E, ESET), которая образует репрессивные метки на H3K9, подавляет экспрессию РЭ, но является онкогеном, поскольку одновременно ингибирует ген *TP53*. По этой причине экспрессия SETDB1 играет решающую роль в выживании большинства типов ЗНО, в том числе КРР [31]. Подобные свойства мишеней для эпигенетической терапии ЗНО необходимо учитывать во избежание эффекта стимулирования роста опухоли.

Эпигенетическая активация ретротранспозонов в лечении колоректального рака

Несмотря на важную роль активации РЭ в опухолевой прогрессии и эффекты от ингибирования РЭ в лечении КРР и других ЗНО, в иммунотерапии КРР существует диаметрально противоположный подход, направленный на стимуляцию противовирусного иммунитета, направленного на образованные из транскриптов РЭ двухцепочечные РНК. Данный метод назван вирусной мимикрией и связан с воздействием на искусственную эпигенетическую активацию РЭ за счёт ингибирования ДНК-метилтрансферазы (ДМТ) и метилтрансферазы гистонов [32].

В ответ на усиленную экспрессию РЭ и образование двухцепочечных РНК активируется

интерфероновый ответ, запускающий апоптоз клеток ЗНО. В качестве сенсоров двухцепочечных РНК могут служить митохондриальные антивирусные сигнальные белки MAVS и Toll-подобные рецепторы TLR3 [33]. Продукты транскрипции HERV распознаются также Т-киллерами, которые уничтожают клетки ЗНО [34], что можно применять для ДНК-вакцинации на основе вирусных векторов [35].

Для вирусной мимикрии могут быть использованы ингибиторы ДМТ 5-аза-2-деоксицитидин и 5-азацитидин (5AC), которые впервые в клинике были использованы ещё в 1979 г. при лечении миелолейкоза [36]. В 2015 г. в доклинических исследованиях на клетках КРР [37] и рака молочной железы [38] был описан феномен вирусной мимикрии под влиянием 5-аза-2-деоксицитидина [37, 38].

Клинические исследования, проведённые в 2017 г., показали эффективность ненуклеозидного ингибитора ДМТ гуадецитабина (SGI-110) у больных острым миелобластным лейкозом [39]. Таземостат ингибирует метилтрансферазу гистонов EZH, которая устанавливает метки метилирования лизина 27 гистона H3 (H3K27me) в локусах РЭ. Эффективность таземостата в клинических исследованиях при лечении мезотелиомы, эпителиоидной саркомы и крупноклеточной В-клеточной лимфомы [40] стала основой для применения ингибиторов EZH2 в лечении резистентного к химиотерапии рака молочной железы [41], а также рака предстательной железы (в комбинации с анти-PD-1) [42]. Ингибиторы метилтрансферазы гистонов G9a оказались эффективными в отношении рака яичника [43].

Мишенью для вирусной мимикрии в противоопухолевой терапии может стать метилтрансфераза гистонов SUV39H1, которая рекрутируется с помощью FBXO44 в локусы РЭ в геноме [44]. Однако, помимо стимуляции противовирусного ответа, РЭ обладают иммуносупрессивным действием, что объясняет их ключевую роль в канцерогенезе. Так, инъекции эмбрионам рыбки данио метастатических клеток КРР с активированной экспрессией HERV способствовали значительному снижению уровней интерлейкина-1 и миелопероксидазы [45]. Это свидетельствует в пользу того, что для вирусной мимикрии наиболее приемлемо применение селективного подхода, направленного на стимуляцию специфических РЭ, обладающих стимулирующим противовирусным ответом действием и не участвующих в патогенезе КРР.

Кроме того, перспективен поиск препаратов, обладающих дополнительными противо-

Таблица 1. Характер изменения экспрессии происходящих от транспозонов микроРНК при колоректальной аденокарциноме

| МикроРНК | Транспозон, источник микроРНК [авторы] | Изменение экспрессии микроРНК [48] |
|----------|----------------------------------------|------------------------------------|
| miR-1249 | LINE/L2 [51–53] | Снижение |
| miR-1266 | SINE/MIR [52, 53] | Снижение |
| miR-1271 | LINE/L2 [51–52] | Снижение |
| miR-1296 | LINE/L2 [54] | Снижение |
| miR-151a | LINE/L2 [50–52, 55] | Повышение |
| miR-192 | LINE/L2 [54] | Повышение |
| miR-1976 | SINE/MIR [54] | Повышение |
| miR-2355 | LINE/RTE-BovB [52, 53, 55] | Повышение |
| miR-28 | LINE/L2 [50–52, 55] | Снижение |
| miR-320b | DNA/hAT-Charlie, LINE/L2 [54] | Снижение |
| miR-320c | LINE/L1, LINE/L2 [54] | Снижение |
| miR-326 | DNA-TE/hAT-Tip100 [52, 53] | Снижение |
| miR-335 | SINE/MIR [52, 53, 55] | Повышение |
| miR-340 | DNA-TE/TcMar [51–53, 55] | Повышение |
| miR-342 | SINE/tRNA-RTE [51–53, 55] | Снижение |
| miR-374a | LINE/L2 [52, 53, 55] | Повышение |
| miR-374b | LINE/L2 [50, 52] | Повышение |
| miR-378a | SINE/MIR [50, 52, 55] | Снижение |
| miR-450b | LINE/L1 [51–53, 55] | Повышение |
| miR-495 | ERV-L/MaLR [54] | Повышение |
| miR-502 | LINE/L2 [54] | Снижение |
| miR-577 | LINE/L2 [52, 53] | Повышение |
| miR-582 | LINE/CR1 [50–52] | Повышение |
| miR-652 | DNA/hAT-Tip100 [50–52, 55] | Снижение |
| miR-708 | LINE/L2 [51–53] | Повышение |
| miR-769 | LINE/CR1 [54] | Снижение |
| miR-942 | LINE/L2 [54] | Снижение |
| miR-95 | LINE/L2 [50, 52, 55] | Повышение |

Примечание: РНК — рибонуклеиновая кислота.

опухолевыми свойствами. К примеру, ингибитор ДМТ прокаин активует ген PAX9, что способствует дифференцировке клеток карциномы полости рта с их последующим апоптозом [46].

Ингибиторы ДМТ могут деметилировать промоторные области генов-супрессоров опухолей, которые гиперметилированы (*MGMT*, *MLH1*, *RASSF1A*), что также оказывает дополнительное противоопухолевое действие [47].

Перспективы таргетной иммунотерапии колоректального рака

Оптимального противоопухолевого эффекта в лечении КРР можно достичь за счёт ингиби-

рования специфических РЭ, вовлечённых в канцерогенез, и стимуляции экспрессии наиболее иммуногенных РЭ, не играющих роли в патогенезе КРР. Поиск таких РЭ в качестве мишеней возможен путём анализа их взаимодействий с микроРНК, которые играют ключевую роль в развитии ЗНО [48].

Это обусловлено эволюционным родством микроРНК с мобильными генетическими элементами, которые оказались источниками их генов, поэтому характер экспрессии (повышенная или сниженная) специфических микроРНК в опухоли может отражать участие РЭ в развитии ЗНО. Эволюционное родство подразумевает также наличие комплементарных нуклеотид-

ных последовательностей и возможность использования микроРНК в качестве гидов для рекрутирования ДМТ в область расположения РЭ для их ингибирования. В отношении произошедших от транспозонов микроРНК, обладающих онкогенными свойствами, перспективно использование антисмысловых олигонуклеотидов — последовательностей РНК длиной 12–25 нуклеотидов, которые подавляют экспрессию генов [49].

В ряде публикаций, начиная с 2008 г., были представлены данные о происхождении генов микроРНК от РЭ [50–55]. Существует также онлайн-ресурс OncoMIR, в котором хранятся данные об участвующих в патогенезе специфических ЗНО микроРНК [48]. Анализ этого ресурса и данных научной литературы позволил выявить 28 происходящих от РЭ микроРНК (табл. 1), экспрессия которых изменяется при КРР. Из них 14 (miR-1249, -1266, -1271, -1296, -28, -320b, -320c, -326, -342, -378a, -502, -652, -769 и -942) проявляют онкосупрессивную активность и могли бы служить в качестве гидов для сайленсинга вовлечённых в канцерогенез КРР РЭ благодаря феномену РНК-направленного метилирования ДНК [56]. Поскольку 14 из этих микроРНК (miR-151a, -192, 197b, -2355, -335, -340, -374a, -374b, -450b, -495, -577, -582, -708 и -95) онкогенные (повышается экспрессия в КРР), в качестве инструментов для их ингибирования в лечении КРР могут быть использованы антисмысловые олигонуклеотиды.

Помимо микроРНК, в качестве гидов в иммунотерапии КРР можно использовать длинные некодирующие РНК, гены которых в эволюции произошли от РЭ [57] и участвуют в канцерогенезе. Так, возникшая в эволюции от HERV длинная некодирующая РНК TROJAN используется в механизмах прогрессирования тройного негативного рака молочной железы [58]. HERV оказались источниками участвующих в канцерогенезе длинных некодирующих РНК HCP5 [59], PRLH1 [60] и lncMER52A [61]. Более того, специфические длинные некодирующие РНК являются гидами для модификации гистонов (ANRASSF1, ANRIL, BORDERLINE, Kcnq1ot1, NeST, PINT) и метилирования ДНК (Airn, ecCEBP, H19, Kcnq1ot1, PAPAS, pRNA, PTENpa1-AS, TARID, Xist) [62], что позволяет предположить возможность их использования для эпигенетического воздействия на активность РЭ в противоопухолевой терапии КРР.

Заключение

Поскольку ингибиторы контрольной точки обладают низкой эффективностью в лечении КРР

и опасны развитием побочных эффектов, перспективен поиск новых способов иммунотерапии. В качестве мишеней для этого могут быть использованы РЭ, двухцепочечные продукты транскрипции которых стимулируют синтез интерферонов и апоптоз клеток опухоли. Данный метод вирусной мимикрии показал клиническую эффективность при КРР и других ЗНО.

Поскольку активация РЭ играет важную роль в развитии КРР, наиболее безопасно воздействие на специфические РЭ, обладающие выраженной иммуногенностью и не вовлечённые в патогенез КРР, поскольку активация РЭ — драйвер опухолевого процесса при КРР, способствующий клональной эволюции и химиорезистентности. В связи с этим в комплексной терапии вместе с вирусной мимикрией перспективно селективное ингибирование вовлечённых в канцерогенез КРР РЭ.

Для предотвращения инсерций РЭ в комплексном лечении возможно использование ингибиторов обратной транскриптазы. В качестве гидов для воздействия на специфические РЭ можно предложить вовлечённые в канцерогенез микроРНК, произошедшие от РЭ в эволюции.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Злокачественные новообразования в России в 2020 году.* Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. 252 с. [*Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu.* (Malignant neoplasms in Russia in 2020.) AD Kaprin, VV Starinskiy, AO Shakhzadov, editors. Moscow: MNI OI im PA Gertsena — filial FGBU “NMITs radiologii” Minzdrava Rossii; 2021. 252 p. (In Russ.)]
2. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017; 541(7637):321–330. DOI: 10.1038/nature21349.
3. Zhang X, Ran Y, Wang K, Zhu Y, Li J. 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.
4. Xu D, Liu H, Xiang M, Feng A, Tian M, Li D, Mao Y, Zhang L, Zhang S, Tian Y. 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.
5. Tian Y, Li R, Liu Y, Li M, Song Y, Zheng Y, Gao A, Went Q, Su G, Sun Y. 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.

6. 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.
7. Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, Mendelsohn RB, Shia J, Segal NH, Diaz Jr LA. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16:361–375. DOI: 10.1038/s41575-019-0126-x.
8. Payandeh Z, Khalili S, Somi MH, Mard-Soltani M, Baghbanzadeh A, Hajiasgharzadeh K, Samad N, Baradaran B. PD-1/PD-L1-dependent immune response in colorectal cancer. *J Cell Physiol.* 2020;235(7–8):5461–5475. DOI: 10.1002/jcp.29494.
9. Мустафин Р.Н. Влияние ретроэлементов на онкогены и онкосупрессоры в канцерогенезе. *Современная онкология.* 2021;23(4):666–673. [Mustafin RN. Influence of retroelements on oncogenes and tumor suppressors in carcinogenesis: A review. *Journal of Modern Oncology.* 2021;23(4):666–673. (In Russ.)] DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201199.
10. De Koning AP, Gu W, Castoe TA, Batzer MA, Pollock DD. Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome. *PLoS Genetics.* 2011;7(12):e1002384. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002384.
11. Rodriguez-Martin B, Alvarez EG, Baez-Ortega A, Zamora J, Supek F, Demeulemeester J, Santamarina M, Ju YS, Temes J, Garcia-Souto D, Detering H, Li Y, Rodriguez-Castro J, Dueso-Barroso A, Bruzos AL, Dentre SC, Blanco MG, Contino G, Ardeljan D, Tojo M, Roberts ND, Zumalave S, Edwards PAW, Weischenfeldt J, Puiggros M, Chong Z, Chen K, Lee EA, Wala JA, Raine K, Butler A, Waszak SM, Navarro FCP, Schumacher SE, Monlong J, Maura F, Bolli N, Bourque G, Gerstein M, Park PJ, Wedge DC, Berokhim R, Torrents D, Korbel JO, Martincorena I, Fitzgerald RC, Loo PV, Kazazian HH, Burns KH; PCAWG SVW Group; Campbell PJ, Tubio JMC; PCAWG Consortium. 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.
12. Topham JT, Titmuss E, Pleasance ED, Williamson LM, Karasinska JM, Culibrk L, Lee MKC, Mendis S, Denroche RE, Jang GH, Kalloger SE, Wong HL, Moore RA, Mungall AJ, O’Kane GM, Knox JJ, Gallinger S, Loree JM, Mager DL, Laskin J, Marra MA, Jones SJM, Schaeffer DF, Renouf DJ. Endogenous retrovirus transcript levels are associated with immunogenic signatures in multiple metastatic cancer types. *Mol Cancer Ther.* 2020;19(9):1889–1897. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0094.
13. Rajurkar M, Parikh AR, Solovyov A, You E, Kulkarni AS, Chu C, Xu KH, Jaicks C, Taylor MS, Wu C, Aryee MJ, Hong TS, Berger SL, Walt DR, Burns KH, Park PJ, Greenbaum BD, Ting DT. 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.
14. Solyom S, Ewing AD, Rahrmann EP, Doucet T, Nelson HH, Burns MB, Harris RS, Sigmon DF, Casella A, Erlanger B, Wheelan S, Upton KR, Shukla R, Faulkner GJ, Largaespada DA, Kazazian Jr HH. Extensive somatic L1 retrotransposition in colorectal tumors. *Genome Res.* 2012;22(12):2328–2338. DOI: 10.1101/gr.145235.112.
15. Pradhan B, Cajuso T, Katainen R, Sulo P, Tanskanen T, Kilpivaara O, Pitkanen E, Aaltonen LA, Kauppi L, Palin K. Detection of subclonal L1 transductions in colorectal cancer by long-distance inverse-PCR and Nanopore sequencing. *Sci Rep.* 2017;7(1):14521. DOI: 10.1038/s41598-017-15076-3.
16. Diaz-Carballo D, Acikelli AH, Klein J, Jastrow H, Dammann P, Wyganowski T, Guemues C, Gustmann S, Bardenheuer W, Malak S, Tefett NS, Khosrawipour V, Giger-Pabst U, Tannapfel A, Strumberg D. Therapeutic potential of antiviral drugs targeting chemorefractory colorectal adenocarcinoma cells overexpressing endogenous retroviral elements. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34(1):81. DOI: 10.1186/s13046-015-0199-5.
17. Jang HS, Shah NM, Du AY, Dailey ZZ, Pehrson EC, Godoy PM, Zhang D, Li D, Xing X, Kim S, O’Donnell D, Gordon JI, Wang T. Transposable elements drive widespread expression of oncogenes in human cancer. *Nat Genet.* 2019;51:611–617. DOI: 10.1038/s41588-019-0373-3.
18. Ye D, Jiang D, Li Y, Jin M, Chen K. 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.
19. Cajuso T, Sulo P, Tanskanen T, Katainen R, Taira A, Hanninen UA, Kondelin J, Forsstrom L, Valimaki N, Aavikko M, Kaasinen E, Ristimaki A, Koskensalo S, Lepisto A, Renkonen-Sinisalo L, Seppala T, Kuopio T, Bohm J, Mecklin J, Kilpivaara O, Pitkanen E, Palin K, Aaltonen LA. Retrotransposon insertions can initiate colorectal cancer and are associated with poor survival. *Nat Commun.* 2019;10(1):4022. DOI: 10.1038/s41467-019-11770-0.
20. Scott EC, Gardner EJ, Masood A, Chuang NT, Vertino PM, Devine SE. A hot L1 retrotransposon evades somatic repression and initiates human colorectal cancer. *Genome Res.* 2016;26(6):745–755. DOI: 10.1101/gr.201814.115.
21. Solassol J, Larrieux M, Leclerc J, Ducros V, Corsini C, Chiesa J, Pujol P, Rey J. Alu element insertion in the MLH1 exon 6 coding sequence as a mutation predisposing to Lynch syndrome. *Hum Mutat.* 2019;40(6):716–720. DOI: 10.1002/humu.23725.
22. Gibb EA, Warren RL, Wilson GW, Brown SD, Robertson GA, Morin GB, Holt RA. Activation of an endogenous retrovirus-associated long non-coding RNA in human adenocarcinoma. *Genome Med.* 2015;7(1):22. DOI: 10.1186/s13073-015-0142-6.
23. Bao H, Bai T, Takata K, Yokobori T, Ohnaga T, Hisada T, Maeno T, Bao P, Yoshida T, Kumakura Y, Honjo H, Sakai M, Sohda M, Fukuchi M, Altan B, Handa T, Ide M, Miyazaki T, Ogata K, Oyama T, Shimizu K, Mogi A, Asao T, Shirabe K, Kuwano H, Kaira K. 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.
24. 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.
25. Sekeroglu ZA, 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.
26. Choi WM, Choi J, Lim YS. 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.
27. Hecht M, Erber S, Harrer T, Klinker H, Roth T, Parsch H, Fiebig N, Fietkau R, Distel LV. 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.

28. Ly TTG, Yun J, Ha J, Kim Y, Jang W, Van Le TH, Rethineswaran VK, Choi J, Kim J, Min S, Lee D, Yang J, Chung J, Kwon S. 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.

29. Macfarla TS, Gifford WD, Agarwal S, Driscoll S, Lettieri K, Wang J, Andrews SE, Franco L, Rosenfeld MG, Ren B, Pfaff SL. Endogenous retroviruses and neighboring genes are coordinately repressed by LSD1/KDM1A. *Genes Dev*. 2011;25:594–607. DOI: 10.1101/gad.2008511.

30. Harmeyer KM, Facompre ND, Herlyn M, Basu D. JARID1 histone demethylases: Emerging targets in cancer. *Trends Cancer*. 2017;3:713–725. DOI: 10.1016/j.tre can.2017.08.004.

31. Lazaro-Camp VJ, Salari K, Meng X, Yang S. SETDB1 in cancer: overexpression and its therapeutic implications. *Am J Cancer Res*. 2021;11(5):1803–1827. PMID: 34094655.

32. Chen R, Ishak CA, De Carvalho DD. 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.

33. Chiappinell KB, Strissel PL, Desrichard A, Li H, Henke C, Akman B, Hein A, Rote NS, Cope LM, Snyder A, Makarov V, Budhu S, Slamon DJ, Wolchok JD, Pardoll DM, Beckmann MW, Zahnow CA, Merghoub T, Chan TA, Baylin SB, Strick R. Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses. *Cell*. 2015;162:974–86. DOI: 10.1016/j.cell.2017.03.036.

34. Attermann AS, Bjerregaard AM, Saini SK, Gronbaek K, Hadrup SR. Human endogenous retroviruses and their implication for immunotherapeutics of cancer. *Ann Oncol*. 2018;29:2183–2191.

35. Bermejo AV, Ragonnaud E, Daradoumis J, Holst P. Cancer associated endogenous retroviruses: Ideal immune target for adenovirus-based immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21:4843. DOI: 10.3390/ijms21144843.

36. Von Hoff DD, Schilsky R, Reichert CM, Reddick RL, Rozenzweig M, Young RC, Muggia FM. Toxic effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in man. *Cancer Treat Rep*. 1979;63(9–10):1527–1531. PMID: 387223.

37. Roulois D, Loo Yau H, Singhanian R, Wang Y, Danesh A, Shen SY, Han H, Liang G, Jones PA, Pugh TJ, O'Brien C, De Carvalho DD. DNA-demethylating agents target colorectal cancer cells by inducing viral mimicry by endogenous transcripts. *Cell*. 2015;162:961–973. DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.056.

38. Chiappinelli KB, Strissel PL, Desrichard A, Li H, Henke C, Akman B, Hein A, Rote NS, Cope LM, Snyder A, Makarov V, Budhu S, Slamon DJ, Wolchok JD, Pardoll DM, Beckmann MW, Zahnow CA, Merghoub T, Chan TA, Baylin SB, Strick R. 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.

39. Kantarjian HM, Roboz GJ, Kropf PL, Yee KWL, O'Connell CL, Tibes R, Walsh KJ, Podoltsev NA, Grifiths EA, Jabbour E, Garcia-Manero G, Rizzieri D, Stock W, Savona MR, Rosenblat TL, Berdeja JG, Ravandi F, Rock EP, Hao Y, Azab M, Issa JJ. Guadecitabine (SGI-

110) in treatment-naïve patients with acute myeloid leukaemia: Phase 2 results from a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1317–1326. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30576-4.

40. Hoy SM. Tazemetostat: first approval. *Drugs*. 2020;80:513–521. DOI: 10.1007/s40265-020-01288-x.

41. Deblois G, Tonekaboni SM, Grillo G, Martinez C, Kao YI, Tai F, Ettayebi I, Fortier A, Savage P, Fedor AN, Liu X, Guilhamon P, Lima-Fernandes E, Murison A, Kuasne H, Ba-Alawi W, Cescon DW, Arrowsmith CH, De Carvalho DD, Haibe-Kains B, Locasale JW, Park M, Lupien M. Epigenetic switch-induced viral mimicry evasion in chemotherapy-resistant breast cancer. *Cancer Discov*. 2020;10:1312–1329. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1493.

42. Morel KL, Sheahan AV, Burkhart DL, Baca SC, Boufaied N, Liu Y, Qiu X, Canadas I, Roehle K, Heckler M, Calagua C, Ye H, Pantelidou C, Galbo P, Panja S, Balk SP, Loda M, Labbe DP, Olson BM, Ellis L. 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.

43. Liu M, Thomas SL, DeWitt AK, Zhou W, Madaj ZB, Ohtani H, Baylin SB, Liang G, Jones PA. Dual inhibition of DNA and histone methyltransferases increases viral mimicry in ovarian cancer cells. *Cancer Res*. 2018;78:5754–5766. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3953.

44. Shen JZ, Qiu Z, Wu Q, Finlay D, Garcia G, Sun D, Rantala J, Barshop W, Hope JL, Gimple RC, Sangfelt O, Bradley LM, Wohlschlegel J, Rich JN, Spruck C. FBXO44 promotes DNA replication-coupled repetitive element silencing in cancer cells. *Cell*. 2021;184:352–369. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.042.

45. Ferrari L, Cafora M, Rota F. Extracellular vesicles released by colorectal cancer cell lines modulate innate immune response in Zebrafish model: The possible role of human endogenous retroviruses. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3669. DOI: 10.3390/ijms20153669.

46. Bhol CS, Mishra SR, Patil S, Sahu SK, Kirtana R, Manna S, Shanmugam MK, Sethi G, Patra SK, Bhutia SK. PAX9 reactivation by inhibiting DNA methyltransferase triggers antitumor effect in oral squamous cell carcinoma. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2022;1868(9):166428. DOI: 10.1016/j.bbdis.2022.166428.

47. Koutsimpelas D, Pongsapich W, Heinrich U, Mann S, Mann WJ, Brieger J. Promoter methylation of MGMT, MLH1 and RASSF1A tumor suppressor genes in head and neck squamous cell carcinoma: Pharmacological genome demethylation reduces proliferation of head and neck squamous carcinoma cells. *Oncol Rep*. 2012;27(4):1135–1141. DOI: 10.3892/or.2012.1624.

48. Wong NW, Chen Y, Chen S, Wang X. OncoMiR: An online resource for exploring pan-cancer microRNA dysregulation. *Bioinformatics*. 2018;34:713–715. DOI: 10.1093/bioinformatics/btx627.

49. Quemener AM, Bachelot L, Forestier A, Donnou-Fournet E, Gilot D, Galibert M. The powerful world of antisense oligonucleotides: From bench to bedside. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2020;11(5):e1594. DOI: 10.1002/wrna.1594.

50. Piriyaongsa J, Marino-Ramirez L, Jordan IK. Origin and evolution of human microRNAs from transposable elements. *Genetics*. 2007;176:1323–1337.

51. Filshtein TJ, Mackenzie CO, Dale MD, De-la-Cruz PS, Ernst DM, Frankenberger EA, He C, Heath KL, Jones AS, Jones DK, King ER, Maher MB, Mitchell TJ, Morgan RR, Sirobhusanam S, Halkyard SD, Tiwari KB,

Rubin DA, Borchert GM, Larson ED. Orbid: Origin-based identification of microRNA targets. *Mobile Genetic Elements*. 2012;2:184–192. DOI: 10.4161/mge.21617.

52. Tempel S, Pollet N, Tahi F. NcRNAclassifier: a tool for detection and classification of transposable element sequences in RNA hairpins. *BMC Bioinformatics*. 2012;13:246–258. DOI: 10.1186/1471-2105-13-246.

53. Qin S, Jin P, Zhou X, Chen L, Ma F. The role of transposable elements in the origin and evolution of microRNAs in human. *PLoS One*. 2015;10:e0131365. DOI: 10.1371/journal.pone.0131365.

54. Wei G, Qin S, Li W, Chen L, Ma F. MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*. 2016;13:1155–1160. DOI: 10.1109/TCBB.2015.2511767.

55. Lee HE, Huh JW, Kim HS. Bioinformatics analysis of evolution and human disease related transposable element-derived microRNAs. *Life (Basel)*. 2020;10:95. DOI: 10.3390/life10060095.

56. Watcharanurak P, Mutirangura A. Human RNA-directed DNA-methylation methylates high-mobility group box 1 protein-produced DNA gaps. *Epigenomics*. 2022; 14(12):741–756. DOI: 10.2217/epi-2022-0022.

57. Johnson R, Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA*. 2014;20:959–976. DOI: 10.1261/rna.044560.114.

58. Jin X, Xu XE, Jiang YZ, Liu YR, Sun W, Guo Y, Ren Y, Zuo W, Hu X, Huang S, Shen H, Lan F, He Y, Hu G, Di G, He X, Li D, Liu S, Yu K, Shao Z. 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.

59. Kulski JK. 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.

60. Deng B, Xu W, Wang Z, Liu C, Lin P, Li B, Huang Q, Yang J, Zhou H, Qu L. An LTR retrotransposon-derived lncRNA interacts with RNF169 to promote homologous recombination. *EMBO Rep*. 2019;20(11):e47650. DOI: 10.15252/embr.201847650.

61. Wu Y, Zhao Y, Huan L, Zhao J, Zhou Y, Xu L, Hu Z, Liu Y, Chen Z, Wang L, Huang S, He X, Liang L. An LTR retrotransposon-derived long noncoding RNA lncMER52A promotes hepatocellular carcinoma progression by binding p120-catenin. *Cancer Res*. 2020;80(5):976–987. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2115.

62. Grammatikakis I, Panda AC, Abdelmohsen K, Gorospe M. Long noncoding RNAs (lncRNAs) and the molecular hallmarks of aging. *Aging (Albany NY)*. 2014;6:992–1009. DOI: 10.18632/aging.100710.

Сведения об авторе

Мустафин Рустам Наилевич, канд. биол. наук, доц., каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия; ruji79@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

Author details

Rustam N. Mustafin, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Depart. of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; ruji79@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>