

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-26-34



# Перспективы эпигенетической терапии плоскоклеточного рака головы и шеи

Р.Н. Мустафин

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

**Контакты:** Рустам Наилевич Мустафин [ruji79@mail.ru](mailto:ruji79@mail.ru)

**Введение.** Плоскоклеточный рак головы и шеи занимает 6-е место по распространенности среди всех злокачественных новообразований и характеризуется уклонением клеток от иммунного ответа и фармакорезистентностью. Для стимуляции противоопухолевого иммунного ответа используются антитела против таких контрольных точек, как рецептор программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1, PD-1) и его лиганд (programmed death-ligand 1, PD-L1), эффективность монотерапии которыми оказалась низкой, а в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами определен высокий риск развития побочных эффектов.

**Цель исследования** – определить наиболее целесообразные пути воздействия на эпигенетические факторы в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи.

**Материалы и методы.** Проанализирована научная литература за 2011–2022 гг., опубликованная на сайтах eLIBRARY, Scopus, WoS, NCBI (398 статей, из которых использованы 76).

**Результаты.** Определена перспективность разработки эпигенетической стимуляции экспрессии расположенных в геномах опухолей ретроэлементов за счет ингибирования ДНК-метилтрансфераз, деацетилаз и метилтрансфераз гистонов. При активации ретроэлементов их транскрипты образуют двуцепочечные РНК, стимулирующие Т-киллеры и интерфероновый ответ против опухоли (вирусная мимикрия). Для ингибиторов ДНК-метилтрансфераз отмечено также восстановление экспрессии генов-супрессоров опухолей, которые гиперметируются при плоскоклеточном раке. Однако активация ретроэлементов является драйверным механизмом канцерогенеза, и их неспецифическая экспрессия может привести к прогрессированию опухолевого процесса или образованию вторичных опухолей. Поэтому в методе вирусной мимикрии в качестве мишеней для таргетного воздействия перспективно использование комплементарных ретроэлементам микроРНК, рекрутирующих в их локусы эпигенетические факторы (феномен РНК-направленного ДНК-метилования), а также антисмысловых олигонуклеотидов против ассоциированных с ретроэлементами онкогенных микроРНК. Такими путями можно ингибировать ретроэлементы, участвующие в канцерогенезе. Неспецифический метод подавления активности ретротранспозонов разрабатывается в противоопухолевой терапии, однако получены данные об успешном применении лишь ингибиторов обратной транскриптазы, предотвращающих инсерции и прогрессирование геномной нестабильности. Мы провели анализ научной литературы о происходящих от транспозонов микроРНК, ассоциированных с плоскоклеточным раком головы и шеи. В результате найдены 31 микроРНК, которые возникли: от LINE – miR-1249, -151a, -211, -2355, -28, -31, -3144, -374a, -374b, -421, -450b, -511, -576, -577, -582, -708, -769, -887, -95; от HERV – miR-1269a, -1911, -3200, -495; от неавтономных SINE – miR-335, -342, -378a, -3934, -487b; от ДНК-транспозонов: miR-224, -584, -652. Данные микроРНК могут стать основой для эпигенетической терапии плоскоклеточного рака головы и шеи.

**Ключевые слова:** вирусная мимикрия, злокачественные новообразования, иммунотерапия, канцерогенез, микроРНК, ретроэлементы, транспозоны

**Для цитирования:** Р.Н. Мустафин. Перспективы эпигенетической терапии плоскоклеточного рака головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2023;13(2):26–34. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-26-34

## Prospects of epigenetic therapy of head and neck squamous cell carcinoma

R. N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenin St., Ufa 450008, Russia

**Contacts:** Rustam Nailevich Mustafin [ruji79@mail.ru](mailto:ruji79@mail.ru)

**Introduction.** Head and neck squamous cell carcinoma is the 6th most common malignant tumor. It is characterized by immune response evasion and drug resistance. To stimulate antitumor immune response, antibodies against such cell

cycle checkpoints as programmed cell death 1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) are used. However, effectiveness of monotherapy with these checkpoint inhibitors turned out to be low, and combinations with other antitumor drugs have high risk of adverse events.

**Aim.** To determine the most practical ways to influence epigenetic factors in treatment of head and neck squamous cell carcinoma.

**Materials and methods.** Scientific literature published between 2011 and 2022 and indexed in the eLIBRARY, Scopus, WoS, NCBI databases (398 articles, of which 76 were used) was analyzed.

**Results.** Prospects of development of epigenetic stimulation of expression of retroelements located in tumor genomes through inhibition of DNA methyltransferases, deacetylases and histone methyltransferases were considered. When retroelements are activated, their transcripts form double-stranded RNA stimulating T killers and interferon response (virus mimicry). For DNA methyltransferase inhibitors, restoration of tumor suppressor genes which are hypermethylated in squamous cell carcinoma is also observed. However, retroelement activation is a driver mechanism of carcinogenesis, and their nonspecific expression can lead to tumor progression and formation of secondary tumors. Therefore, in the virus mimicry method it is practical to use as targets microRNA complementary to retroelements which recruit epigenetic factors to their loci (RNA-directed DNA methylation), as well as antisense oligonucleotides against oncogenic microRNA associated with retroelements. These approaches allow to inhibit retroelements participating in carcinogenesis. Nonspecific method of retrotransposon activity suppression is being developed in antitumor therapy, but data show successful application of only reverse transcriptase inhibitors preventing insertions and progression of genomic instability. We have performed analysis of scientific literature on transposable elements-derived microRNA associated with head and neck squamous cell carcinoma. As a result, 31 microRNAs were identified, derived from: LINE: miR-1249, -151a, -211, -2355, -28, -31, -3144, -374a, -374b, -421, -450b, -511, -576, -577, -582, -708, -769, -887, -95; HERV: miR-1269a, -1911, -3200, -495; non-autonomous SINE: miR-335, -342, -378a, -3934, -487b; DNA transposons: miR-224, -584, -652. These microRNAs can serve as the basis for epigenetic therapy of head and neck squamous cell carcinoma.

**Keywords:** virus mimicry, malignant tumors, immunotherapy, carcinogenesis, microRNA, retroelements, transposons

**For citation:** Mustafin R.N. Prospects of epigenetic therapy of head and neck squamous cell carcinoma. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(2):26–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-26-34

## Введение

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) включает злокачественные новообразования (ЗНО) полости рта, ротоглотки, полости носа, носоглотки, гортаноглотки, гортани и слюнных желез [1]. Среди других ЗНО данная патология по распространенности занимает 6-е место в мире и подразделяется на классический тип, индуцированный канцерогенами (алкоголем, табаком), и ассоциированный с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [2]. Ежегодно в мире диагностируются более 550 тыс. новых случаев ПРГШ. Согласно мировой статистике плоскоклеточный рак ротоглотки ассоциирован с ВПЧ в 65 % случаев [3], в России – в 58,3 % [4]. По данным International Agency for Research on Cancer, в мире на 100 тыс. населения на 2020 г. заболеваемость раком губы и полости рта составляет 4,8 случая, гортани – 2,4; носоглотки – 1,7; ротоглотки – 1,3; гортаноглотки – 1,1; слюнных желез – 0,69; раком головы и шеи – 12. В России на 2020 г. среди всех ЗНО на рак губы приходится 0,32 %, языка – 0,58 %, больших слюнных желез – 0,21 %, других и неуточненных частей полости рта – 0,84 %, ротоглотки – 0,49 %, носоглотки – 0,09 %, гортаноглотки – 0,4 % (всего – 2,93 %) [5], что соответствует данным по другим странам (3 % – в США [3]).

**Цель исследования** – определение наиболее целесообразных путей воздействия на эпигенетические факторы в лечении ПРГШ. Автором проведен анализ научной литературы за 2011–2022 гг., опубликованной на сайтах eLIBRARY, Scopus, WoS и NCBI, по ключе-

вым словам «злокачественные новообразования», «опухоль головы и шеи», “cancer”, “head and neck cancer”, “head and neck carcinoma”, “immunity», «immunotherapy”, “PD-1”, “PD-L1”. Были проанализированы 356 систематических обзоров, 322 из которых не были использованы, поскольку в них отсутствовали данные об эффектах иммунотерапии рака головы и шеи. В анализ включены 13 метаанализов, 34 систематических обзора, 12 рандомизированных контролируемых исследований и 18 экспериментальных исследований на линиях клеток.

Плоскоклеточный рак головы и шеи характеризуется иммуносупрессией микроокружения опухоли за счет различных механизмов резистентности к защитным механизмам организма хозяина. В 46–100 % образцов ПРГШ выявляется повышенная экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1), в связи с чем разработка методов иммунотерапии ПРГШ актуальна [1]. Клетки опухолей эффективно подавляют иммунный ответ путем активации негативных регуляторных путей, которые называются контрольными точками. С их помощью опухоли избегают обнаружения иммунной системой организма хозяина. Известны контрольные точки рецептора программируемой клеточной гибели (PD-1 – programmed cell death) и цитотоксического белка Т-лимфоцитов (CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte protein-4). Рецептор поверхности клеток PD-1 экспрессируется Т-клетками при их активации и связывается

с одним из 2 лигандов: PD-L1 и PD-L2 (programmed death-ligand 2), которые вырабатываются опухолевыми клетками под воздействием цитокинов (таких, как интерферон  $\gamma$ ). При связывании PD-L1 или PD-L2 с рецепторами PD-1 генерируется сигнал, ингибирующий активность Т-лимфоцитов. Антитела, блокирующие взаимодействие PD-L1 с PD-1 (анти-PD-1/PD-L1), обладают противоопухолевым действием в связи с активацией иммунного ответа на клетки ЗНО [6]. Хотя у многих пациентов с ПРГШ не был определен значимый ответ на анти-PD-1-терапию (до 80 % случаев) [2], согласно результатам регистрационных исследований III фазы (CheckMate 141) [7], ниволумаб уменьшал время до ухудшения качества жизни. По данным Keynote-048, у 43–85 % пациентов наблюдались комбинированные положительные результаты [8]. Были получены достоверные положительные результаты при лечении рецидивирующего и метастатического платиночувствительного ПРГШ под влиянием ингибиторов PD-1/PD-L1 [1]. В терапии рецидивирующего и метастатического ПРГШ Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило ингибиторы PD-1/PD-L1 пембролизумаб и ниволумаб, а также пембролизумаб в качестве основной терапии нерезектабельного ПРГШ [9]. Согласно результатам проведенных метаанализов, ингибиторы PD-1/PD-L1 повышают эффективность проводимой химиотерапии у больных назофарингеальной карциномой [10].

Применение анти-CTLA-4 в лечении ПРГШ сопряжено с тяжелыми осложнениями, такими как колит, диарея, гипопизит и надпочечниковая недостаточность [1]. Метаанализы исследований онкологических больных показали, что ингибиторы PD-1/PD-L1 в монотерапии и комбинации с другими противоопухолевыми препаратами достоверно повышают риск возникновения токсического поражения печени [11], иммунозависимого пневмонита [12], дисфункции щитовидной железы (особенно гипотиреоза) [13] и сыпи [14]. Совместный прием ингибиторов PD-L1/PD-1 с ингибиторами BRAF и MEK значительно повышает риск развития лихорадки, астении, миалгии, артралгии, гипотиреоза, поражения печени с изменением уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы [15]. Поэтому комбинация анти-PD-L1/PD-1-терапии с химиотерапией сопряжена с развитием нежелательных осложнений, что ограничивает их применение. Например, проведенный в 2018 г. анализ эффективности терапии ПРГШ ингибитором PD-L1 пембролизумабом в сочетании с перитуморальными инъекциями экспериментальной молекулы SD-10 показал наличие ответа лишь в 15 % случаев [16]. При лечении назофарингеальной карциномы частота объективных ответов на ниволумаб составила 19 %, на JS001 – 23,3 %, на пембролизумаб – 26,3 %, на камрелизумаб – 34,1 %. Такая

невысокая частота ответов на препараты была определена во 2-й и последующих линиях, тогда как в 1-й линии частота ответов достигала 40 % [10]. В связи с этим необходим поиск новых способов иммунотерапии ЗНО, нацеленных на более специфические мишени, вовлеченные в канцерогенез.

Перспективным направлением в лечении ПРГШ может стать эпигенетическое воздействие на расположенные в геноме ретроэлементы (РЭ), роль которых в патогенезе данного типа ЗНО отмечена в ряде научных исследований [17–20]. Активация РЭ стимулирует противовирусный ответ интерферона (феномен вирусной мимикрии), вызывающего апоптоз клеток ЗНО [21]. Однако данный способ чреват возможными осложнениями, поскольку именно патологическая активация РЭ является необходимым звеном канцерогенеза ПРГШ [17–20] и других ЗНО. Получены данные о том, что патологическая экспрессия LINE-1 является также инициатором опухолевого процесса в ЗНО [22, 23]. Согласно метаанализам в тканях различных ЗНО определяется достоверная активация Alu элементов [24] и LINE-1 [25]. Крупномасштабные исследования показали инсерции РЭ в геномах 35–87 % (для отдельных типов ЗНО) образцов [26] опухолей с активацией протоонкогенов под влиянием интегрированных промоторов HERV и LINE-1 [27]. Выраженность экспрессии РЭ влияет на выживаемость пациентов с ЗНО, что говорит о значимости РЭ в механизмах прогрессирования опухолей [28]. Поэтому для комплексного противоопухолевого лечения ПРГШ наиболее перспективно селективное эпигенетическое ингибирование активности РЭ, участвующих в патогенезе опухоли.

### **Роль ретроэлементов в развитии плоскоклеточного рака головы и шеи**

Ретроэлементы относятся к классу транспозонов, перемещающихся в пределах генома хозяина с помощью обратной транскрипции собственных РНК и интеграции образованной комплементарной ДНК (кДНК) в новые локусы. Автономные РЭ кодируют собственные 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 распространенные Alu элементы, а также комплексные SVA (SINE-R, VNTR, Alu) [29]. Транспозоны занимают более 2/3 всех последовательностей ДНК генома человека [30], выполняя важнейшую роль в управлении экспрессией генов за счет цис-, трансрегуляции и воздействия на эпигенетические факторы, к которым относятся метилирование ДНК, модификации гистонов и РНК-интерференция некодирующими РНК [29].

Для ПРГШ характерны сложные хромосомные аберрации, высокая частота встречаемости (58 %) транслокаций плеч и формирование изохромосом в результате нелегитимной рекомбинации в центромерных или перицентромерных участках. Большую роль в этих процессах играет эпигенетическое нарушение – глобальное гипометилирование LINE-1, ведущее к центромерной нестабильности [18]. Снижение уровня метилирования LINE-1 было выявлено как в тканях самого ПРГШ, так и в его метастазах [17]. Анализ культур моноцитов периферической крови больных ПРГШ показал гиперпродукцию ERV и значительное снижение уровня метилирования LINE-1 (маркер их активации) по сравнению с моноцитами здоровых людей [19].

Исследование геномов клеток ПРГШ продемонстрировало наличие частых точек разрывов на 3-й, 6-й, 8-й, 14-й и X-хромосомах в локусах расположения LINE и SINE, что свидетельствует о роли РЭ в данных мутациях [20]. Иммуногистохимическое исследование совместно с вестерн-блоттингом с использованием антител против продуктов открытых рамок считывания (ORF) LINE-1 (L1ORF1p и L1ORF2p) показало выраженную активность LINE-1 в тканях опухолей ПРГШ [31]. В двух независимых исследованиях больных ПРГШ [32, 33] была выявлена ассоциация гипометилирования LINE-1 с худшим прогнозом.

Инактивация метилтрансфераз, наблюдаемая при ПРГШ и ведущая к глобальному деметилированию геномов клеток опухолей [34], может быть обусловлена вторичным эффектом, связанным с инициирующим влиянием первично активированных РЭ в тканях опухоли [22, 23], в результате чего стимулируется также транскрипция произошедших от РЭ микроРНК [35], которые оказывают регуляторное воздействие на эпигенетические факторы. К таким микроРНК относятся miR-194 и miR-148 (их мишенями являются ДНК-метилтрансферазы (ДМТ)); miR-212 и miR-132 (мишень – ДМТ MECР2); miR-181, miR-199, miR-204 (мишень – деацетилаза гистонов (ДАГ) SIRT1); miR-101 (мишень – метилтрансфераза гистонов (МТГ) EZH2); miR-140 (мишень – ДАГ HDAC4); miR-342 (мишень – деметилаза гистонов (ДМГ) JMJD) [36]. Следует отметить, что miR-342, уровень которой повышается при ПРГШ [37], в эволюции произошла от РЭ SINE [38–41], что свидетельствует о первичной роли активации РЭ в глобальном деметилировании генома при ПРГШ.

### **Эпигенетическая регуляция ретрозлементов в противоопухолевой терапии**

В методе вирусной мимикрии используется запуск противоопухолевого интерферонового ответа двуцепочечными РНК (дцРНК), образованными из искусственно активированных РЭ в тканях ЗНО [21]. Поскольку образование 5-метилцитозина ассоциировано с гетеро-

хроматизацией и транскрипционной репрессией [42], с этой целью можно использовать ингибиторы ДМТ, которые снимают репрессивные метки в локусах РЭ и способствуют их экспрессии. В результате действия интерферона запускается апоптоз клеток ЗНО. В качестве сенсоров дцРНК могут служить митохондриальные антивирусные сигнальные белки MAVS и толл-подобные рецепторы TLR3 [43]. Продукты транскрипции HERV распознаются также Т-киллерами, которые уничтожают клетки ЗНО [44], что может быть использовано для ДНК-вакцинации на основе аденовирусного или других векторов [45].

Для вирусной мимикрии могут применяться ингибиторы ДМТ 5-аза-2-деоксицитидин (5-AZA) и 5-азациитидин (5AC), которые впервые в клинической практике были использованы еще в 1979 г. при лечении миелолейкоза [46]. В 2015 г. в доклинических исследованиях на клетках рака молочной железы [43] и колоректального рака [47] был описан феномен вирусной мимикрии под влиянием AZA. Клинические исследования, проведенные в 2017 г., показали эффективность нуклеозидного ингибитора ДМТ гуадецитабина (SGI-110) у больных острым миелобластным лейкозом [48].

Для активации РЭ в вирусной мимикрии можно воздействовать на ферменты модификации гистонов. Так, таземостат ингибирует МТГ EZH, которая устанавливает метки метилирования лизина 27 гистона H3 (H3K27me). Эффективность таземостата в клинических исследованиях при лечении мезотелиомы, эпителиоидной саркомы и крупноклеточной В-клеточной лимфомы [49] стала основой для применения ингибиторов EZH2 в лечении резистентного к химиотерапии рака молочной железы [50], а также рака простаты (в комбинации с анти-PD-1-терапией) [51]. Наиболее эффективна комбинация ингибиторов ДМТ и ДАГ. В эксперименте на мышах с немелкоклеточным раком легкого такой метод способствовал усилению антигенной презентации за счет образования дцРНК со стимуляцией интерферона 1-го типа. При этом наблюдались активация CCL5 (хемоаттрактант Т-клеток) и подавление онкогена MYC. В результате опухоли становились репрезентативными для иммунного ответа с их инфильтрацией Т-киллерами [52]. Сходные результаты получены на мышах с эпителиальным раком яичника, особенно в сочетании с анти-PD-1-терапией [53]. В терапии острого миелобластного лейкоза используются ингибиторы МТГ SETDB1, которая рекрутируется с помощью KAP1 или комплекса сайленсинга HUSH (human silencing hub) в области расположения РЭ [54]. Ингибиторы МТГ G9a оказались эффективными в отношении клеток рака яичника [55]. Мишенью для вирусной мимикрии в противоопухолевой терапии может стать МТГ SUV39H1, которая рекрутируется с помощью FBXO44 в локусы РЭ [56].

### Перспективы вирусной мимикрии плоскоклеточного рака головы и шеи

Эффективность ингибиторов МТГ, воздействующих на EZH2 в лечении различных ЗНО [49–51], предполагает использование данного подхода в терапии ПРГШ. В экспериментах на моделях мышей комбинация ингибиторов EZH2 и PD-1 для лечения ПРГШ, резистентных к лечению блокаторами контрольной точки, вызывала подавление опухолевой прогрессии [57]. В методе вирусной мимикрии ингибирование ДМТ может влиять на экспрессию не только РЭ, но и различных генов, что отражается на их механизмах патогенеза ЗНО. Так, при исследовании противоопухолевых свойств прокаина, ингибитора ДМТ, была выявлена активация под его влиянием гена *PAX9*, что способствовало дифференцировке клеток карциномы полости рта с их последующим апоптозом [58]. Ингибиторы ДМТ могут также деметилировать промоторные области генов-супрессоров опухолей, которые при ПРГШ гиперметилированы (*MGMT*, *MLH1*, *RASSF1A*), что также оказывает дополнительный противоопухолевый эффект [59].

В плоскоклеточных карциномах часто обнаруживается инактивация МТГ NSD1 (образует метки на H3K36), которая, несмотря на стимуляцию экспрессии РЭ, снижает иммунную инфильтрацию опухоли, что было подтверждено на моделях мышей с ПРГШ. Данный неожиданный эффект связан с тем, что потеря NSD1 приводит к сайленсингу генов врожденного иммунитета, в том числе рецептора интерферона 3-го типа (*IFNLR1*), за счет истощения диметилирования H3K36me2 и усиления триметилирования H3K27me3. При этом истощение EZH2 восстанавливает иммунную инфильтрацию и нарушает рост NSD1-мутантных опухолей [34]. Обнаруженные особенности свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к вирусной мимикрии с выбором специфических ДМТ и МТГ в качестве мишеней. Еще одним путем коррекции иммунотерапии ПРГШ может стать использование специфических генов, способных рекрутировать ДМТ в локусы расположения участвующих в патогенезе опухоли РЭ, вызывая их сайленсинг, а также для активации наиболее иммуногенных РЭ, не вовлеченных в канцерогенез. В качестве генов могут быть предложены микроРНК, комплементарные специфическим РЭ, что обусловлено их эволюционным родством.

В ряде публикаций, начиная с 2008 г., представлены данные о происхождении генов микроРНК от РЭ [35, 38–41, 60]. Имеется также онлайн-ресурс OncoMIR, в котором хранятся данные об участвующих в патогенезе специфических ЗНО микроРНК [37]. Анализ этого ресурса и научной литературы позволил выявить 31 происходящую от РЭ микроРНК (см. таблицу), 8 из которых (miR-211, -374a, -378a, -487b, -495, -582, -887, -95) проявляют онкосупрессорную активность и могли бы

Происходящие от транспозонов микроРНК и их участие в развитии плоскоклеточного рака головы и шеи

*Transposon-derived miRNAs and their involvement in head and neck squamous cell carcinoma pathogenesis*

микроРНК miRNA	Транспозон, источник микроРНК Transposon, a miRNA source	Изменение экспрессии микроРНК (↑ – повышение; ↓ – снижение) [37] miRNA expression change (↑ – increase; ↓ – decrease) [37]
miR-1249	LINE/L2 [38–40]	↑
miR-1269a	LTR/ERVL [38–40]	↑
miR-151a	LINE/L2 [38, 39, 41, 60]	↑
miR-1911	LTR/Gypsy [39, 40]	↑
miR-211	LINE/L2 [35]	↓
miR-224	DNA-TE/MER135 [39–41]	↑
miR-2355	LINE/RTE-BovB [39–41]	↑
miR-28	LINE/L2 [38, 39, 41, 60]	↑
miR-31	LINE/L2 [35]	↑
miR-3144	LINE/L1 [39–41]	↑
miR-3200	ERV-L [38–40]	↑
miR-335	SINE/MIR [39–41]	↑
miR-342	SINE/tRNA-RTE [38–41]	↑
miR-374a	LINE/L2 [39–41]	↓
miR-374b	LINE/L2 [39, 60]	↑
miR-378a	SINE/MIR [39, 41, 60]	↓
miR-3934	SINE/MIR [38–40]	↑
miR-421	LINE/L2 [38, 39, 41, 60]	↑
miR-450b	LINE/L1 [38–41]	↑
miR-487b	SINE/MIR [39, 40]	↓
miR-495	ERV-L/MaLR [35]	↓
miR-511	LINE/L1 [35]	↑
miR-576	LINE/L1 [39, 60]	↑
miR-577	LINE/L2 [39, 40]	↑
miR-582	LINE/CR1 [38, 39, 60]	↓
miR-584	DNA-TE/hAT-Blackjack [38, 39, 60]	↑
miR-652	DNA/hAT-Tip100 [38, 39, 41, 60].	↑
miR-708	LINE/L2 [38, 40]	↑
miR-769	LINE/CR1 [35]	↑
miR-887	LINE/L2 [39, 40]	↓
miR-95	LINE/L2 [39, 41, 60]	↓

служить в качестве гидов для сайленсинга вовлеченных в канцерогенез ПРГШ РЭ. Поскольку 23 из этих микроРНК (miR-1249, -1269a, -151a, -1911, -224, -2355, -28, -31, -3144, -3200, -335, -342, -374b, -3934, -421, -450b, -511, -576, -577, -584, -652, -708, -769) онкогенные (повышается экспрессия в тканях опухолей), в качестве инструментов для их ингибирования могут быть использованы антисмысловые олигонуклеотиды — последовательности РНК длиной 12–25 нуклеотидов, которые подавляют экспрессию генов путем связывания с клеточными матричными (мРНК), а также микроРНК и длинными некодирующими РНК (днРНК) [61]. Кроме того, сами микроРНК можно использовать для сайленсинга специфических РЭ в геноме благодаря феномену РНК-направленного метилирования ДНК [62].

Способностью к селективной регуляции вовлеченных в патогенез ПРГШ генов с одновременным стимулированием РЭ обладают некоторые препараты, как указывалось выше (стимуляция PAX9 [58] и генов-супрессоров опухолей [59]). Ингибитор ДМТ азатидин помимо активации РЭ для вирусной мимикрии ингибирует экспрессию теломеразы в клетках ПРГШ. За счет этого повышается противоопухолевая активность азатидина в отношении ПРГШ, поскольку активация теломеразы необходима для бесконтрольного деления опухолевых клеток [63]. Перспективен поиск препаратов с подобными механизмами действия. Помимо микроРНК в качестве гидов в иммунотерапии ПРГШ можно использовать днРНК, гены которых в эволюции произошли от РЭ [64] и участвуют в канцерогенезе. Так, возникающая в эволюции от HERV днРНК TROJAN используется в механизмах прогрессирования трижды негативного рака молочной железы [65]. HERV оказались источниками участвующих в канцерогенезе днРНК HCP5 [66], PRLH1 [67] и lncMER52A [68]. Более того, специфические днРНК являются гидами для модификации гистонов (ANRASSF1, ANRIL, BORDERLINE, Kcnq1ot1, NeST, PINT) и метилирования ДНК (Aim, ecCEBP, H19, Kcnq1ot1, PAPAS, pRNA, PTENpa1-AS, TARID, Xist) [69], что позволяет предположить их использование для эпигенетического воздействия на активность РЭ в противоопухолевой терапии ПРГШ.

### **Перспективы ингибирования ретроэлементов в лечении опухолей**

Необходимо учесть, что метод вирусной мимикрии может иметь негативные последствия, так как активация РЭ является иницирующим [22, 23] и поддерживающим канцерогенез ПРГШ [17–20] событием. Поэтому в противоопухолевой терапии в отношении РЭ иногда применяют диаметрально противоположную вирусной мимикрии стратегию, направленную на подавление экспрессии РЭ. Для этого ингибируют ДМГ,

такие как KDM1A (подавляет экспрессию HERV и гены, содержащие LTR в своих промоторах, за счет деметилирования H3K9 и усиления ацетилирования H3K27 и метилирования H3K4 [70]). В различных типах опухолей определяется также повышение уровней представителей подсемейств ДМГ KDM5A/B/C/D семейства JARID1, которое деметилюет H3K4me2 и H3K4me3. К их селективным ингибиторам относятся CPI-455 и 1,7-нафтиридины, эффективные в отношении устойчивых к химиотерапии ЗНО [71].

Для предотвращения инсерций активированных РЭ в новые локусы генома в комплексной противоопухолевой терапии целесообразно применять ингибиторы обратной транскриптазы (ОТ), которые могут потенцировать действие ингибиторов иммунных контрольных точек при ПРГШ за счет подавления экспрессии ОТ теломеразы [72]. В клинических исследованиях использование нуклеозидных ингибиторов ОТ показало достоверную эффективность при колоректальном раке. Помимо устранения геномной нестабильности, вызванной РЭ, они индуцировали повреждение ДНК и интерфероновый ответ на ЗНО [23]. Противоопухолевая эффективность нуклеозидных ингибиторов ОТ определена в отношении гормонрезистентного рака простаты [22]. На линии клеток рака молочной железы использование нуклеозидных ингибиторов ОТ абакавира и ставудина показало значительное увеличение количества и скорости гибели клеток, ингибирование их миграционной способности, особенно в комбинации с паклитакселом [73]. Проведенные метаанализы продемонстрировали также снижение риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническим вирусным гепатитом В, принимающих нуклеозидный ингибитор ОТ тенофовир [74]. К нуклеозидным ингибиторам ОТ относится эфавиренз, который показал свою противоопухолевую эффективность на клетках рака поджелудочной железы [75]. Этравирин, вызывающий деградацию AGR2 (белок эндоплазматической сети, секретлируемый опухолевым микроокружением), *in vitro* подавлял пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток. На моделях мышей комбинация паклитаксела с этравиринном более эффективно ингибировала прогрессирование рака яичника [76]. Поскольку активация РЭ играет роль в канцерогенезе ПРГШ [17–20], применение ингибиторов ОТ, особенно в комплексе с методом вирусной мимикрии и использованием микроРНК и антисмысловых олигонуклеотидов в качестве гидов для таргетного воздействия на специфические РЭ, наиболее перспективно.

### **Заключение**

Анти-PD-1/PD-L1-терапия вызывает объективный ответ в среднем менее чем в 1/4 случаев ПРГШ, в связи с чем необходим поиск новых более эффективных путей иммунотерапии. В качестве мишеней при этом

могут служить РЭ и их эволюционные производные (микроРНК и днРНК). Поскольку активация РЭ является звеном патогенеза ЗНО, ингибирование РЭ и их ферментов перспективно в качестве одного из компонентов противоопухолевой терапии. Кроме того, ингибиторы ОТ способны усиливать эффект ингибиторов PD-1/PD-L1. Перспективен метод вирусной мимикрии, в котором противоопухолевый ответ стимулируется с помощью активации экспрессии РЭ путем

воздействия на эпигенетические факторы. Для селективной регуляции РЭ в данном методе нами предложено использовать происходящие от транспозонов микроРНК, обладающие онкогенными и онкосупрессорными свойствами. Анализ научной литературы позволил выявить произошедшие от транспозонов и вовлеченные в патогенез ПРГШ микроРНК, которые могут быть применены для эпигенетической иммунотерапии данного ЗНО.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Yokota T, Homma A., Kiyota N. et al. Immunotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Jpn J Clin Oncol* 2020;50(10):1089–96. DOI: 10.1093/jjco/hyaa139
- Zhou L., Xu N., Shibata H. et al. Epigenetic modulation of immunotherapy and implications in head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2021;40(1):141–52. DOI: 10.1007/s10555-020-09944-0
- McDermott J.D., Bowles D.W. Epidemiology of head and neck squamous cell carcinomas: impact on staging and prevention strategies. *Curr Treat Options Oncol* 2019;20(5):43. DOI: 10.1007/s11864-019-0650-5
- Пхешхова Б.Г., Мудунов А.М., Азизян Р.И. и др. Оценка распространенности ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака ротоглотки на примере отдельной выборки в Российской Федерации. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(1):72–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-72-78  
Pkhashkhova B.G., Mudunov A.M., Azizyan R.I. et al. Estimation of the prevalence of HPV-positive squamous cell carcinoma of the oropharynx on the example of a separate sample in the Russian Federation. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(1):72–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-72-78
- Злокачественные новообразования в России в 2020 году: заболеваемость и смертность. 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. *Malignant neoplasms in Russia in 2020: morbidity and mortality*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2021. 252 p. (In Russ.).
- Chen D.S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017;541(7637):321–30. DOI: 10.1038/nature21349
- Harrington K.J., Ferris R.L., Blumenschein G. Jr. et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1104–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30421-7
- Burtneß B., Harrington K.J., Greil R. et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7
- Johnson D.E., Burtneß B., Leemans C.R. et al. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):92. DOI: 10.1038/s41572-020-00224-3
- 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;10:3153–61. 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
- 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
- Cohen E., Bishnoi S., Laux D.E. et al. Abstract CT098: phase Ib/II, open label, multicenter study of intratumoral SD-101 in combination with pembrolizumab in anti-PD-1 treatment naïve patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Cancer Res* 2018;78(13):CT098. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-CT098
- Kitrkumthorn N., Keelawat S., Rattanatanayong P., Mutirangura A. LINE-1 and Alu methylation patterns in lymph node metastases of head and neck cancers. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(9):4469–75. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.9.4469
- Martinez J.G., Perez-Escuredo J., Castro-Santos P. et al. Hypomethylation of LINE-1, and not centromeric SAT- $\alpha$ , is associated with centromeric instability in head and neck squamous cell carcinoma. *Cell Oncol (Dordr)* 2012;35(4):259–67. DOI: 10.1007/s13402-012-0085-5
- Arayataweegool A., Srisuttee R., Mahattanasakul P. et al. Head and neck squamous cell carcinoma drives long interspersed element-1 hypomethylation in the peripheral blood mononuclear cells. *Oral Dis* 2019;25(1):64–72. DOI: 10.1111/odi.12944
- Ribeiro I.P., Carreira I.M., Esteves L. et al. Chromosomal breakpoints in a cohort of head and neck squamous cell carcinoma patients. *Genomics* 2020;112(1):297–303. DOI: 10.1016/j.ygeno.2019.02.009
- 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):2707–25. DOI: 10.1158/2159-8290
22. 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):1360–9. DOI: 10.2741/4648
23. 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):1462–81. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1117
24. Ye D., Jiang D., Zhang X., Mao Y. Alu methylation and risk of cancer: a meta-analysis. *Am J Med Sci* 2020;359(5):271–80. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.03.002
25. 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
26. 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;52:306–19. DOI: 10.1038/s41588-019-0562-0
27. Jang H.S., Shah N.M., Du A.Y. et al. Transposable elements drive widespread expression of oncogenes in human cancer. *Nat Genet* 2019;51:611–7.
28. 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):749–57. DOI: 10.1007/s10147-017-1106-1
29. Мустафин Р.Н. Влияние ретроэлементов на онкогены и онко-супрессоры в канцерогенезе. *Современная онкология* 2021;23(4):666–73. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201199
- Mustafin R.N. Influence of retroelements on oncogenes and oncosuppressors in carcinogenesis. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2021;23(4):666–73. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201199
30. 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. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002384
31. Mukherjee K., Sur D., Singh A. Robust expression of LINE-1 retrotransposon encoded proteins in oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2021;21(1):628. DOI: 10.1186/s12885-021-08174-z
32. Furlan C., Polesel J., Barzan L. et al. Prognostic significance of LINE-1 hypomethylation in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clin Epigenetics* 2017;9:58. DOI: 10.1186/s13148-017-0357-z
33. Casarotto M., Lupato V., Giurato G. et al. LINE-1 hypomethylation is associated with poor outcomes in locoregionally advanced oropharyngeal cancer. *Clin Epigenetics* 2022;14(1):171. DOI: 10.1186/s13148-022-01386-5
34. Li Y., Goldberg E.M., Chen X. et al. Histone methylation antagonism drives tumor immune evasion in squamous cell carcinomas. *Mol Cell* 2022;82(20):3901–18.e7. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.09.007
35. Wei G., Qin S., Li W. et al. MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* 2016;13(6):1155–60. DOI: 10.1109/TCBB.2015.2511767
36. Samantarrai D., Dash S., Chhetri B. et al. Genomic and epigenomic cross-talks in the regulatory landscape of miRNAs in breast cancer. *Mol Cancer Res* 2013;11(4):315–28. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0649
37. Wong N.W., Chen Y., Chen S. et al. OncomiR: and online resource for exploring pan-cancer microRNA dysregulation. *Bioinformatics* 2018;34(4):713–5. DOI: 10.1093/bioinformatics/btx627
38. Filshtein T.J., Mackenzie C.O., Dale M.D. et al. Orbid: origin-based identification of microRNA targets. *Mobile Genetic Elements* 2012;2:184–92.
39. Tempel S., Pollet N., Tahiri F. ncRNAclassifier: a tool for detection and classification of transposable element sequences in RNA hairpins. *BMC Bioinformatics* 2012;13:246–58. DOI: 10.1186/1471-2105-13-246
40. Qin S., Jin P., Zhou X. et al. The role of transposable elements in the origin and evolution of microRNAs in human. *PLoS One* 2015;10:e0131365.
41. Lee H.E., Huh J.W. et al. Bioinformatics analysis of evolution and human disease related transposable element-derived microRNAs. *Life (Basel)* 2020;10:95.
42. Mehdipour P., Marhon S.A., Ettayebi I. et al. Epigenetic therapy induces transcription of inverted SINEs and ADAR1 dependency. *Nature* 2020;471:169–73. DOI: 10.1038/s41586-021-03329-1
43. 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):974–86. DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.011
44. 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(11):2183–91. DOI: 10.1093/annonc/mdy413
45. Bermejo A.V., Ragonnaud E., Daradoumis J., Holst P. Cancer associated endogenous retroviruses: ideal immune target for adenovirus-based immunotherapy. *Int J Mol Sci* 2020;21(14):4843. DOI: 10.3390/ijms21144843
46. 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):1527–31.
47. Roulois D., Loo Yau H., Singhanian R. et al. DNA-demethylating agents target colorectal cancer cells by inducing viral mimicry by endogenous transcripts. *Cell* 2015;162(5):961–73. DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.056
48. 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. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1317–26. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30576-4
49. Hoy S.M. Tazemetostat: first approval. *Drugs* 2020;80:513–21. DOI: 10.1007/s40265-020-01288-x
50. 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.
51. 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):444–56. DOI: 10.1038/s43018-021-00185-w
52. 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.
53. 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:E10981–90. DOI: 10.1073/pnas.1712514114
54. 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
55. 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.
56. 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
57. Zhou L., Mudianto T., Ma X. et al. Targeting EZH2 enhances antigen presentation, antitumor immunity, and circumvents anti-PD-1 resistance in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(1):290–300.
58. Bhol C.S., Mishra S.R., Patil S. et al. 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
59. Koutsimpelas D., Pongsapich W., Heinrich U. et al. 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):1135–41. DOI: 10.3892/or.2012.1624
60. Piriyaopongsa J., Marino-Ramirez L., Jordan I.K. Origin and evolution of human microRNAs from transposable elements. *Genetics* 2007;176:1323–37.
61. Quemener A.M., Bachelot L., Forestier A. 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
62. Watcharanurak P., Mutirangura A. Human RNA-directed DNA-methylation methylates high-mobility group box 1 protein-produced DNA gaps. *Epigenomics* 2022;14(12):741–56.
63. Atri S., Nasoohi N., Hodjat M. Azacitidine, as a DNMT inhibitor decreases hTERT gene expression and telomerase activity more effective compared with HDAC inhibitor in human head and neck squamous cell carcinoma cell lines. *Curr Mol Pharmacol* 2021;14(1):60–7. DOI: 10.2174/1874467213666200512080122
64. Johnson R., Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA* 2014;20:959–76.
65. 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
66. 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
67. 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
68. Wu Y., Zhao Y., Huan L. et al. An LTR retrotransposon-derived long noncoding RNA lncMER52A promotes hepatocellular carcinoma progression by binding p120-Catenin. *Cancer Res* 2020;80(5):976–87. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2115
69. Grammatikakis I., Panda A.C., Abdelmohsen K., Gorospe M. Long noncoding RNAs (lncRNAs) and the molecular hallmarks of aging. *Aging (Albany NY)* 2014;6:992–1009.
70. 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
71. Harmeyer K.M., Facompre N.D., Herlyn M., Basu D. JARID1 histone demethylases: emerging targets in cancer. *Trends Cancer* 2017;3:713–25.
72. 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):3061–7. DOI: 10.3892/ol.2017.7671
73. 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
74. 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):246–58.e9. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.008
75. 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
76. 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

**ORCID автора / ORCID of author**

Р.Н. Мустафин / R.N. Mustafin: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 15.05.2023. **Принята к публикации:** 06.06.2023.

**Article submitted:** 15.05.2023. **Accepted for publication:** 06.06.2023.