

Перспективы эпигенетической иммунотерапии рака почки

Р.Н. Мустафин

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

Контакты: Рустам Наилевич Мустафин ruji79@mail.ru

В клинической практике для лечения рака почки активно применяется ингибирование иммунных контрольных точек, основанное на использовании антител против PD-1 (programmed death 1), PD-L1 (programmed death ligand 1) и CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4). Однако объективный ответ на монотерапию данными препаратами отмечается лишь у 9–24 % пациентов, а комбинация с другими противоопухолевыми лекарствами приводит к тяжелым побочным реакциям в большинстве случаев. Характерен повышенный риск токсического поражения печени, иммунозависимого пневмонита и сыпи. Поэтому необходим поиск новых способов иммунотерапии, наиболее перспективным из которых является метод вирусной мимикрии, основанный на эпигенетической стимуляции экспрессии ретроэлементов. Их двуцепочечные транскрипты активируют противовирусный интерфероновый ответ, вызывающий апоптоз опухолевых клеток. Для этого используют ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, деацетилазы и метилтрансферазы гистонов, успешно применяемые для лечения различных злокачественных новообразований. В эксперименте ингибитор ДНК-метилтрансферазы 5-аза-2-дезоксцитидин (децитабин) эффективно ингибировал пролиферацию клеток светлоклеточной почечно-клеточной карциномы, что свидетельствует о его потенциале в лечении рака почки. Однако, подобно другим неоплазмам, активация специфических ретроэлементов, вовлеченных в канцерогенез, при почечно-клеточной карциноме служит инициатором опухолевого процесса, поскольку приводит к усилению экспрессии онкогенов, инактивации супрессоров опухолей и геномной нестабильности. Поэтому в методе вирусной мимикрии необходим дифференцированный подход с ингибированием вовлеченных в канцерогенез ретроэлементов с одновременной стимуляцией экспрессии ретротранспозонов, не вовлеченных в механизмы развития опухоли и обладающих иммуногенными свойствами. Для этого в качестве гидов ДНК-метилтрансфераз могут быть использованы произошедшие от транспозонов микроРНК. Анализ научной литературы позволил выявить 41 такую микроРНК, среди которых определена сниженная экспрессия при раке почки для miR-95, -887, -652, -585, -511, -502, -495, -493, -487b, -335; повышенная – для miR-1249, -1266, -151a, -211, -2114, -2355, -28, -3144, -340, -342, -374a, -374b, -3934, -421, -545, -576, -582, -584, -616, -769; специфичная для определенных подтипов опухоли – для miR-708, -577, -450b, -326, -3200, -31, -224, -192, -1271. Поскольку активация ретроэлементов может привести к inserциям в новые локусы генома с образованием новых мутаций, вовлеченных в канцерогенез, перспективным направлением комплексной иммунотерапии рака почки является применение ингибиторов обратной транскриптазы.

Ключевые слова: вирусная мимикрия, ингибирование, иммунотерапия, микроРНК, почечно-клеточная карцинома, ретроэлемент

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Перспективы эпигенетической иммунотерапии рака почки. Онкоурология 2023;19(4):158–66. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-158-166>

Future of epigenetic immunotherapy in kidney cancer

R.N. Mustafin

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

Contacts: Rustam Nailevich Mustafin ruji79@mail.ru

In clinical practice, immune checkpoint inhibition based on the use of antibodies against PD-1 (programmed death 1), PD-L1 (programmed death-ligand 1) and CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) is actively used for treatment of kidney cancer. However, objective response to monotherapy with these drugs is observed only in 9–24 % of patients, and combinations with other anticancer drugs in most cases cause severe adverse reactions. At the same time, there is an increased risk of toxic liver damage, immune-dependent pneumonitis, and rash. Therefore,

it is necessary to search for new methods of immunotherapy, the most promising of which is the method of viral mimicry based on epigenetic stimulation of retroelement expression. Double-stranded retroelement transcripts activate antiviral interferon response that induces apoptosis of tumor cells. To achieve this, inhibitors of DNA methyltransferase, deacetylase and histone methyltransferase are used which have been successfully applied to treat various malignant neoplasms. In the experiment, DNA methyltransferase inhibitor 5-aza-2-deoxythymine (decitabine) effectively inhibited clear cell renal cell carcinoma cells proliferation which indicates their potential in treatment of kidney cancer. However, similarly to other neoplasms, activation of retroelements in renal cell carcinoma serves as initiator of the tumor process as it leads to increased expression of oncogenes, inactivation of tumor suppressors, and genomic instability. Therefore, the method of viral mimicry requires a differentiated approach with inhibition of retroelements involved in carcinogenesis and simultaneous stimulation of expression of retrotransposons that are not involved in the mechanisms of tumor development and have immunogenic properties. For this, microRNAs derived from transposons can be used as guides for DNA methyltransferases. An analysis of scientific literature revealed 41 such microRNAs of which decreased expression in kidney cancer was established for miR-95, -887, -652, -585, -511, -502, -495, -493, -487b, -335; increased for miR-1249, -1266, -151a, -211, -2114, -2355, -28, -3144, -340, -342, -374a, -374b, -3934, -421, -545, -576, -582, -584, -616, -769; and specific expression in different tumor subtypes for miR-708, -577, -450b, -326, -3200, -31, -224, -192, -1271. Since activation of retroelements can lead to insertions into new genome loci with formation of new mutations involved in carcinogenesis, a promising direction in integrated immunotherapy of kidney cancer is the use of reverse transcriptase inhibitors.

Keywords: viral mimicry, inhibition, immunotherapy, miRNA, renal cell carcinoma, retroelement

For citation: Mustafin R.N. Future of epigenetic immunotherapy in kidney cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):158–66. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-158-166>

Введение

Рак почки представляет группу злокачественных новообразований (ЗНО), характеризующихся гистопатологической и молекулярной гетерогенностью, а также разнообразными генетическими и эпигенетическими аномалиями. Основными подтипами почечно-клеточной карциномы (ПКК) являются светлоклеточный (сПКК) (65–70 %), папиллярный (15–20 %) и хромофобный (5–7 %) [1]. Согласно данным IARC (International Agency for Research of Cancer, Международное агентство по изучению рака), в мире в 2020 г. было зарегистрировано 431 288 новых случаев рака почки, заболеваемость составила 5,5 на 100 тыс. населения. В России данный показатель значительно выше — 14,59 на 100 тыс. населения. Рак почки в нашей стране в 2020 г. составил 3,8 % всех ЗНО, занимая 10-е место независимо от пола, 8-е место среди мужчин (4,7 %) и 12-е место среди женщин (3,1 %) [2]. Из-за отсутствия специфических клинических проявлений на ранней стадии 21 % случаев ПКК диагностируют уже с наличием метастазов [3], а 5-летняя выживаемость составляет 18 % [4].

Почечно-клеточная карцинома характеризуется уникальным иммунным микроокружением по сравнению с другими солидными ЗНО. Ткань опухоли обычно обильно инфильтрирована CD8⁺-Т-лимфоцитами, что свидетельствует о ее распознавании иммунной системой, но неэффективности цитотоксического эффекта и опосредованного клетками киллинга. При этом выраженность инфильтрации CD8⁺-Т-лимфоцитами ассоциирована с худшими исходами ПКК. Кроме этого, большинство случаев сПКК характеризуется мутацией в гене *VHL*, что способствует экспрессии

VEGF (vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов), оказывающего иммуносупрессивный и проангиогенный эффекты [5]. Это свидетельствует о перспективности разработки методов иммунотерапии ПКК. Однако ответ на лечение высокими дозами интерлейкина 2 при метастатическом типе сПКК отмечается у 20 % пациентов [6], а спонтанная регрессия ПКК — у 1 % [7]. Наиболее многообещающим оказался метод ингибирования иммунных контрольных точек PD-1 (programmed death 1), PD-L1 (programmed death ligand 1) и CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), который при сПКК показал эффективность в отношении выживаемости и ответа на терапию [8].

Контрольными точками называют механизмы, посредством которых клетки ЗНО избегают их обнаружения иммунной системой. Т-лимфоциты продуцируют рецептор поверхности клеток PD-1 в ходе их активации во время праймирования или экспансии и связывается с 1 из 2 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. CTLA-4 также является отрицательным регулятором Т-клеток, контролирующим их активацию 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 [9]. В клинической практике для

лечения различных ЗНО применяются 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 [10]. Так, в России опубликованы результаты лечения ниволумабом метастатической ПМК с частотой объективных ответов 25 %, что объясняется экспрессией PD-L1 только в 24 % образцах сПМК [11].

Монотерапия ингибиторами контрольных точек в разном их сочетании показала свою эффективность лишь у небольшой части пациентов с ПМК. Частота полного ответа на терапию комбинацией ипилимумаба (антитело против CTLA-4) с ниволумабом (анти-PD-1) составляет лишь 9 % [12]. Лучших результатов можно достичь при применении комбинации ингибиторов контрольных точек с тирозинкиназами. Так, частота объективного ответа у пациентов с ПМК составила 35,7 % при лечении сунитинибом (ингибитор тирозинкиназ) и 59,3 % при терапии комбинацией пембролизумаба (анти-PD-1) с акситинибом (ингибитор тирозинкиназ). Однако при этом наблюдалась значительная частота развития серьезных побочных эффектов III степени – 75,8 % у пациентов, получающих пембролизумаб с акситинибом [13]. Метаанализы результатов лечения различных ЗНО показали, что применение ингибиторов PD-L1 и PD-1 в монорежиме или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами достоверно повышает риск токсического поражения печени [14], иммунозависимого пневмонита [15], дисфункции щитовидной железы (особенно гипотиреоза) [16] и сыпи (особенно при комбинации анти-PD-L1 и анти-PD-1) [17]. Метаанализ результатов применения анти-PD-L1/PD-1 в монорежиме у пациентов старше 75 лет для лечения ПМК и других солидных опухолей не показал их эффективности [18]. Полученные данные свидетельствуют о необходимости поиска новых путей иммунотерапии рака почки.

Активация ретроэлементов в иммунотерапии рака почки

Одним из новых направлений в противоопухолевой терапии является метод вирусной мимикрии, в котором используется запуск противовирусного ответа интерферона за счет эпигенетической активации входящих в состав генома человека ретроэлементов (РЭ). Образующиеся при транскрипции РЭ двуцепочечные РНК стимулируют выработку интерферона, который способствует противоопухолевому иммунному ответу, что вызывает апоптоз клеток и цитотоксические реакции [19]. РЭ относятся к транспозонам, занимающим не менее 45 % всего генома человека. РЭ перемещаются в пределах хромосом с помощью механизма «копирования и вставки». РЭ классифицируют на не содер-

жащие длинные концевые повторы (LTR), автономные LINE и неавтономные SINE (в том числе Alu), а также на LTR-содержащие эндогенные ретровирусы человека (HERV). Отдельный класс составляют ДНК-транспозоны, которые перемещаются путем «вырезания и вставки» [20]. Поскольку образование 5-метилцитозина ассоциировано с гетерохроматизацией и транскрипционной репрессией, в целях активации РЭ используют ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, которые снимают репрессивные метки в локусах РЭ и способствуют их экспрессии. В результате усиливается иммунная передача сигналов противовирусной защиты, запуская цитозольное восприятие двуцепочечной РНК с последующим апоптозом клеток под действием интерферона. В качестве сенсоров двуцепочечных РНК могут служить митохондриальные антивирусные сигнальные белки MAVS и Толл-подобные рецепторы TLR3 [21].

Для вирусной мимикрии используется ингибитор ДНК-метилтрансферазы 5-аза-2-дезокситидин, который в доклинических исследованиях показал свою эффективность в отношении рака молочной железы [21] и колоректального рака [22]. В 2017 г. проведены клинические исследования, показавшие эффективность нуклеозидного ингибитора ДНК-метилтрансферазы гуадецитабина (SGI-110) в лечении острого миелобластного лейкоза [23]. В экспериментах на клеточных линиях сПМК была продемонстрирована способность ингибитора ДНК-метилтрансферазы децитабина подавлять рост клеток, останавливая клеточный цикл G_2/M [24], а также роль 5-аза-2-дезокситидина в ингибировании миграции, инвазии и эпителиально-мезенхимального перехода клеток сПМК [25]. Можно надеяться, что полученные результаты станут основой для внедрения данных препаратов для лечения больных ПМК.

Помимо ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, активировать РЭ в вирусной мимикрии можно путем воздействия на ферменты модификации гистонов. Примером является таземетостат, ингибитор метилтрансферазы гистонов EZH2, который устанавливает метки H3K27me. Эффективность таземетостата показана в клинических исследованиях при лечении солидных ЗНО, таких как мезотелиома и эпителиоидная саркома. В январе 2020 г. таземетостат был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения местно-распространенной или метастатической эпителиоидной саркомы у взрослых и подростков старше 16 лет на основании результатов клинического исследования II фазы. Кроме этого, данный препарат изучается в ранних фазах клинических исследований лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы [26].

Был использован экспериментальный подход к применению ингибиторов EZH2 в комбинации

с анти-PD-1 для повышения эффективности терапии рака предстательной железы [27, 28]. Наиболее эффективным противоопухолевым потенциалом обладает комбинация ингибиторов ДНК-метилтрансферазы с ингибиторами деацетилазы гистонов. В эксперименте на мышах с немелкоклеточным раком легкого такая комбинация усиливала антигенную презентацию за счет повышенной экспрессии двуцепочечных РНК со стимуляцией интерферона 1. При этом происходили активация хемоаттрактанта Т-клеток CCL5 и подавление онкогена *MYC*. В результате опухоли становились репрезентативными для иммунного ответа с их инфильтрацией Т-киллерами [29]. Данных о применении ингибиторов метилтрансферазы гистонов и деацетилазы гистонов для лечения рака почки в научной литературе не представлено. Однако эффективность ингибиторов ДНК-метилтрансферазы в эксперименте на культурах клеток сПКК [24, 25] свидетельствует о перспективах исследований в данном направлении. Кроме этого, ингибитор метилтрансферазы гистонов EZH2 таземетостат используется для лечения эпителиоидной саркомы [26]. Возможна также комбинация вирусной мимикрии с ингибированием контрольных точек. Так, геномный анализ образцов светлоклеточного рака почки показал корреляцию экспрессии HERV, специфичного для данного ЗНО, с клиническим ответом на анти-PD-1 ниволумаб [30]. Однако наиболее безопасен дифференцированный подход с селективной инактивацией специфических РЭ, вовлеченных в патогенез ПКК.

Роль ретроэлементов в развитии рака почки

Активация РЭ играет важную роль в инициации и прогрессии ЗНО [31, 32], поскольку способствует экспрессии онкогенов за счет промоторов РЭ. Данный механизм канцерогенеза был назван онкоэкзаптацией РЭ [33]. Результаты метаанализов говорят о достоверной активации LINE [34] и Alu-элементов [35] в тканях ЗНО. Активированные РЭ способствуют также инсерционному мутагенезу, за счет чего стимулируются геномная нестабильность и инактивация генов-супрессоров опухолей, таких как *TP53*, что приводит к прогрессированию опухолевого процесса и клональной эволюции [20]. При исследовании 2954 образцов различных ЗНО в 35 % из них были выявлены ретро-транспозиции, наиболее часто — LINE-1 [36]. Усиление экспрессии РЭ с активацией 106 онкогенов было отмечено в 3864 из 7769 изученных ЗНО, онкоэкзаптация РЭ выявлена в 48 % образцов ПКК [33].

Несмотря на умеренную степень мутационной нагрузки, ПКК характеризуется высокой частотой клональной эволюции инсерционных мутаций [37]. Большинство случаев сПКК характеризуется мутацией в гене *VHL* [5], который в норме, подобно другим генам-супрессорам опухоли, ингибирует экспрессию РЭ [20].

Поэтому для *VHL*-дефицитных случаев сПКК специфична выраженная экспрессия транскриптов HERV-E. При этом, помимо РНК, способных вызвать противовирусный ответ, образуются оболочечные пептиды HERV-E на поверхности опухолевых клеток, обладающие иммуногенностью (стимуляция CD8⁺-Т-лимфоцитов) [38]. Мишенью иммунного воздействия может стать также белок HHLA2, продукт экспрессии HERV-H в клетках сПКК, уровень которого ассоциирован с общей выживаемостью и клиническими последствиями [39]. Таким образом, определение активности РЭ имеет важное значение не только для планирования метода иммунотерапии ПКК, но и для ранней диагностики (в качестве потенциальных онкомаркеров). Одним из способов применения полученных данных об экспрессии HERV при ПКК, помимо вирусной мимикрии, может стать вакцинация против белков HERV, которая показала свою эффективность в экспериментах на мышах [40]. Планируется также терапия моноклональными антителами, направленными против продуктов экспрессии HERV [41].

Перспективы эпигенетического ингибирования ретроэлементов в лечении рака почки

Роль активации РЭ в канцерогенезе ПКК свидетельствует о необходимости специфического подхода к иммунотерапии рака почки. Наиболее оптимальна активация РЭ, не участвующих в механизмах прогрессирования и клональной эволюции ПКК. Поскольку во многих ЗНО наблюдаются инсерции РЭ [36], воздействовать на данное звено патогенеза ПКК возможно с помощью ингибиторов обратной транскриптазы (ИОТ). В клинических исследованиях достоверную эффективность показали нуклеозидные ИОТ при колоректальном раке. Помимо устранения вызванной РЭ геномной нестабильности, данные препараты индуцируют интерфероновый ответ при ЗНО [32].

Противоопухолевая эффективность нуклеозидных ИОТ определена в отношении гормонорезистентного рака предстательной железы [31]. На линии клеток рака молочной железы нуклеозидные ИОТ абакавир и ставудин приводили к значительному увеличению скорости гибели клеток, ингибированию их миграционной способности [42]. К ненуклеозидным ИОТ относится эфавиренз, который показал свою противоопухолевую активность на клетках рака поджелудочной железы [43]. Ненуклеозидный ИОТ 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 этравиринном более эффективно ингибировала прогрессирование рака яичника [44]. На клетках сПКК была продемонстрирована способность ненуклеозидных ИОТ эфавиренза и невирапина инду-

цировать иммуногенность опухоли и приводить к дифференцировке клеток [45].

Влияние на онкоэкспрессию, наблюдаемую в большинстве ЗНО [31–35], возможно за счет воздействия на эпигенетические факторы, к которым относятся метилирование ДНК, модификации гистонов и РНК-интерференция с помощью микроРНК [20]. Для этого возможно использование ингибиторов деметилаз гистонов, характеризующихся гиперэкспрессией в ЗНО с потерей гетерохроматина и активацией РЭ. В частности, деметилаза гистонов KDM1A (LSD1) подавляет экспрессию HERV и гены, содержащие LTR в своих промоторах, за счет деметилирования H3K9 и усиления ацетилирования H3K27 и метилирования H3K4 [46]. В различных типах опухолей определяются также повышенные уровни представителей подсемейств деметилаз гистонов KDM5A/B/C/D семейства JARID1, которое деметилюет H3K4me2 и H3K4me3. К селек-

тивным ингибиторам деметилаз гистонов относятся CPI-455 и 1,7-нафтиридины, эффективные в отношении устойчивых к химиотерапии ЗНО [47].

Данных о воздействии на эпигенетическую регуляцию в целях подавления активности РЭ при раке почки в научной литературе не представлено. Однако такой подход перспективен для ингибирования РЭ, участвующих в канцерогенезе ПКК. Для этого в качестве гидов для ДНК-метилтрансферазы можно использовать микроРНК, комплементарные РЭ в связи с их эволюционным родством [48–53], поскольку у человека обнаружен феномен РНК-направленного метилирования ДНК [54]. Анализ научной литературы показал, что в ряде работ опубликованы данные о происхождении микроРНК от транспозонов [48–53]. Изучение онлайн-ресурса OncomiR [55] позволило идентифицировать вовлеченную в канцерогенез рака почки 41 такую микроРНК (см. таблицу). Из них сниженная экспрессия

Изменение экспрессии происходящих от транспозонов микроРНК при раке почки
Changes in expression of transposon-derived miRNAs in kidney cancer

МикроРНК MiRNAs	Транспозон, источник микроРНК, ссылка Transposon, miRNA source, reference	Изменение экспрессии микроРНК (↑ – повышение; ↓ – снижение) [55] Changes in miRNA expression (↑ – increase; ↓ – decrease) [55]
miR-1249	LINE/L2 [49–51]	↑: KIRC
miR-1266	SINE/MIR [50, 51]	↑: KICH, KIRC, KIRP
miR-1269a	LTR/ERVL [49–51]	↓: KICH
miR-1271	LINE/L2 [49–51]	↑: KIRC ↓: KICH
miR-151a	LINE/L2 [48–51, 53]	↑: KICH, KIRC, KIRP
miR-192	LINE/L2 [52]	↑: KIRC ↓: KICH, KIRP
miR-211	LINE/L2 [52]	↑: KIRC, KIRP
miR-2114	LINE/CR1 [50]	↑: KIRC
miR-224	DNA-TE/MER135 [50, 51, 53]	↑: KIRC ↓: KICH
miR-2355	LINE/RTE-BovB [50, 51, 53]	↑: KICH, KIRC, KIRP,
miR-28	LINE/L2 [48–50, 53]	↑: KIRC
miR-31	LINE/L2 [52]	↑: KIRP ↓: KICH, KIRC
miR-3144	LINE/L1 [50, 51, 53]	↑: KICH
miR-3200	ERV-L [49–51]	↑: KIRP ↓: KIRC

Окончание таблицы

End of table

МикроРНК MiRNAs	Транспозон, источник микроРНК, ссылка Transposon, miRNA source, reference	Изменение экспрессии микроРНК (↑ – повышение; ↓ – снижение) [55] Changes in miRNA expression (↑ – increase; ↓ – decrease) [55]
miR-326	DNA-TE/hAT-Tip100 [50, 51]	↑: KIRC ↓: KICH
miR-335	SINE/MIR [50, 51, 53]	↓: KICH, KIRC
miR-340	DNA-TE/TcMar [49–51, 53]	↑: KICH, KIRC, KIRP
miR-342	SINE [49–51, 53]	↑: KIRC, KIRP
miR-374a	LINE/L2 [50, 51, 53]	↑: KIRC, KIRP
miR-374b	LINE/L2 [48, 50]	↑: KIRC, KIRP,
miR-3934	SINE/MIR [49–51]	↑: KIRC
miR-421	LINE/L2 [48–50, 53]	↑: KIRP
miR-450b	LINE/L1 [49–51, 53]	↑: KIRC ↓: KICH, KIRP
miR-487b	SINE/MIR [50, 51]	↓: KICH, KIRC, KIRP
miR-493	LINE/L2 [48–50]	↓: KICH, KIRC, KIRP
miR-495	ERV-L/MaLR [52]	↓: KICH, KIRC, KIRP
miR-502	LINE/L2 [52]	↓: KIRC, KIRP
miR-511	LINE/L1 [52]	↓: KICH, KIRP
miR-545	LINE/L2 [48–50, 53]	↑: KIRC
miR-576	LINE/L1 [48, 50]	↑: KICH, KIRC, KIRP
miR-577	LINE/L2 [50, 51]	↑: KICH ↓: KIRC, KIRP
miR-582	LINE/CR1 [48–50]	↑: KICH
miR-584	DNA-TE/hAT-Blackjack [48–50]	↑: KICH, KIRC, KIRP
miR-585	ERV-L/MaLR [50, 51]	↓: KICH, KIRC
miR-616	LINE/L2 [49–51]	↑: KICH, KIRC, KIRP
miR-652	DNA/hAT-Tip100 [48–50, 53]	↓: KICH
miR-708	LINE/L2 [49–51]	↑: KIRC ↓: KICH
miR-769	LINE/CR1 [52]	↑: KIRC, KIRP
miR-885	SINE/MIR [50, 51]	↑: KICH
miR-887	LINE/L2 [50, 51]	↓: KICH, KIRP
miR-95	LINE/L2 [48, 50, 53]	↓: KICH

Примечание. KIRC – светлоклеточная почечно-клеточная карцинома; KICH – хромофобная почечно-клеточная карцинома; KIRP – папиллярная почечно-клеточная карцинома.

Note. KIRC – kidney renal clear cell carcinoma; KICH – kidney chromophobe; KIRP – kidney renal papillary cell carcinoma.

определена для miR-95, -887, -652, -585, -511, -502, -495, -493, -487b, -335; повышенная экспрессия — для miR-1249, -1266, -151a, -211, -2114, -2355, -28, -3144, -340, -342, -374a, -374b, -3934, -421, -545, -576, -582, -584, -616, -769. Для 9 микроРНК (miR-708, -577, -450b, -326, -3200, -31, -224, -192, -1271) определено различие в характере экспрессии в разных подтипах рака почки, что свидетельствует о дифференциальной активации специфических РЭ в зависимости от механизмов канцерогенеза. Полученные результаты могут стать основой для разработки дальнейшей таргетной терапии ПКК, особенно в комбинации с методом вирусной мимикрии, поскольку это предотвратит активацию вовлеченных в патогенез рака почки РЭ.

Заключение

Помимо ингибирования иммунных контрольных точек перспективным направлением в иммунотерапии рака почки является метод вирусной мимикрии. Для этого воздействуют на эпигенетические факторы в целях активации входящих в состав генома РЭ, транскрипты которых вызывают интерфероновый ответ

с последующим апоптозом опухолевых клеток. В качестве инструментов для вирусной мимикрии используют ингибиторы метилтрансферазы и деацетилазы гистонов, показавшие свою эффективность при различных ЗНО. В эксперименте на клетках сПКК противоопухолевое действие показано для ингибитора ДНК-метилтрансферазы 5-аза-2-дезоксцитидина (децитабина), что свидетельствует о потенциале метода вирусной мимикрии в лечении рака почки. Однако, поскольку активация РЭ способствует канцерогенезу, необходим дифференцированный подход, направленный на предотвращение инсерций с помощью ИОТ и на метилирование участвующих в патогенезе ПКК РЭ с помощью специфических микроРНК, комплементарных РЭ за счет их эволюционного родства. Анализ научной литературы позволил идентифицировать 41 произошедшую от РЭ и вовлеченную в канцерогенез ПКК микроРНК, которые перспективно использовать для таргетной терапии рака почки. Последующие предклинические и клинические исследования помогут оценить роль данного терапевтического подхода при ПКК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Inamura K. Renal Cell Tumors: Understanding Their Molecular Pathological Epidemiology and the 2016 WHO Classification. *Int J Mol Sci* 2017;18(10):2195. DOI: 10.3390/ijms18102195
2. 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 tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
3. Dabestani S., Thorstenson A., Lindblad P. et al. Renal cell carcinoma recurrences and metastases in primary non-metastatic patients: a population-based study. *World J Urol* 2016;34(8):1081–6. DOI: 10.1007/s00345-016-1773-y
4. Feng X., Zhang L., Tu W., Cang S. Frequency, incidence and survival outcomes of clear cell renal cell carcinoma in the United States from 1973 to 2014: a SEER-based analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(31):e16684. DOI: 10.1097/MD.00000000000016684
5. Xu W., Atkins M.B., McDermott D.F. Checkpoint inhibitor immunotherapy in kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2020;17(3):137–50. DOI: 10.1038/s41585-020-0282-3
6. Klapper J.A., Downey S.G., Smith F.O. et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer* 2008;113(2):293–301. DOI: 10.1002/cncr.23552
7. Janiszewska A.D., Poletajew S., Wasiutyński A. Spontaneous regression of renal cell carcinoma. *Contemp Oncol* 2013;17(2):123–7. DOI: 10.5114/wo.2013.34613
8. Albiges L., Powles T., Staehler M. et al. Updated European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: immune checkpoint inhibition is the new backbone in first-line treatment of metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019;76(2):151–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.05.022
9. 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
10. 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
11. Матвеев В.Б. Ниволумаб — новый стандарт в лечении метастатического рака почки. *Онкоурология* 2017;13(3):18–26. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-18-26
12. Matveev V.B. Nivolumab as the new standard of metastatic kidney cancer treatment. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(3):18–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-18-26
13. Tannir N.M.F., Arén Frontera O., Hammers H.J. et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N + I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2019;37(7_suppl):547. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.547
14. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714
15. 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
16. 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
17. 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

17. 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
18. 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
19. 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
20. Мустафин Р.Н. Взаимосвязь гена *TP53* с ретроэлементами в канцерогенезе органов мочеполовой системы. *Онкоурология* 2022;18(1):136–42. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-136-142
- Mustafin R.N. Relationship of *TP53* gene with retroelements in urogenital organs carcinogenesis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):136–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-136-142
21. 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
22. 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(5):961–73. DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.056
23. 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
24. hang D., Han T., Xu X., Liu Y. Decitabine induces G2/M cell cycle arrest by suppressing p38/NF- κ B signaling in human renal clear cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(9):11140–8.
25. Jiang J., Yi B., Ding S. et al. Demethylation drug 5-Aza-2'-deoxycytidine-induced upregulation of miR-200c inhibits the migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition of clear cell renal cell carcinoma *in vitro*. *Oncol Lett* 2021;22(3):662. DOI: 10.3892/ol.2021.12923
26. Hoy S.M. Tazemetostat: first approval. *Drugs* 2020;80:513–21. DOI: 10.1007/s40265-020-01288-x
27. Deblois G., Tonekaboni S.M., Grillo G. et al. Epigenetic switch-induced viral mimicry evasion in chemotherapy-resistant breast cancer. *Cancer Discov* 2020;10(9):1312–29. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1493
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):444–56. 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(6):1284–300. DOI: 10.1016/j.cell.2017.10.022
30. Au L., Hatipoglu E., de Massy M.R. et al. Determinants of anti-PD-1 response and resistance in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2021;39(11):149–1518.e11. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.10.001
31. 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
32. 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
33. 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. DOI: 10.1038/s41588-019-0373-3
34. 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
35. 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
36. 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
37. Turajlic S., Litchfield K., Xu H. et al. Insertion-and-deletion-derived tumour-specific neoantigens and the immunogenic phenotype: a pan-cancer analysis. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1009–21. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30516-8
38. Cherkasova E., Scrivani C., Doh S. et al. Detection of an immunogenic HERV-E envelope with selective expression in clear cell kidney cancer. *Cancer Res* 2016;76(8):2177–85. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3139
39. Chen D., Chen W., Xu Y. et al. Upregulated immune checkpoint HHLA2 in clear cell renal cell carcinoma: a novel prognostic biomarker and potential therapeutic target. *J Med Genet* 2019;56(1):43–9. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105454
40. Kraus B., Fischer K., Buchner S.M. et al. Vaccination directed against the human endogenous retrovirus-K envelope protein inhibits tumor growth in a murine model system. *PLoS One* 2013;8(8):e72756. DOI: 10.1371/journal.pone.0072756
41. Cao W., Kang R., Xiang Y., Hong J. Human endogenous retroviruses in clear cell renal cell carcinoma: biological functions and clinical values. *Onco Targets Ther* 2020;13:7877–85. DOI: 10.2147/OTT.S259534
42. 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
43. 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
44. 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
45. Landriscina M., Altamura S.A., Roca L. et al. Reverse transcriptase inhibitors induce cell differentiation and enhance the immunogenic phenotype in human renal clear-cell carcinoma. *Int J Cancer* 2008;122(12):2842–50. DOI: 10.1002/ijc.23197
46. 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(6):594–607. DOI: 10.1101/gad.2008511
47. Harmeyer K.M., Facompre N.D., Herlyn M., Basu D. JARID1 histone demethylases: emerging targets in cancer. *Trends Cancer* 2017;3(10):713–25. DOI: 10.1016/j.trecan.2017.08.004
48. Piriyaopongsa J., Marino-Ramirez L., Jordan I.K. Origin and evolution of human microRNAs from transposable elements. *Genetics* 2007;176(2):1323–37. DOI: 10.1534/genetics.107.072553
49. Filshie T.J., Mackenzie C.O., Dale M.D. et al. Orbid: origin-based identification of microRNA targets. *Mobile Genetic Elements* 2012;2(4):184–92. DOI: 10.4161/mge.21617
50. Tempel S., Pollet N., Tahi F. NcRNAclassifier: a tool for detection and classification of transposable element sequences in RNA hairpins. *BMC Bioinformatics* 2012;13:246–58. DOI: 10.1186/1471-2105-13-246
51. 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(6):e0131365. DOI: 10.1371/journal.pone.0131365

52. 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
53. Lee H.E., Huh J.W., Kim H.S. Bioinformatics analysis of evolution and human disease related transposable element-derived microRNAs. *Life (Basel)* 2020;10(6):95. DOI: 10.3390/life10060095
54. 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. DOI: 10.2217/epi-2022-0022
55. 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

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. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.