

# Влияние ретроэлементов на развитие рака предстательной железы

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)

Рак предстательной железы в 85–95 % случаев является многофакторным заболеванием, ассоциированным со старением и 269 SNP (single-nucleotide polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм), большинство из которых располагаются между белоккодирующими генами и в их интронах. Объяснить влияние такого количества полиморфизмов на развитие заболевания можно тем, что в областях расположения SNP находятся гены ретроэлементов и произошедшие от них гены некодирующих РНК. В результате ассоциированные с раком предстательной железы полиморфизмы вызывают изменение активности ретроэлементов, отражаясь в виде наблюдаемых эпигенетических нарушений и нестабильности генома, поскольку ретроэлементы индуцируют хромосомные перестройки. Об этом свидетельствуют результаты многочисленных исследований, подтверждающих патологическую активацию LINE (long interspersed nuclear elements, длинные диспергированные ядерные элементы), SINE (короткие диспергированные ядерные элементы, short interspersed nuclear elements) и HERV (эндогенные ретровирусы человека, human endogenous retroviruses) у больных раком предстательной железы. Кроме того, ретроэлементы являются основой для зрелых молекул длинных некодирующих РНК, вовлеченных в патогенез болезни, а процессированные транскрипты ретроэлементов функционируют в качестве конкурентных эндогенных РНК. Анализ научной литературы позволил описать 22 микроРНК, произошедшие от ретроэлементов и вовлеченные в патогенез рака предстательной железы, которые могут быть предложены в качестве инструментов для таргетной терапии заболевания.

**Ключевые слова:** канцерогенез, микроРНК, рак предстательной железы, ретроэлементы, эпигенетический фактор

**Для цитирования:** Мустафин Р.Н. Влияние ретроэлементов на развитие рака предстательной железы. Онкоурология 2025;21(4):140–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-140-149>

## Influence of retroelements on the risk of prostate 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](mailto:ruji79@mail.ru)

In 85–95 % of cases, prostate cancer is a multifactorial disease associated with aging and 269 SNPs (single-nucleotide polymorphisms) most of which are located between protein-coding genes and in their introns. The effect of such a number of polymorphisms on disease development is explained by the fact that retroelement genes and non-coding RNA genes evolved from them are located in the SNP areas. As a result, prostate cancer-associated polymorphisms cause changes in retroelement activity leading to the observed epigenetic abnormalities and genomic instability because retroelements induce chromosomal rearrangement. Many studies have shown pathological activation of LINE (long interspersed nuclear elements), SINE (short interspersed nuclear elements) and HERV (human endogenous retroviruses) in patients with prostate cancer. Additionally, retroelements serve as the base of mature long non-coding RNAs involved in disease pathogenesis, and processed retroelement transcripts function as competitive endogenous RNAs. Analysis of scientific literature allowed to describe 22 microRNAs evolved from retroelements and involved in prostate cancer carcinogenesis which can potentially be used as instruments for targeted therapy of the disease.

**Keywords:** carcinogenesis, microRNA, prostate cancer, retroelements, epigenetic factor

**For citation:** Mustafin R.N. Influence of retroelements on the risk of prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(4):140–9. (In Russ. ).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-140-149>

## Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) в глобальном масштабе является 2-м по распространенности типом рака. Самая высокая заболеваемость РПЖ отмечена в странах Карибского бассейна, Австралии, Европе, Южной и Северной Америке. К немодифицируемым факторам риска заболевания относятся генетическая предрасположенность, семейный анамнез и старение. Вероятность РПЖ увеличивается с 1,8 % у мужчин в возрасте 60–69 лет до 9 % у мужчин старше 70 лет. Из средовых модифицируемых факторов с РПЖ ассоциированы профессиональные вредности, гиподинамия, неправильное питание и курение [1]. По сравнению с употребляющими мясо вегетарианцы и pescетарианцы имеют более низкий риск развития РПЖ [2]. Определено статистически значимое уменьшение вероятности РПЖ у лиц, употребляющих сою. Этот эффект может быть связан с содержанием в данном продукте изофлавонов (фитоэстрогенов) генистеина и даидзеина [3]. Однако значительную роль в развитии РПЖ играют генетические факторы.

От 5 до 15 % случаев РПЖ являются моногенными болезнями (наследственные опухолевые синдромы) вследствие герминальных мутаций в специфических генах – супрессорах опухолей, регулирующих гомологичную рекомбинацию (гены *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*) и репарацию ошибочно спаренных нуклеотидов (гены *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) [4]. Большинство случаев РПЖ спорадические, которые относятся к многофакторным болезням. Согласно результатам близнецовых исследований, наследуемость РПЖ составляет 57 (51–63) % [5]. Соответственно, на развитие данных случаев РПЖ влияют как средовые факторы, так и наследственная предрасположенность, которая определяется по наличию ассоциаций аллельных вариантов специфических генов с заболеванием. Определена значительная ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов (single-nucleotide polymorphism, SNP) rs700518, rs2445765, rs700519 в гене *CYP19A1*, белковый продукт которого, ароматаза, превращает тестостерон в эстрадиол. Данная ароматаза не синтезируется в доброкачественных эпителиальных клетках, но экспрессируется в эпителиальных клетках РПЖ. Это свидетельствует об усиленной внутрипростатической конверсии андрогена в эстроген в ходе канцерогенеза [6]. В метаболизме андрогенов участвует также белок UGT2B17, полиморфизм гена которого (делеция в гене *UGT2B17*) также ассоциирован с РПЖ [7]. Проведенные полногеномные анализы (genome-wide association study, GWAS) свидетельствуют об ассоциациях с РПЖ множества различных SNP. Так, в европейской популяции с РПЖ ассоциированы 123 специфических SNP, в других популяциях – 66 SNP [8]. Согласно метаанализу результатов GWAS, известно 269 SNP, ассоциированных с РПЖ [9].

Объяснить влияние такого количества SNP и их популяционные особенности не представляется возможным. Большинство SNP располагаются в межгенных и интронных областях [8], что характерно для большинства многофакторных болезней [10]. В то же время основная часть мобильных элементов (МЭ) генома человека [11] как раз располагается в межгенных и интронных областях. Соответственно, ассоциированные с РПЖ SNP могут оказывать свое влияние на развитие заболевания за счет изменения последовательностей МЭ с нарушением их функционирования и активности. Это согласуется с ролью МЭ в канцерогенезе органов мочеполовой системы [12], а также с ассоциацией РПЖ со старением [1], одной из ключевых причин которого являются патологически активированные ретроэлементы [13].

Мобильные элементы представляют собой диспергированные по геному повторы, способные перемещаться в новый локус путем «вырезания и вставки» (ДНК-транспозоны) и «копирования и вставки» (ретроэлементы). К ретроэлементам относятся содержащие длинные концевые повторы (long terminal repeat, LTR) эндогенные ретровирусы человека (human endogenous retroviruses, HERV), занимающие 8–9 % всех последовательностей ДНК. Хотя вследствие деградации генов HERV в эволюции они стали неактивными, во всех изучаемых тканях транскрипция HERV все же обнаруживается [14]. К не содержащим LTR ретроэлементам относятся LINE (long interspersed nuclear elements, длинные диспергированные ядерные элементы), составляющие 21 %, SINE (короткие диспергированные ядерные элементы, short interspersed nuclear elements, в том числе Alu-элементы) – 13 % и SVA (SINE-VNTR-Alu) – 0,13 % генома человека [11]. Из 100 тыс. копий LINE1 более 100 имеют полную последовательность и сохраняют способность к транспозициям. Они содержат внутренний промотор на 5'-конце и 2 открытые рамки считывания: ORF-1p (кодирует РНК-связывающий белок) и ORF-2p (кодирует обратную транскриптазу и эндонуклеазу). Однако остальные LINE1 укорочены или сильно изменены мутациями [15].

Точная оценка экспрессии ретроэлементов в тканях и органах проводится с помощью биоинформационных программ и таких методов, как Telescope [16]. Происходящие изменения в структуре геномов клеток злокачественных новообразований анализируются с помощью специального атласа The Cancer Genome Atlas (TCGA) [17]. Поскольку большинство МЭ неактивны вследствие накопления в них изменений, новые мутации, такие как ассоциированные с РПЖ SNP [8, 9], могут вызывать обратный эффект – реактивировать МЭ. В результате при РПЖ наблюдаются изменения эпигенетических факторов, к которым относят экспрессию микроРНК, изменения структуры хроматина и метилирования ДНК [18], поскольку МЭ являются

ключевыми источниками микроРНК [19], а также способствуют удлинению теломер [20].

Кроме того, SNP могут влиять на экспрессию длинных некодирующих РНК (днРНК), также расположенных в межгенных и интронных областях [11] и произошедших в эволюции от МЭ [19], что отражается на эпигенетической регуляции и изменении структуры хроматина [19]. Поскольку различные ретроэлементы отличаются между собой по структуре, функционированию, распределению в геноме человека и количеству копий, представляет интерес рассмотрение влияния ретроэлементов на развитие РПЖ. Воздействие на них с помощью специфических молекул является перспективным направлением в комплексной терапии РПЖ. В данном отношении возможно использовать полностью комплементарные ретроэлементам микроРНК, произошедшие от них в эволюции или образующиеся при процессинге транскриптов ретроэлементов [19]. Использование в качестве инструментов таких микроРНК, ассоциированных с РПЖ, может оказывать двойной эффект на РПЖ — нормализовать нарушенные эпигенетические изменения и активность ретроэлементов. Необходимо рассмотреть роль отдельных ретроэлементов на РПЖ для определения точных путей воздействия.

#### **Влияние LINE на развитие рака предстательной железы**

Экспрессия ORF-1p LINE1 была выявлена почти в половине образцов РПЖ [21]. При этом инсерции LINE1 в новые локусы клеток РПЖ определены не менее чем в 60 % случаев всех исследованных тканей рака. Количество ретротранспозиций значительно повышалось при прогрессии опухоли, особенно при метастазировании [22]. Эти данные соответствуют эпигенетическим изменениям геномов РПЖ, для которых характерно гипометилирование промоторов LINE1 по сравнению с нормой, а при метастазирующем РПЖ это гипометилирование значительно более выраженное [23].

LINE1 играют важную роль в развитии РПЖ, поскольку ORF-1p служит коактиватором андрогеновых рецепторов, усиливая их транскрипционную активность и повышая экспрессию простатического специфического антигена в присутствии R1881. С помощью иммунопреципитации определено физическое белок-белковое взаимодействие между LINE1 ORF-1p и рецепторами андрогенов. Кроме того, ORF-1p способствует рекрутированию элементов ответа андрогенов к промоторам гена *PSA*. В результате ORF-1p вызывает пролиферацию лигандзависимых и лиганднезависимых клеток РПЖ [24]. При поиске молекулярных мишеней более эффективной терапии метастатического РПЖ с дефицитом *BRCA2* было обнаружено, что изменение гена *EYA4* обусловлено инсерцией

LINE1 в ходе эволюции рака при лечении, способствуя резистентности субклонов [25].

Поскольку РПЖ ассоциирован с нарушением метилирования генома, проведен анализ влияния данного эпигенетического феномена на изменение экспрессии LINE1. Сравнительный анализ показал гипометилирование LINE1 в 49 % образцов РПЖ со значительной позитивной корреляцией со стадией рака по сравнению с нормой [26]. Полученные результаты были подтверждены в других работах. Было выявлено, что РПЖ в стадии не менее 8 баллов по шкале Глисона ассоциирован со снижением метилирования LINE1, что свидетельствует о роли данного ретроэлемента в прогрессировании РПЖ [27]. При РПЖ потеря экспрессии гена *UXT* (зависимый от рецепторов андрогенов кофактор транскрипции с функцией супрессора опухоли) ассоциирована с высокой степенью по шкале Глисона и низкой выживаемостью пациентов. При этом истощение *UXT* в клетках РПЖ усиливало экспрессию Alu и LINE1 и концентрации белковых продуктов LINE1 в тканях опухоли [28].

Описаны различные уровни уникальных паттернов метилирования LINE1 для каждого типа опухоли и ткани с общей тенденцией к гипометилированию во всех образцах РПЖ [29]. Экспрессия большинства отдельных LINE1 в клетках РПЖ является повышенной [15], что связано с их ролью в иницировании и прогрессировании канцерогенеза РПЖ [30, 31]. При этом определены вариации в ретротранспозициях LINE1 в разных клеточных линиях [32]. О значении LINE1 в патогенезе РПЖ свидетельствует обнаруженное выраженное гипометилирование LINE1 в образцах предстательной железы с обнаружением рака при повторной биопсии, когда при первичной биопсии определялась отрицательная гистология на РПЖ [33].

#### **Влияние Alu-ретроэлементов на развитие рака предстательной железы**

Alu относятся к неавтономным ретроэлементам SINE. Это означает, что они нуждаются в ферментах LINE для их интеграции в новый локус генома, поскольку имеют малые размеры — всего 300 п. н. В геноме человека содержится огромное количество Alu, распределенных как в интронах генов, так и в межгенных областях [19]. Благодаря идентичности нуклеотидных последовательностей такие Alu являются «горячими точками» для рекомбинаций и различных хромосомных преобразований [34]. Кроме того, новые вставки Alu в регуляторные области генов могут изменять характер их экспрессии, как было показано в отношении генов — супрессоров опухолей *VHL*, *MSH2*, *TP53* [12]. Для большинства образцов РПЖ характерна хромосомная — сложные хромосомные преобразования [35], причинами которых могут быть индуцированные ретроэлементами Alu изменения [34].

Таблица 1. Происхождение от ретроэлементов микроРНК, вовлеченные в патогенез РПЖ

Table 1. MicroRNAs evolved from retroelements and involved in PCa pathogenesis

Ретроэлемент, источник микроРНК [19] Retroelement source of microRNA [19]	МикроРНК, изменение уровня при РПЖ: ↑ – повышение ↓ – снижение [36] MicroRNA, level change in PCa: ↑ – increase ↓ – decrease [36]	Гены, матричные РНК которых являются мишенями микроРНК ( <a href="https://miRdb.org">https://miRdb.org</a> ) Genes whose matrix RNAs are targets of microRNA ( <a href="https://miRdb.org">https://miRdb.org</a> )
LINE2	miR-28-3p, ↓	<i>FRMD7</i> (FERM domain containing 7), <i>VIM</i> (vimentin), <i>RSBN1L</i> (round spermatid basic protein 1 like), <i>SLC26A3</i> (solute carrier family 26 member 1), <i>C5</i> (complement C5), <i>MBL2</i> (mannose binding lectin 2)
LINE2	miR-28-5p, ↑	<i>TNS3</i> (tensin 3), <i>KIAA0355</i> , <i>FAM126A</i> (family with sequence similarity 126, member A), <i>FOXJ3</i> (forkhead box J3), <i>IKBKβ</i> (inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit beta), <i>ASPA</i> (aspartoacylase), <i>BCAM</i> (basal cell adhesion molecule)
LINE2	miR-95-3p, ↑	<i>MROH2A</i> (maestro heat like repeat family member 2A), <i>UBE4B</i> (ubiquitination factor E4B), <i>RAI14</i> (retinoic acid induced 14)
LINE2	miR-151a-3p, ↑	<i>FAM120AOS</i> (family with sequence similarity 120, member A opposite strand), <i>AGO2</i> (argonaute RISC catalytic component 2), <i>RPS6KA5</i> (ribosomal protein S6 kinase A5), <i>ME1</i> (malic enzyme 1)
LINE2	miR-151a-5p, ↑	<i>UTY</i> (ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat containing, Y-linked), <i>FANCA</i> (Fanconi anaemia, complementation group A), <i>SEZ6L</i> (seizure related 6 homolog like), <i>AK2</i> (adenylate kinase 2)
LINE-RTE-BovB	miR-181c-3p, ↑	<i>NHEJ1</i> (non-homologous end joining factor 1), <i>G3BP2</i> (G3BP stress granule assembly factor 2), <i>IRS1</i> (insulin receptor substrate 1), <i>STK24</i> (serine/threonine kinase 24), <i>ZFHX4</i> (zinc finger homeobox 4)
SINE, tRNA-RTE	miR-342-3p, ↑	<i>RFX3</i> (regulatory factor X3), <i>GXYLT1</i> (glucoside xylosyltransferase), <i>KCNA4</i> (potassium voltage-gated channel subfamily A member), <i>TASOR</i> (transcription activation suppressor)
SINE-MIR	miR-345-5p, ↑	<i>EPN3</i> (epsin 3), <i>CTTNBP2NL</i> (CTTNBP2 N-terminal like), <i>YEATS2</i> , <i>RFC1</i> (replication factor C subunit 1), <i>RAB27B</i> (member RAS oncogene family)
LINE2	miR-374a-3p, ↑	<i>PLPPR4</i> (phospholipid phosphatase related 4), <i>RBM27</i> (RNA binding motif protein 27)
LINE2	miR-374b-3p, ↑	<i>PPARGC1A</i> (PPARG coactivator 1 alpha), <i>GABRA2</i> (gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit 2), <i>MARCKSL1</i> (myristoylated alanine-rich C-kinase substrate family), <i>RASSF10</i> (Ras association domain family member 10)
SINE-MIR	miR-378a-3p, ↓	<i>KLK4</i> (kallikrein related peptidase 4), <i>NR2C2</i> (nuclear receptor subfamily 2, group C, member 2), <i>NKX3-1</i> , <i>KIAA1522</i> , <i>PHC3</i> (polyhomeotic homolog 3), <i>ELAC1</i> (elaC ribonuclease Z1)
LINE2	miR-493-3p, ↓	<i>MRV11</i> (murine retrovirus integration site 1 homolog), <i>KDM2B</i> (lysine-specific demethylase 2B), <i>DPY30</i> (dpy-30, histone methyltransferase complex regulatory subunit)
LINE1	miR-576-5p, ↑	<i>ICAIL</i> (idlet cell autoantigen 1 like), <i>CUL3</i> (cullin 3), <i>CCDC148</i> (coiled-coil domain containing 148), <i>NRA3</i> , <i>ADAMTS3</i> (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 3)
LINE-CR1	miR-582-5p, ↑	<i>GABPB1</i> (GA binding protein transcription factor subunit beta 1), <i>PRDM12</i> (PR domain zinc finger protein 12), <i>ABTB2</i> (Ankyrin repeat and BTB domain containing 2), <i>TNKS2</i> (tankyrase 2), <i>BCL11B</i> (B-cell leukemia/lymphoma 11B), <i>FAM91A1</i> (family with sequence similarity 91 member A1), <i>CRISPLD1</i> (cysteine rich secretory protein LCCL domain containing 1), <i>SLC44A1</i> (solute carrier family 44 member 1), <i>CAPZA2</i> (capping actin protein of muscle Z-line subunit alpha 2)

Ретроэлемент, источник микроРНК [19] Retroelement source of microRNA [19]	МикроРНК, изменение уровня при РПЖ: ↑ – повышение ↓ – снижение [36] MicroRNA, level change in PCa: ↑ – increase ↓ – decrease [36]	Гены, матричные РНК которых являются мишенями микроРНК ( <a href="https://miRdb.org">https://miRdb.org</a> ) Genes whose matrix RNAs are targets of microRNA ( <a href="https://miRdb.org">https://miRdb.org</a> )
LINE2	miR-616-5p, ↑	<i>ZNF845</i> (zinc finger protein 845), <i>ZC3H6</i> (zinc finger CCCH-type containing 6), <i>SPAG9</i> (sperm associated antigen 9), <i>SLC35E2A</i> (solute carrier family 35 member E2A), <i>ZNF850</i> (zinc finger protein 850), <i>AKR1D1</i> (aldo-keto reductase family 1, member D1), <i>TMEM33</i> (transmembrane protein 33)
LINE1	miR-625-3p, ↓	<i>ALAS1</i> (delta-aminolevulinic synthase 1), <i>PIP5K1B</i> (phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase type 1 beta), <i>TWISTNB</i> (TWIST neighbor), <i>SLC24A1</i> (solute carrier family 24 member 1), <i>NDUFAF5</i> (NADH: ubiquinone oxidoreductase complex assembly factor 5), <i>FAM151B</i> (family with sequence similarity 151 member B), <i>BBOF1</i> (basal body orientation factor 1), <i>LEPROTL1</i> (leptin receptor overlapping transcript like 1)
LINE2	miR-708-3p, ↑	<i>SCAMP1</i> (secretory carrier membrane protein 1), <i>JARID2</i> (jumonji and AT-rich interaction domain containing protein 2), <i>TRAF3</i> (TNF receptor associated factor 3), <i>VIM</i> (vimentin), <i>BAZ1B</i> (bromodomain adjacent to zinc finger domain 1B)
LINE2	miR-708-5p, ↑	<i>TNS3</i> (tensin 3), <i>KIAA0355</i> , <i>FAM126A</i> (family with sequence similarity 126 member A), <i>FOXJ3</i> (forkhead box J3), <i>IKBKβ</i> (inhibitor of nuclear factor kappa B kinase beta), <i>TMEM260</i> (transmembrane protein 260), <i>ASPA</i> (aspartoacylase)
LINE2	miR-1249, ↑	<i>GRB14</i> (growth factor receptor bound protein 14), <i>RGN</i> (regucalcin), <i>TBPL2</i> (TATA-box binding protein like 2), <i>SPATA17</i> (spermatogenesis associated 17)
SINE-MIR	miR-1266-5p, ↑	<i>AFG1L</i> (AFG1 like ATPase), <i>FAM168A</i> , <i>TTPAL</i> (alpha tocopherol transfer protein like), <i>MYO18A</i> (myosin XVIII provided by HGNC), <i>TMEM201</i> (transmembrane protein 201), <i>CSRNP1</i> (cysteine and serine rich nuclear protein 1)
LTR-ERV1	miR-1269a, ↓	<i>URI1</i> (prefoldin like chaperone), <i>DAAMI</i> (disheveled associated activator of morphogenesis 1), <i>AGAP1</i> (ArfGAP with GTPase domain, Ankyrin repeat and PH domain 1), <i>CCL11</i> (C-C motif chemokine ligand 11), <i>TRAF3</i> (TNF receptor associated factor 3)
LINE-RTE-BovB	miR-2355-5p, ↑	<i>PP1P5K1</i> (diphosphoinositol pentakisphosphate kinase 1), <i>RAB1B</i> (member RAS oncogene family), <i>PABPN1</i> (poly(A) binding protein)

**Примечание.** РПЖ – рак предстательной железы; LINE – длинные диспергированные ядерные элементы; SINE – короткие диспергированные ядерные элементы.

**Note.** PCa – prostate cancer; LINE – long interspersed nuclear elements; SINE – short interspersed nuclear elements.

Ключевым регулятором плюрипотентности и самообновления стволовых клеток является NANOG. Активированные Alu подавляют экспрессию NANOG и пролиферацию опухолевых клеток. На расстоянии 6000 п. н. от гена *NANOG* в 5'-регионе располагается член семейства DR2 Alu (*NANOG*-Alu-Sx). Транскрипт данного ретроэлемента процессируется с образованием гиРНК (repeat-induced РНК), которая обладает комплементарностью с 3'-нетранслируемой областью (untranslated region, 3'UTR) мРНК *NANOG*. Экспрессия *NANOG*-Alu-Sx усиливается вследствие РНК-интер-

ференции *POLR3G* и не изменяется при истощении белка POLR3GL. В то же время POLR3G специфична для недифференцированных клеток и необходима для канцерогенеза. Истощение POLR3G запускает остановку пролиферации клеток РПЖ – одной из причин этого является активация образования гиРНК из транскриптов гена *NANOG*-Alu-Sx [37]. Опубликованный в 2025 г. систематический анализ научной литературы свидетельствует о наличии не менее 6 оригинальных исследований, подтвердивших повышенную экспрессию Alu при РПЖ [38].

О роли Alu в развитии РПЖ могут также свидетельствовать данные об участии в развитии РПЖ произошедших от SINE и LINE (поскольку продукты экспрессии LINE используются для ретротранспозиции этих ретроэлементов) микроРНК [19]. При анализе базы данных OncoMiR [36] из 313 ассоциированных с РПЖ микроРНК было выявлено 22 произошедших от ретроэлементов микроРНК (табл. 1). Из них большинство (18) микроРНК произошли от LINE, 3 – от SINE и 1 – от LTR-содержащих ретроэлементов. Как видно из табл. 1, для большинства (17) из этих специфических микроРНК характерна повышенная экспрессия, что может быть связано с образованием данных молекул из транскриптов ретроэлементов [19] в связи с их активацией. Поэтому в перспективе возможно использование данных микроРНК в качестве объектов для таргетного воздействия в комплексном лечении РПЖ.

#### **Роль LTR-ретроэлементов в развитии рака предстательной железы**

В нормальной ткани предстательной железы мРНК эндогенного ретровируса HERV-K, транслируемая в белок gag, слабо экспрессируется. Однако при РПЖ уровни данной мРНК, а также самого белка gag HERV-K значительно повышены у большинства больных [39]. Отражением этой особенности является преимущественная экспрессия в тканях РПЖ белка gag HERV-K, локализованного на 22q11.23 с выработкой аутоантител на этот белок (у 6,8 % пациентов), особенно при запущенном РПЖ (21 %) [40]. Уровни белка gag и его мРНК ретроэлемента HERV-K оказались повышенными у большинства пациентов в тканях РПЖ (12 из 18 образцов) по сравнению с клетками нормальной предстательной железы (1 из 18 образцов) [39]. Анализ базы данных CancerHERVdb показал экспрессию HERV-K gag в 244 из 1357 образцов РПЖ. Была создана база данных CancerHERVdb, в которую включены РНК и белки HERV, антитела против HERV и анти-HERV-T-лимфоциты, участвующие в канцерогенезе, в том числе РПЖ [41].

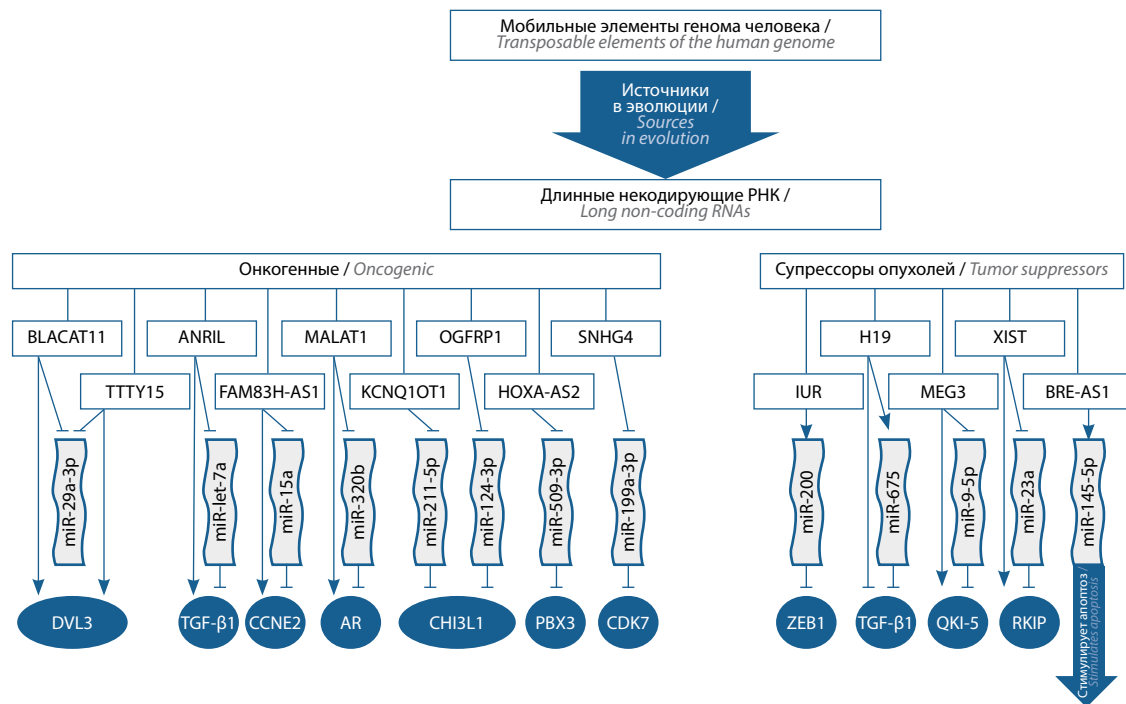
В недавнем исследовании была определена экспрессия белка gag HERV-K в 10 из 50 образцов опухоли РПЖ [42]. Проведено исследование гуморального ответа против различных эпитопов оболочки HERV-K в плазме пациентов с РПЖ (по сравнению с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и здоровыми мужчинами) [43]. Экспрессия HERV-K была определена в андроген-чувствительных линиях клеток РПЖ, а последовательности LTR этих HERV, содержащие восприимчивые к стероидам элементы, связывались с рецептором андрогенов и придавали репортерным конструкциям чувствительность к андрогенам [38].

Проведенный в 2024 г. анализ геномного ландшафта показал наличие *de novo* транспозиций ретроэлементов в различных злокачественных новообразованиях, в том числе в РПЖ [44]. С помощью разработанного биоинформационного метода определены локус-специфические дифференциально экспрессируемые HERV при РПЖ (а также при раке толстой кишки и молочной железы, при этом определены общие для всех исследуемых типов злокачественных новообразований 155 HERV). Большинство таких HERV перекрывали белкокодирующие гены или гены днРНК в каждом наборе данных. Более того, подмножество дифференциально экспрессируемых HERV при РПЖ пересекались с дифференциально экспрессируемыми генами, участвующими в развитии РПЖ [14]. При РПЖ происходит не только инактивация гена *TP53* вследствие мутаций [12], но также угнетение ретроэлементами HERV-K эффектов белка p53. Это обусловлено непосредственным взаимодействием между LTR5Hs HERV-K и белком p53. В результате связанный со своей молекулярной мишенью белок p53 не способен оказывать регуляторное воздействие на экспрессию других генов [45].

#### **Взаимосвязь ретроэлементов с длинными некодирующими РНК в патогенезе рака предстательной железы**

Помимо микроРНК, в развитии РПЖ участвуют специфические днРНК, также эволюционно тесно связанные с ретроэлементами. ДнРНК представляют собой молекулы длиной более 200 нуклеотидов и классифицируются в зависимости от расположения их генов: интронные днРНК, межгенные днРНК, антисмысловые днРНК. Все они вовлечены в регуляцию экспрессии генов путем ингибирования взаимодействий микроРНК с мРНК-мишенями, действуя в качестве «губок» для микроРНК, связываясь с РНК-полимеразой II, рекрутируя хроматинмодифицирующие комплексы и модифицируя гистоны. Не менее 83 % днРНК содержат хотя бы одну экзонизированную последовательность МЭ [19]. Более того, процессированные транскрипты HERV [46] и LINE [47] сами могут функционировать в качестве днРНК. Около 100 копий LINE1 в геноме человека, которые сохраняют свою способность к транспозициям, функционируют в качестве конкурентных эндогенных РНК, связываясь с микроРНК в качестве «губок», т. е. действуют в качестве днРНК [48]. Поэтому характер функционирования днРНК в тканях РПЖ может отражать особенности активации ретроэлементов.

Систематический анализ научной литературы показал, что днРНК могут функционировать в качестве как онкогенных молекул, так и супрессоров опухолей (рис. 1) [49]. Роль днРНК в патогенезе РПЖ в большинстве случаев описывают путем ингибирования



**Рис. 1.** Роль длинных некодирующих РНК в развитии рака предстательной железы  
**Fig. 1.** The role of long non-coding RNAs in prostate cancer development

или стимуляции экспрессии специфических микроРНК, в результате чего изменяются уровни белков, мРНК которых являются мишенями данных микроРНК. Проведенный в 2023 г. метаанализ показал значительное повышение уровней днРНК PCA3 и MALAT-1 при РПЖ, которые предложены в качестве потенциальных биомаркеров РПЖ [50]. Определены также ассоциации SNP в генах специфических днРНК (таких как *PRNCRI*: rs16901946 G/A, rs13252298 G/A, rs1016343 T/C и rs1456315 G/A) с риском развития РПЖ [51]. Это позволяет объяснить влияние многих ассоциированных с РПЖ SNP, поскольку большинство из них расположены между белоккодирующими генами или в их интронах [8, 9]. В данных областях локализуются многие ретроэлементы, произошедшие от них микроРНК и днРНК [19].

### Обсуждение

В связи с описанными фактами о роли ретроэлементов в развитии РПЖ предполагается использовать обратную транскриптазу LINE1 в качестве терапевтической мишени для резистентного к кастрации РПЖ [52]. В экспериментах нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы подавляли рост, миграцию и инвазию опухоли, способствуя старению и гибели клеток РПЖ [53]. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы также показали эффективность в лечении РПЖ [30]. Эффективность данных препаратов была продемонстрирована во II фазе клинического исследования при метастатическом резистент-

ном к кастрации РПЖ с низким уровнем ответа (7,6 %) [54]. В дальнейшем было определено, что ингибиторы обратной транскриптазы способствуют ремоделированию ядерной архитектуры и аутофагии клеток РПЖ [55]. Лечение с использованием различных препаратов позволило выявить уникальные закономерности реактивации ретроэлементов, а транспозиции определенных типов ретроэлементов влияли на экспрессию специфических транскриптов, вовлеченных в канцерогенез [56]. Ингибирование LINE1 с помощью антиретровирусного препарата зидовудин блокировало изменение гена *EYA4*, обусловленного инсерцией LINE1 в ходе эволюции рака при лечении, способствующей резистентности субклонов [25].

Однако ингибирование ретроэлементов может стать причиной прогрессирования РПЖ в связи с ролью продуктов экспрессии ретроэлементов в стимуляции иммунного ответа против опухоли, что используется в методе вирусной мимикрии [57]. Помимо участия в прогрессировании РПЖ определена также роль эпигенетического сайленсинга ретроэлементов в канцерогенезе РПЖ вследствие триметилирования H3K9 в механизмах адаптации к антиандрогенам. Это связано с тем, что экспрессия ретроэлементов стимулирует сигналинг интерферона, тогда как подавление ретроэлементов устраняет иммунный ответ организма против опухоли [58]. В данном отношении перспективен дифференцированный подход, направленный на подавление экспрессии только тех ретроэлементов, которые вовлечены в патогенез РПЖ, с одновременной стиму-

ляцией экспрессии ретроэлементов, активирующих иммунный ответ против опухолей. В качестве инструментов для таких воздействий могут быть использованы описанные в данной статье произошедшие от ретроэлементов микроРНК, вовлеченные в патогенез РПЖ.

### Заключение

Анализ научной литературы свидетельствует о роли ретроэлементов в патогенезе РПЖ, поскольку у пациентов с данным заболеванием определяется повышенная экспрессия LINE, SINE и HERV. Данные ретроэлементы приводят к геномной нестабильности и комплексным хромосомным перестройкам в клональной эволюции опухоли, вызывая инактивацию генов – супрессоров опухолей и превращение протоонкогенов в химерные онкогены. Отражением активации ретроэлементов является изменение экспрессии специфических днРНК и микроРНК при РПЖ, по-

скольку ретроэлементы являются эволюционными источниками генов некодирующих РНК, а процессированные транскрипты ретроэлементов сами функционируют в качестве днРНК. Анализ научной литературы позволил выявить 22 произошедшие от ретроэлементов микроРНК, вовлеченные в патогенез РПЖ. Гены ретроэлементов и произошедших от них днРНК и микроРНК расположены главным образом между белоккодирующими генами и в их интронах, где находится большинство ассоциированных, согласно результатам GWAS, полиморфизмов. Этим можно объяснить механизмы влияния SNP на развитие РПЖ, поскольку изменение нуклеотидных последовательностей ретроэлементов и некодирующих РНК отражается на их активности и функционировании. Использование ретроэлементов в качестве объектов для воздействия перспективно для лечения РПЖ, однако требует дифференцированного подхода с использованием микроРНК в качестве инструментов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bergengren O., Pekala K.R., Matsoukas K. et al. 2022 Update on prostate cancer epidemiology and risk factors – a systematic review. *Eur Urol* 2023;84(2):191–206. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.04.021
- Parra-Soto S., Ahumada D., Petermann-Rocha F. et al. Association of meat, vegetarian, pescatarian and fish-poultry diets with risk of 19 cancer sites and all cancer: findings from the UK Biobank prospective cohort study and meta-analysis. *BMC Med* 2022;20(1):79. DOI: 10.1186/s12916-022-02257-9
- Applegate C.C., Rowles J.L., Ranard K.M. et al. Soy consumption and the risk of prostate cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2018;10(1):40. DOI: 10.3390/nu10010040
- Vietri M.T., D’Elia G., Caliendo G. et al. Hereditary prostate cancer: genes related, target therapy and prevention. *Int J Mol Sci* 2021;22(7):3753. DOI: 10.3390/ijms22073753
- Mucci L.A., Hjelmborg J.B., Harris J.R. et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in nordic countries. *JAMA* 2016;315(1):68–76. DOI: 10.1001/jama.2015.17703
- Tang L., Platek M.E., Yao S. et al. Associations between polymorphisms in genes related to estrogen metabolism and function and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Carcinogenesis* 2018;39(2):125–33. DOI: 10.1093/carcin/bgx144
- Cai L., Huang W., Chou K.C. Prostate cancer with variants in CYP17 and UGT2B17 genes: a meta-analysis. *Protein Pept Lett* 2012;19(1):62–9. DOI: 10.2174/092986612798472848
- Eeles R.A., Olama A.A., Benlloch S. et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet* 2013;45(4):385–91. DOI: 10.1038/ng.2560
- Conti D.V., Darst B.F., Moss L.C. Trans-ancestry genome-wide association meta-analysis of prostate cancer identifies new susceptibility loci and informs genetic risk prediction. *Nat Genet* 2021;53(1):65–75. DOI: 10.1038/s41588-020-00748-0
- Yong S.Y., Raben T.G., Lello L., Hsu S.D.H. Genetic architecture of complex traits and disease risk predictors. *Sci Rep* 2020;10(1):12055. DOI: 10.1038/s41598-020-68881-8
- Nurk S., Koren S., Rhie A. et al. The complete sequence of a human genome. *Science* 2022;376(6588):44–53. DOI: 10.1126/science.abj6987
- Мустафин Р.Н. Взаимосвязь гена *TP53* с ретроэлементами в канцерогенезе органов мочеполовой системы. *Онкоурология* 2022;18(1):136–142. 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):136–142. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-136-142
- Gorbunova V., Seluanov A., Mita P. et al. The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases. *Nature* 2021;596(7870):43–53. DOI: 10.1038/s41586-021-03542-y
- Steiner M.C., Marston J.L., Iñiguez L.P. et al. Locus-specific characterization of human endogenous retrovirus expression in prostate, breast, and colon cancers. *Cancer Res* 2021;81(13):3449–60. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3975
- Whongsiri P., Goering W., Lautwein T. et al. Many different LINE-1 retroelements are activated in bladder cancer. *Int J Mol Sci* 2020;21(24):9433. DOI: 10.3390/ijms21249433
- Bendall M.L., de Mulder M., Iñiguez L.P. et al. Telescope: characterization of the retrotranscriptome by accurate estimation of transposable element expression. *PLoS Comput Biol* 2019;15(9):e1006453. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1006453
- Tomczak K., Czerwińska P., Wiznerowicz M. The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge. *Contemp Oncol (Pozn)* 2015;19(1A):A68–77. DOI: 10.5114/wo.2014.47136
- Rafikova G., Gilyazova I., Enikeeva K. et al. Prostate cancer: genetics, epigenetics and the need for immunological biomarkers. *Int J Mol Sci* 2023;24(16):12797. DOI: 10.3390/ijms241612797
- Park E.G., Ha H., Lee D.H. et al. Genomic analyses of non-coding RNAs overlapping transposable elements and its implication to human diseases. *Int J Mol Sci* 2022;23(16):8950. DOI: 10.3390/ijms23168950
- Bergmann M. A role of LINE-1 in telomere regulation. *Front Biosci* 2018;23:1310–9. DOI: 10.2741/4645
- Rodić N., Sharma R., Sharma R. et al. Long interspersed element-1 protein expression is a hallmark of many human cancers. *Am J Pathol* 2014;184(5):1280–6. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.01.007
- Tubio J.M.C., Li Y., Ju Y.S. et al. Mobile DNA in cancer. Extensive transduction of nonrepetitive DNA mediated by L1

- retrotransposition in cancer genomes. *Science* 2014;345(6196):1251343. DOI: 10.1126/science.1251343
23. Yegnasubramanian S., Haffner M.C., Zhang Y. et al. DNA hypomethylation arises later in prostate cancer progression than CpG island hypermethylation and contributes to metastatic tumor heterogeneity. *Cancer Res* 2008;68(21):8954–67. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6088
  24. Lu Y., Feng F., Yang Y. et al. LINE-1 ORF-1p functions as a novel androgen receptor co-activator and promotes the growth of human prostatic carcinoma cells. *Cell Signal* 2013;25(2):479–89. DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.11.004
  25. Ketola K., Kaljunen H., Taavitsainen S. et al. Subclone eradication analysis identifies targets for enhanced cancer therapy and reveals L1 retrotransposition as a dynamic source of cancer heterogeneity. *Cancer Res* 2021;81(19):4901–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0371
  26. Florl A.R., Steinhoff C., Müller M. et al. Coordinate hypermethylation at specific genes in prostate carcinoma precedes LINE-1 hypomethylation. *Br J Cancer* 2004;91(5):985–94. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602030
  27. Fiano V., Zugna D., Grasso C. et al. LINE-1 methylation status in prostate cancer and non-neoplastic tissue adjacent to tumor in association with mortality. *Epigenetics* 2017;12(1):11–8. DOI: 10.1080/15592294.2016.1261786
  28. Wang Y., Schafler E.D., Thomas P.A. et al. Prostate-specific loss of UXT promotes cancer progression. *Oncotarget* 2019;10(7):707–16. DOI: 10.18632/oncotarget.26573
  29. Sharma A., Jamil M.A., Nuesgen N. et al. Detailed methylation map of LINE-1 5'-promoter region reveals hypomethylated CpG hotspots associated with tumor tissue specificity. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7(5):e601. DOI: 10.1002/mgg3.601
  30. Sciamanna I., Landriscina M., Pittoggi C. et al. Inhibition of endogenous reverse transcriptase antagonizes human tumor growth. *Oncogene* 2005;24(24):3923–31. DOI: 10.1038/sj.onc.1208562
  31. Du Q., Stow E.C., LaCoste D. et al. A novel role of TRIM28 B box domain in L1 retrotransposition and ORF2-mediated cDNA synthesis. *Nucleic Acids Res* 2023;51(9):4429–50. DOI: 10.1093/nar/gkad247
  32. Briggs E.M., Ha S., Mita P. et al. Long interspersed nuclear element-1 expression and retrotransposition in prostate cancer cells. *Mob DNA* 2018;9:1. DOI: 10.1186/s13100-017-0106-z
  33. Zelic R., Fiano V., Zugna D. et al. Global hypomethylation (LINE-1) and gene-specific hypermethylation (GSTP1) on initial negative prostate biopsy as markers of prostate cancer on a rebiopsy. *Clin Cancer Res* 2016;22(4):984–92. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0606
  34. Wang H., Li Y., Truong L.N. et al. CtIP maintains stability at common fragile sites and inverted repeats by end resection-independent endonuclease activity. *Mol Cell* 2014;54:1012–21. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.04.012
  35. Baca S.C., Prandi D., Lawrence M.S. et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell* 2013;153:666–77. DOI: 10.1016/j.cell.2013.03.021
  36. Wong N.W., Chen Y., Chen S., Wang X. OncoMiR: and online resource for exploring pan-cancer microRNA dysregulation. *Bioinformatics* 2018;34(4):713–5. DOI: 10.1093/bioinformatics/btx627
  37. Petrie J.L., Swan C., Ingram R.M. et al. Effects on prostate cancer cells of targeting RNA polymerase III. *Nucleic Acids Res* 2019;47(8):3937–56. DOI: 10.1093/nar/gkz128
  38. Sobhani N., Tierno D., Pavan N. et al. Circulating cell-free DNA integrity for breast and prostate cancer: what is the landscape for clinical management of the most common cancers in women and men? *Int J Mol Sci* 2025;26(3):900. DOI: 10.3390/ijms26030900
  39. Rezaei S.D., Hayward J.A., Norden S. et al. HERV-K Gag RNA and protein levels are elevated in malignant regions of the prostate in males with prostate cancer. *Viruses* 2021;13(3):449. DOI: 10.3390/v13030449
  40. Reis B.S., Jungbluth A.A., Frosina D. et al. Prostate cancer progression correlates with increased humoral immune response to a human endogenous retrovirus GAG protein. *Clin Cancer Res* 2013;19(22):6112–25. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3580
  41. Stricker E., Peckham-Gregory E.C., Scheurer M.E. CancerHERVdb: Human Endogenous Retrovirus (HERV) expression database for human cancer accelerates studies of the retrovirome and predictions for HERV-based therapies. *J Virol* 2023;97(6):e0005923. DOI: 10.1128/jvi.00059-23
  42. Ouariagli I., Alaoui Sosse S., Laraqui A. et al. Evaluating the expression levels of Human Endogenous Retrovirus-K 10 (HERV-K10) Gag as a biomarker in prostate cancer tissue. *Cureus* 2024;16(7):e64275. DOI: 10.7759/cureus.64275
  43. Manca M.A., Solinas T., Simula E.R. et al. HERV-K and HERV-H env proteins induce a humoral response in prostate cancer patients. *Pathogens* 2022;11(1):95. DOI: 10.3390/pathogens11010095
  44. Annapragada A.V., Niknafs N., White J.R. et al. Genome-wide repeat landscapes in cancer and cell-free DNA. *Sci Transl Med* 2024;16(738):eadj9283. DOI: 10.1126/scitranslmed.adj9283
  45. Liu M., Jia L., Li H. et al. p53 binding sites in Long Terminal Repeat 5Hs (LTR5Hs) of Human Endogenous Retrovirus K Family (HML-2 Subgroup) play important roles in the regulation of LTR5Hs transcriptional activity. *Microbiol Spectr* 2022;10(4):e0048522. DOI: 10.1128/spectrum.00485-22
  46. Sexton C.E., Tillett R.L., Han M.V. The essential but enigmatic regulatory role of HERVH in pluripotency. *Trends Genet* 2022;38(1):12–21. DOI: 10.1016/j.tig.2021.07.007
  47. Honson D.D., Macfarlan T.S. A lncRNA-like role for LINE1s in development. *Dev Cell* 2018;46(20):132–4. DOI: 10.1016/j.devcel.2018.06.022
  48. Esposito M., Gualandi N., Spirito G. et al. Transposons Acting as competitive endogenous RNAs: in-silico evidence from datasets characterised by L1 overexpression. *Biomedicine* 2022;10(12):3279. DOI: 10.3390/biomedicine10123279
  49. Mirzaei S., Paskeh M.D.A., Okina E. et al. Molecular landscape of lncRNAs in prostate cancer: a focus on pathways and therapeutic targets for intervention. *J Exp Clin Cancer Res* 2022;41(1):214. DOI: 10.1186/s13046-022-02406-1
  50. Li Y., Wei C., Huang C. et al. Long noncoding RNA as a potential diagnostic tool for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biomarkers* 2023;28(1):1–10. DOI: 10.1080/1354750X.2022.2142293
  51. Huang X., Zhang W., Shao Z. Association between long non-coding RNA polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis. *Biosci Rep* 2018;38(4):BSR20180365. DOI: 10.1042/BSR20180365
  52. Houede N., Piazza P.V., Pourquier P. LINE-1 as a therapeutic target for castration-resistant prostate cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2018;23(7):1292–309. DOI: 10.2741/4644
  53. Carlini F., Ridolfi B., Molinari A. et al. The reverse transcription inhibitor abacavir shows anticancer activity in prostate cancer cell lines. *PLoS One* 2010;5(12):e14221. DOI: 10.1371/journal.pone.0014221
  54. Houédé N., Pulido M., Mourey L. et al. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of efavirenz in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncologist* 2014;19(12):1227–8. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0345
  55. Bellisai C., Sciamanna I., Rovella P. et al. Reverse transcriptase inhibitors promote the remodelling of nuclear architecture and induce autophagy in prostate cancer cells. *Cancer Lett* 2020;478:133–45. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.02.029
  56. Terrazzan A., Vanini R., Ancona P. et al. State-of-the-art in transposable element modulation affected by drugs in malignant prostatic cancer cells. *J Cell Biochem* 2024;125(5):e30557. DOI: 10.1002/jcb.30557
  57. Мустафин Р.Н. Перспективы эпигенетической иммунотерапии рака почки. *Онкоурология* 2023;19(4):158–66. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-4-158-166
  58. Mustafin R.N. Future of epigenetic immunotherapy in kidney cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):158–66. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-4-158-166
  59. Baratchian M., Tiwari R., Khalighi S. et al. H3K9 methylation drives resistance to androgen receptor-antagonist therapy in prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2022;119(21):e2114324119. DOI: 10.1073/pnas.2114324119

**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.

**Статья поступила:** 02.11.2024. **Принята к публикации:** 03.07.2025. **Опубликована онлайн:** 27.02.2026.  
**Article submitted:** 02.11.2024. **Accepted for publication:** 03.07.2025. **Published online:** 27.02.2026.