

ГЕНЕТИКА  
GENETICS

DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-1

УДК 616-006

Ретроэлементы как мишени таргетной  
терапии опухолей (обзор)Р.Н. Мустафин<sup>1</sup> , Э.К. Хуснутдинова<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет», ул. Ленина, д.3, г. Уфа, 450008, г. Уфа, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, пр-т. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», ул. Заки Валиди, д. 32, г. Уфа, 450076, Российская Федерация

Автор для переписки: Р.Н. Мустафин (ruji79@mail.ru)

## Резюме

**Актуальность:** В большинстве злокачественных опухолей определяется патологическая активация ретротранспозонов, которые вызывают геномную нестабильность вследствие воздействия на супрессоры опухолей и онкогены. Это отражается на профилях экспрессии определенных длинных некодирующих РНК и микроРНК в тканях специфических опухолей, поскольку ретроэлементы являются ключевыми источниками возникновения некодирующих РНК. Так как ретроэлементы служат драйверами инициации и прогрессирования канцерогенеза, перспективно применение препаратов, направленных на регуляцию их экспрессии. **Цель исследования:** Определить имеющиеся методы таргетного воздействия на ретроэлементы в противоопухолевой терапии, оценить пути их дальнейшего совершенствования для эффективного воздействия на злокачественные новообразования. **Материалы и методы:** Использованы базы данных Scopus, WoS, PubMed для анализа роли ретроэлементов в развитии опухолей, методов воздействия на них при лечении новообразований. **Результаты:** Эффективными в сайленсинге ретротранспозонов оказались ингибиторы обратной транскриптазы. Воздействия на модификаторы гистонов может приводить к ослаблению противоопухолевого иммунного ответа, поэтому для данного подхода необходимы РНК-гиды, направляющие формирование гетерохроматина в области расположения строго специфических ретроэлементов. Перспективным направлением является метод вирусной мимикрии, направленный на активацию интерферонового и Т-клеточного ответа на искусственным путем активированные эндогенные ретровирусы. Для этого используют ингибиторы метилтрансфераз гистонов, ДНК метилтрансфераз, деацетилаз гистонов. Наиболее эффективна их комбинация, особенно в сочетании с блокаторами контрольной точки PD-1. Расположение ретроэлементов в интронах генов стало основой для разработки сплайсосомной таргетной терапии, также иницирующей противоопухолевый иммунный ответ на двуцепочечные РНК транскрипты. Сделано предположение о

возможности применения антисмысловых олигонуклеотидов, нацеленных на ретроэлементы, в противоопухолевой терапии. Такой подход применяется для лечения возрастной дегенерации желтого пятна, мышечной дистрофии Фукуямы, бокового амиотрофического склероза. В противоопухолевой терапии применяют антисмысловые олигонуклеотиды, направленные на микроРНК, протоонкогены и онкосупрессоры, тесно взаимосвязанные с ретроэлементами, которые могут стать перспективными мишенями для данных молекул. **Заключение:** В терапии опухолей возможно использование двух диаметрально противоположных стратегий воздействия на ретроэлементы: ингибирование и активация. Наиболее перспективный путь – комбинация данных способов со специфическим сайленсингом ретротранспозонов с помощью гидов (комплементарных РНК) и стимуляцией экспрессии не участвующих в канцерогенезе, но активирующих иммунный ответ элементов.

**Ключевые слова:** вирусная мимикрия; длинные некодирующие РНК; злокачественные новообразования; канцерогенез; микроРНК; мобильные генетические элементы; таргетная терапия; транспозоны

**Для цитирования:** Мустафин РН, Хуснутдинова ЭК. Ретроэлементы как мишени таргетной терапии опухолей (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(1): 5-22. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-1

# Retroelements in targeted antitumor therapy (review)

Rustam N. Mustafin<sup>1</sup> , Elza K. Khusnutdinova<sup>2,3</sup> 

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University,  
3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia

<sup>2</sup> Ufa Scientific Center, RAS,

71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

<sup>3</sup> Ufa University of Science and Technology,

32 Zaki Validi St., Ufa, 450076, Russia

Corresponding author: Rustam N. Mustafin (ruji79@mail.ru)

## Abstract

**Background:** Pathological expression of retroelements is determined in most malignant tumors, which reflects the pathogenesis of tumors, since activated retrotransposons cause genomic instability due to a cascade of mutual regulatory influence events between transposons, tumor suppressors and oncogenes. These relationships are reflected in the expression profiles of certain long non-coding RNAs and miRNAs in specific tumor tissues, since retroelements are key sources of non-coding RNAs. Since retroelements serve as drivers for the initiation and progression of carcinogenesis, it is promising to use drugs aimed at inhibiting their expression. **The aim of the study:** To determine the available methods of influencing retroelements in antitumor therapy, to evaluate the ways of their further improvement for the effective treatment of malignant neoplasms. **Materials and methods:** The databases Scopus, WoS, PubMed were used to analyze the role of retroelements in the development of tumors, methods of influencing them in the treatment of neoplasms. **Results:** Reverse transcriptase inhibitors have proven to be effective. Silencing of retrotransposons by acting on histone modifiers can lead to a weakening of the antitumor immune response; therefore, this approach requires RNA guides that direct the formation of heterochromatin in the area where strictly specific retroelements are located. A promising method is viral mimicry aimed at activating the interferon and

T-cell response to artificially activated endogenous retroviruses. For this purpose, inhibitors of histone methyltransferases, DNA methyltransferases, and histone deacetylases are used. Their joint use is most effective, especially with PD-1 checkpoint blockers. The arrangement of retroelements in gene introns has become the basis for the development of spliceosomal targeted therapy, which also initiates an antitumor immune response to double-stranded RNA transcripts. We suggest the possibility of using antisense oligonucleotides targeting retroelements in anticancer therapy. Such approach is used to treat age-related macular degeneration, Fukuyama muscular dystrophy, amyotrophic lateral sclerosis. Antisense oligonucleotides targeting microRNAs, proto-oncogenes, and oncosuppressors are used in anticancer therapy and are closely related to retroelements, which could become promising targets for antisense oligonucleotides. **Conclusion:** In antitumor therapy, it is possible to use two diametrically opposed strategies for influencing retroelements: inhibition and activation. The most promising way is a combination of these methods with specific silencing of retrotransposons using guides (complementary RNAs) and stimulation of the expression of elements not involved in carcinogenesis, but activating the immune response.

**Keywords:** viral mimicry; long non-coding RNAs; malignant neoplasms; carcinogenesis; miRNAs; mobile genetic elements; targeted therapy; transposons

**For citation:** Mustafin RN, Khusnutdinova EK. Retroelements in targeted antitumor therapy (review). Research Results in Biomedicine. 2024;10(1):5-22. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-1

**Введение.** Мобильные генетические элементы представляют собой участки ДНК, способные к мобилизации в другие локусы. По способу перемещения их подразделяют на ДНК-транспозоны (вырезание и вставка), составляющие около 3% всех последовательностей ядерной ДНК, и ретроэлементы (РЭ), которые образуют копии за счет обратной транскрипции собственных РНК и вставкой кДНК в другой локус генома. К ретроэлементам относятся содержащие длинные концевые повторы (LTR) эндогенные ретровирусы человека (HERV), которые занимают 8% генома, и не содержащие LTR РЭ (non-LTR РЭ). К последним относятся автономные LINE и неавтономные SINE элементы (35% генома) [1]. Из них LINE-1 занимают 17% генома человека и характеризуются патологической активностью в злокачественных новообразованиях (ЗНО), включая рак простаты [2], толстой кишки [3], являясь инициатором опухолевого процесса [2].

РЭ являются ключевыми эволюционными источниками длинных некодирующих РНК (днРНК), о чем свидетельствует обнаружение фрагментов РЭ в 83% всех известных днРНК [4]. Более того, HERV [5] и

LINE-1 [6] могут служить непосредственно в качестве генов днРНК при процессинге их транскриптов. В эволюции РЭ и ДНК-транспозоны стали источниками специфических микроРНК, участвующих в патогенезе различных ЗНО [7]. Теми же свойствами обладают днРНК. Так, произошедшая от HERV днРНК TROJAN вовлечена в механизмы прогрессирования тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) [8]. От HERV в эволюции возникли и другие днРНК, участвующие в канцерогенезе: днРНК HCP5 [9], днРНК PRLH1 [10] и lncMER52A [11] в клетках гепатоцеллюлярной карциномы. Процессинг днРНК может приводить к образованию специфических микроРНК, участвующих в канцерогенезе: при раке молочной железы экспрессируется днРНК LOC554202, которая процессируется в miR-31 [12] и днРНК H19 в miR-675 [13], из днРНК MIR497HG образуется pri-miR-497, предшественник miR-195 и miR-497 (которая связывается с рибосомами и образует онкосупрессорный пептид miPEP497) [14]. Таким образом, в ходе преобразований РЭ в геноме человека образуются эпигенетические молекулы и пептиды, участвующие в канцерогенезе (Рис. 1).

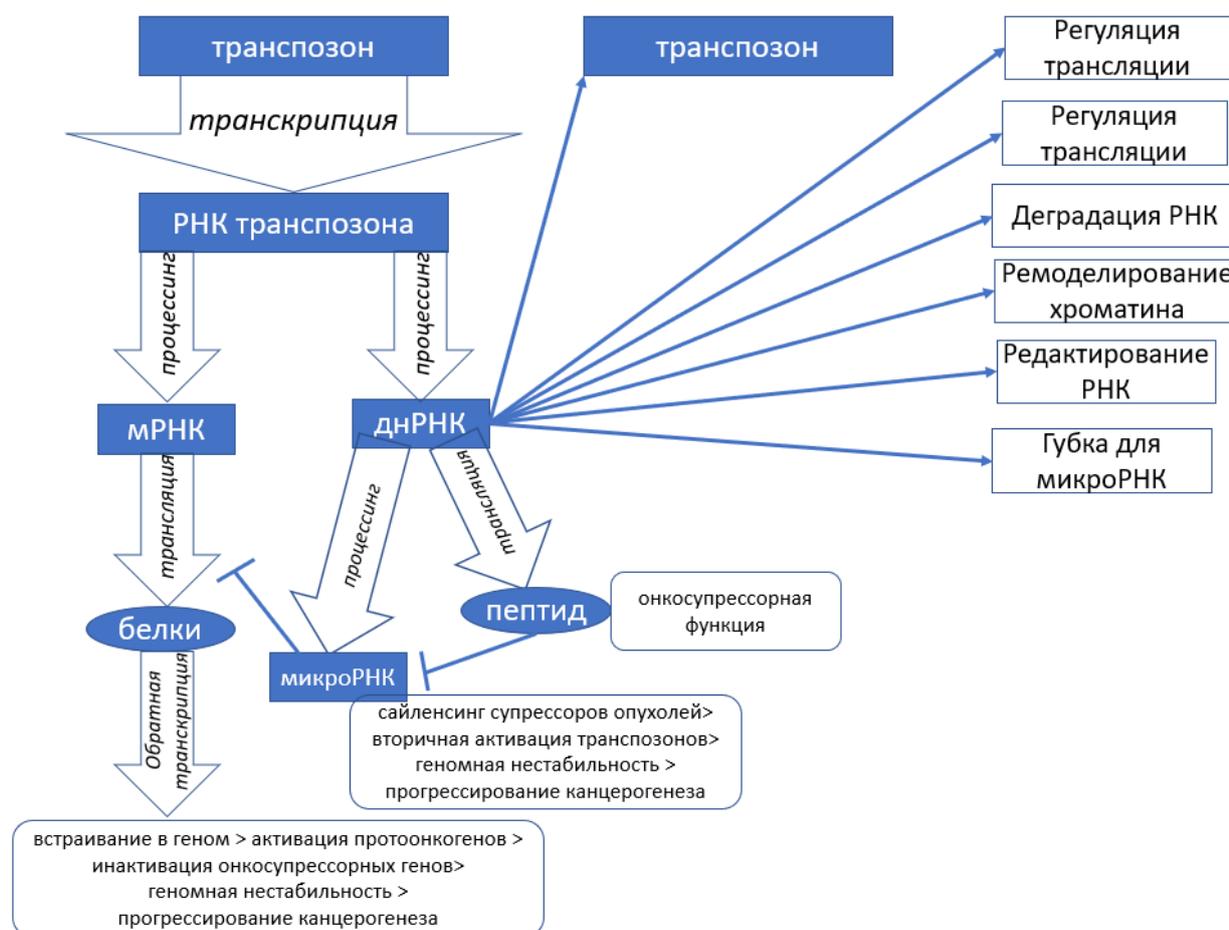


Рис. 1. Схема участия ретроэлементов и продуктов их экспрессии в канцерогенезе.

Fig. 1. Scheme of participation of retroelements and their expression products in carcinogenesis.

О важной роли РЭ в иницировании и прогрессировании ЗНО свидетельствуют результаты проведенных мета-анализов о достоверной активации Alu элементов [15] и LINE-1 [16] в тканях различных опухолей. Крупномасштабные исследования образцов ЗНО показали инсерции РЭ в геномах 35% [17] – 87% (для отдельных типов рака) из них, с активацией протоонкогенов под влиянием интегрированных промоторов HERV и LINE-1 [18]. Степень активации РЭ влияет также на выживаемость пациентов с ЗНО, что говорит о значимости РЭ в механизмах прогрессирования опухолей [19]. Поскольку большинство днРНК [4] и многие микроРНК, участвующие в канцерогенезе [7] произошли от РЭ и, соответственно, содержат в своем составе комплементарные РЭ последовательности, данные некодирующие РНК можно использо-

зовать для таргетной терапии, направленной на изменение активности строго определенных РЭ, участвующих в патогенезе ЗНО. В качестве основы для такой стратегии необходимо рассмотреть имеющиеся в настоящее время методы воздействия на РЭ в лечении ЗНО, усовершенствование которых может стать новым этапом развития онкологии совместно с эпигенетикой.

### Ингибирование ретроэлементов в противоопухолевой терапии

Поскольку ЗНО характеризуются патологической активацией РЭ, которые вызывают геномную нестабильность, способствуя канцерогенезу, подавление экспрессии РЭ могло бы стать основой для противоопухолевой терапии. В качестве мишеней для воздействия могут служить деметилазы гистонов (ДМГ), характеризующиеся гиперэкспрессией в ЗНО, что ведет к потере

гетерохроматина и активации РЭ. В различных типах опухолей определяются повышенные уровни представителей подсемейств ДМГ KDM5A/B/C/D семейства JARID1, которое деметируют H3K4me2 и H3K4me3. В связи с этим для лечения ЗНО предлагаются селективные ингибиторы деметилаз, такие как CPI-455 и 1,7-нафтиридины, эффективные в отношении устойчивых к химиотерапии ЗНО [20]. ДМГ KDM1A (LSD1) подавляет экспрессию HERV и гены, содержащие LTR в своих промоторах, за счет деметилирования H3K9 и усиления ацетилирования H3K27 и метилирования H3K4 [21]. Однако в экспериментах на выделенных от пациентов клетках рака молочной железы была выявлена ассоциация повышенной экспрессии KDM1A с ослабленным иммунным ответом и скудным проникновением в ткань опухоли CD8+ Т-клеток и низким уровнем экспрессии лиганда программированной клеточной смерти (PD-L1) [22].

Воздействовать на вызванную активированными РЭ геномную нестабильность возможно с помощью специфических метилтрансфераз гистонов, например SETDB1 (ESET, KMT1E), которая действует на H3K9me3 (эпигенетическая метка замалчивания РЭ) независимым от ДМТ способом за счет взаимодействия с KRAB белком цинковых пальцев [23]. Было выявлено также, что, помимо подавления РЭ, SETDB1 препятствует функции транскрипционных факторов CDX2, ELF3, HNF4G, PPAR $\gamma$ , VDR. Поэтому истощение SETDB1 в эксперименте способствовало переходу стволовых клеток колоректального рака в постмитотическое состояние с восстановлением нормальной морфологии и глобального профиля экспрессии генов дифференцированных клеток [24]. Более того, истощение SETDB1 вызывает активацию РЭ, индуцируя экспрессию генов вирусного ответа, вызывая гибель клеток острого миелобластного лейкоза под влиянием SETDB1 [25]. Полученные данные свидетельствуют о том, что подавление РЭ при ингибировании ДМГ в терапии ЗНО,

помимо устранения геномной нестабильности (антиканцерогенный эффект), снижает иммунный ответ против опухоли, что нужно учитывать в разработке подходов терапии. Наиболее перспективно в данном отношении выявление активации специфических РЭ, являющихся индуктором канцерогенеза, воздействуя на них таргетной терапией с использованием микроРНК, комплементарных РЭ, в связи с происхождением от них в эволюции [7]. МикроРНК и днРНК могут быть использованы также как гиды для таргетного воздействия на строго определенные РЭ, активность которых вовлечена в канцерогенез. В качестве гидов можно использовать также антисмысловые олигонуклеотиды (АСО) (Рис. 2).

Хотя для ингибирования РЭ с использованием в качестве объектов модификаторы гистонов необходимо использование гидов, воздействие на ферменты самих РЭ более перспективно. В клинических исследованиях при колоректальном раке использование нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), показало достоверную эффективность. Помимо устранения геномной нестабильности, вызванной ретроэлементами, НИОТ индуцировали повреждение ДНК и интерфероновый ответ против опухоли [3]. Противоопухолевая эффективность НИОТ определена в отношении гормон-резистентного рака простаты [2]. На линии клеток рака молочной железы использование НИОТ абакавира и ставудина показало значительное увеличение количества и скорости гибели клеток, ингибирование их миграционной способности, особенно в комбинации с паклитаксолом [26]. Проведенные мета-анализы показали также снижение риска гепатоцеллюлярной карциномы у принимающих НИОТ тенофовир больных хроническим вирусным гепатитом В [27].

Перспективно также использование ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ). К ним относится эфавиренз, который показал свою противоопухолевую активность на клетках рака поджелудочной железы [28]. ННИОТ этра-

вирин, вызывающий деградацию AGR2 (белок эндоплазматической сети, секретируемый опухолевым микроокружением) *in vitro* подавлял пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток. На моделях мышей комбинация паклитаксела с этравирином более эффективно ингибировала прогрессирование рака яичника [29].

Нужно отметить, что выраженная экспрессия обратной транскриптазы теломеразы ассоциирована с плохим клиническим ответом на ингибиторы иммунных контрольных точек [30], в связи с чем ННИОТ могут быть предложены в комбинированной терапии с данными препаратами.

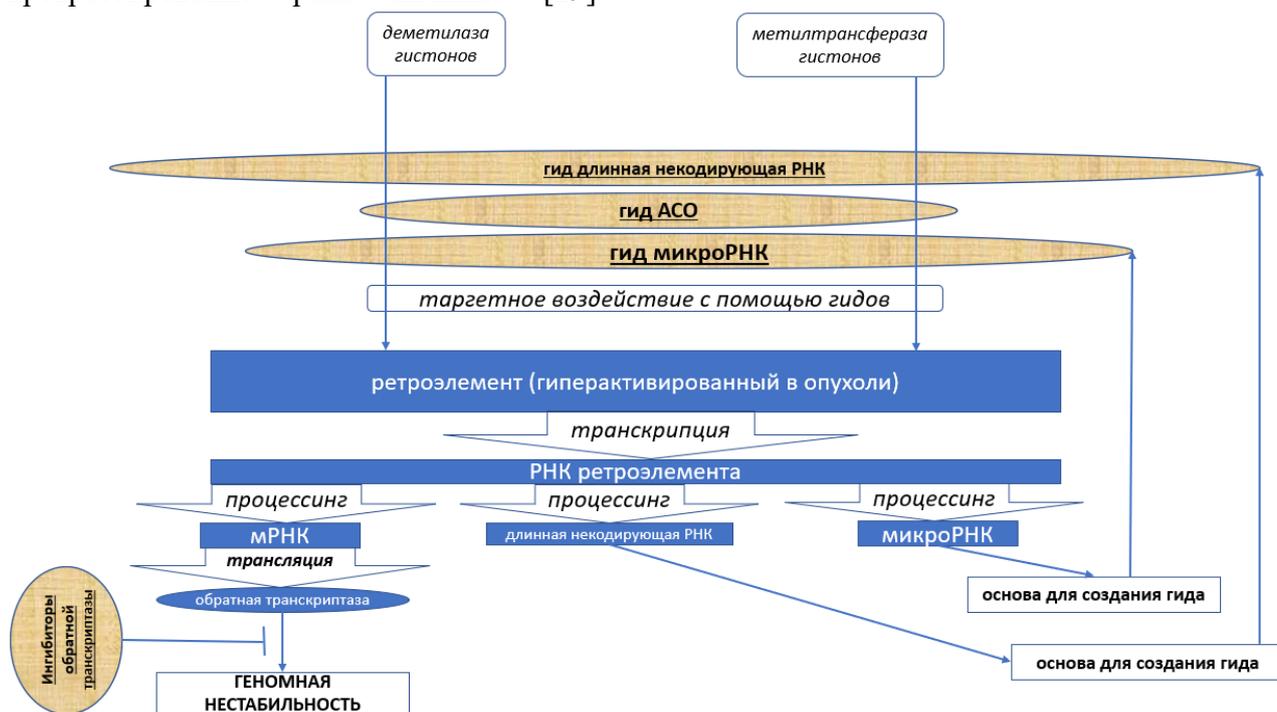


Рис. 2. Перспективные пути таргетной противоопухолевой терапии, нацеленной на подавление активности ретроэлементов (АСО – антисмысловой олигонуклеотид).

Fig. 2. Promising ways of targeted anticancer therapy aimed at suppressing the activity of retroelements.

### Лечение опухолей путем активации ретроэлементов

Хотя активация РЭ играет важную роль в инициации и прогрессировании ЗНО [15-19], в иммунотерапии опухолей РЭ применяют для вирусной мимикрии (ВМ) при помощи запуска противовирусного ответа [31]. Впервые эта методика была описана в 2015 году при лечении рака яичника. С помощью ингибитора ДНК-метилтрансферазы (иДМТ) усиливалась иммунная передача сигналов через пути защиты от вирусов – запускается цитозольное восприятие двуцепочечной РНК (дцРНК) HERV, вызывая апоптоз под влиянием интерферона. Отключение таких сенсоров дцРНК как MAVS (митохондриальные антивирусные сигнальные белки) и TLR3 (Толл-подобные рецепторы) вдвое

ослабляет, а блокирование интерферона-бета или его рецептора отменяет этот ответ [32]. При вирусной мимикрии HERV действуют также в качестве внутренних адьювантов, распознающихся цитотоксическими CD8+ Т-лимфоцитами, с последующим уничтожением раковых клеток. Наиболее мощный противоопухолевый эффект может быть достигнут при комбинации ВМ и Т-клеточного ответа [33]. Для это перспективно использование ДНК-вакцинации против кодирующих HERV генов, таких как *Env*, что, помимо интерфероновомого ответа, вызывает антигенспецифический противоопухолевый ответ CD8+ Т-клеток (Рис. 3). Планируется применение терапевтических вакцин на основе аденовирусного вектора. При этом стимулируется ответ CD8+, CD4+ Т-клеток и В-клеток [34].

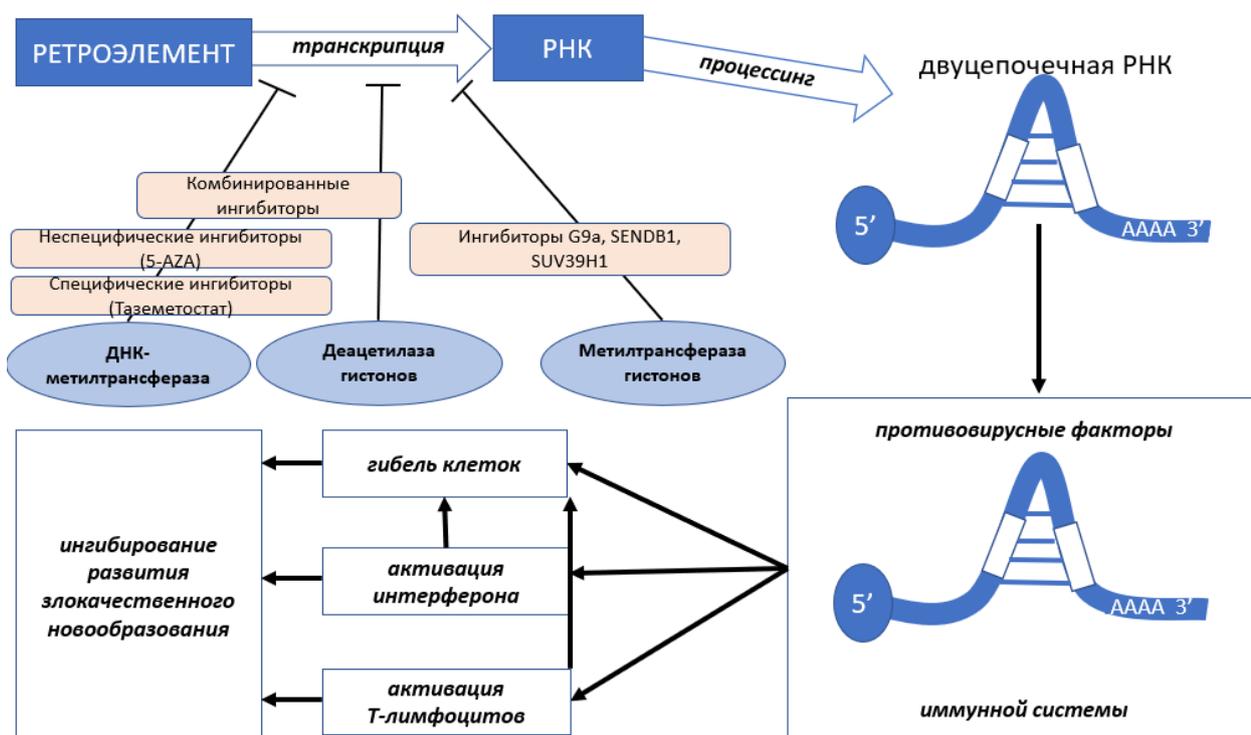


Рис. 3. Схема используемых вариантов вирусной мимикрии.

Fig. 3. Scheme of the used variants of viral mimicry.

Вирусная мимикрия за счет активации HERV была продемонстрирована на клетках колоректального рака при использовании иДМТ 5-аза-2-деоксицитидина (5-AZA) [35]. Для вирусной мимикрии используются также более специфические агенты, воздействующие на EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2), субъединицу репрессивного комплекса Polycomb 2, устанавливающего метки метилирования лизина 27 гистона H3 (H3K27me). Пример ингибиторов EZH2 – Таземетостат, применяемый для лечения эпителиоидной саркомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы и мезотелиомы [36]. Планируется использование ингибиторов EZH2 в лечении резистентного к химиотерапии рака молочной железы [37], а также рака простаты за счет потенцирования ответа на блокаду контрольной точки PD-1 [38].

Наибольшего успеха вирусной мимикрии РЕ можно добиться при комбинации ингибирования ДМТ и деацетилазы гистонов (ДАГ). В эксперименте на мышях с моделированным немелкоклеточным раком легкого комбинация ингибирования ДМТ и

ДАГ усиливала антигенную презентацию за счет повышенной экспрессии дцРНК, со стимуляцией интерферона-I, одновременно с подавлением сигналинга МУС и стимуляцией хемоаттрактанта Т-лимфоцитов CCL5. В результате подавлялось уклонение опухоли от иммунного ответа, повышалось количество Т-клеток и их инфильтрация (CD8+ лимфоцитами) [39]. Выраженный противоопухолевый эффект за счет стимуляции интерферона-I и Т-клеточного иммунного ответа был получен в эксперименте на мышях с эпителиальным раком яичника при комбинации ДМТ и ДАГ, особенно при сочетании с ингибитором контрольных точек  $\alpha$ -PD-1 [40].

Метилтрансферазы гистонов, способствующие триметилированию H3K9me3 с сайленсингом LINE и ERV, предотвращают активацию интерферона. Их ингибирование также может быть использовано в вирусной мимикрии для лечения опухолей. Метилтрансфераза SENDB1, которая рекрутируется с помощью KAP1 или комплекса сайленсинга HUSH (human silencing hub complex) в области расположения РЕ,

является мишенью ингибиторов для лечения острого миелобластного лейкоза [41]. Ингибиторы метилтрансферазы гистонов G9a показали свою эффективность в отношении клеток рака яичника [42]. Было показано, что метилтрансфераза гистонов SUV39H1 рекрутируется с помощью FBXO44 в локусы расположения РЭ и может быть использована для вирусной мимикрии в раковых клетках [1].

### Роль ретроэлементов в сплайсосомной таргетной терапии опухолей

Поскольку РЭ занимают большую часть нуклеотидных последовательностей генома человека (69%) [43], помимо формирования генов некодирующих РНК, они распределены в значительном количестве в интронах генов. При этом сами сплайсосомные интроны и компоненты сплайсосомы в эволюции произошли от РЭ [44]. Поэтому интроны являются удобными мишенями в вирусной мимикрии для сплайсосомной таргетной терапии (СТТ) опухолей. Многие факторы сплайсинга являются мишенями микроРНК, которые могут быть использованы для СТТ. Одним из вариантов

является активация вирусной мимикрии за счет удержания интронов. При раке почки микроРНК miR-30a-5p и miR-181a-5p подавляют экспрессию SRSF7 (serine/arginine-rich splicing factor 7). В результате нарушается сплайсинг регуляторов апоптоза и супрессоров опухолей, что приводит к канцерогенезу [45]. Индуцированные ретиноевой кислотой miR-10a и miR-10b приводят к репрессии SRSF1 и к терминальной дифференцировке клеток нейробластомы [46].

В эволюции сохраняются множественные инсерции РЭ в интроны, межгенные и регуляторные области, которые активно включаются в качестве мишеней для СТТ. Поэтому в СТТ могут быть использованы в качестве мишеней ERV, расположенные в 3'-нетранслируемых областях специфических генов (с обратной ориентацией), регулируемых такими факторами как STAT1 и EZH2. При двунаправленной транскрипции таких генов происходит активация интерферона-гамма в ответ на образующиеся при экспрессии ERV двуцепочечные РНК (Рис. 4).

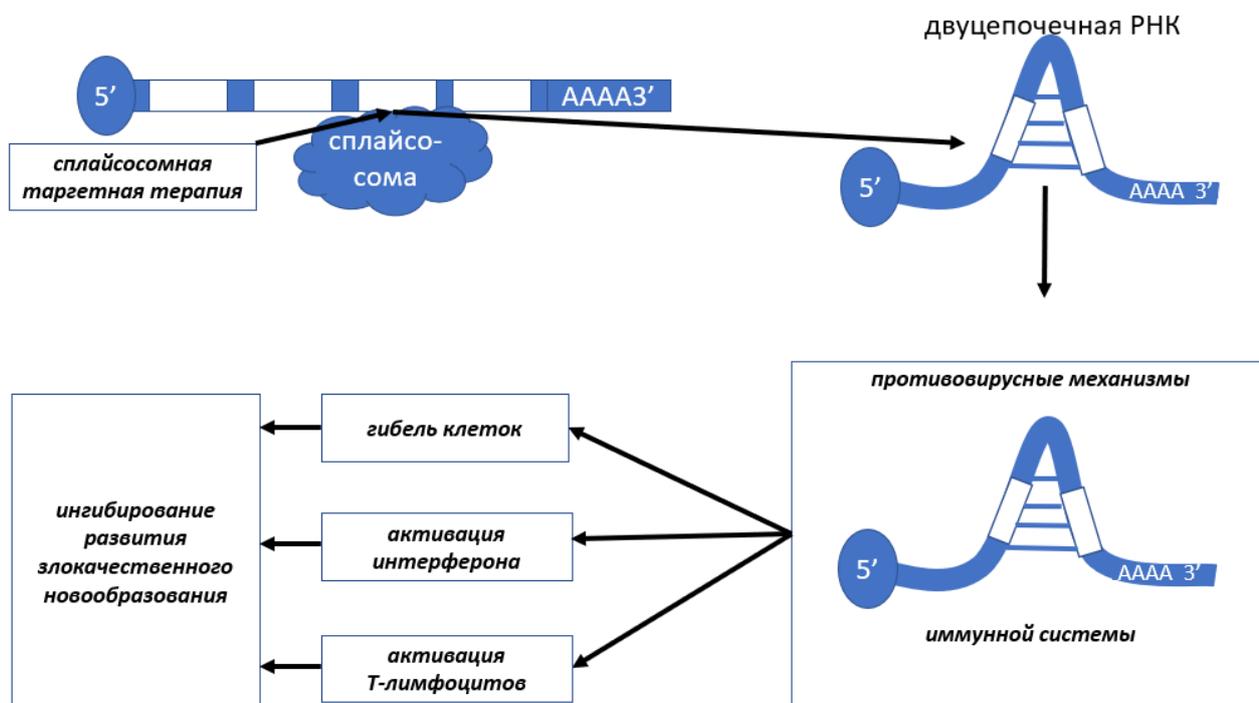


Рис. 4. Схема активации иммунного ответа против опухоли при использовании сплайсосомной таргетной терапии.

Fig. 4. Scheme of anti-tumour immune response activation by spliceosomal targeting therapy.

В опухолях индукция таких HERV приводит к экспрессии главного комплекса гистосовместимости класса 1. Однако развивающийся при этом иммунный ответ является патологическим, в связи с чем данное явление может стать перспективным объектом для иммунокоррекции в терапии ЗНО [47]. Эффективность СТГ была продемонстрирована в эксперименте на МΥС-позитивных клетках ТНPMЖ с использованием сплайсосомного модулятора SD6 (sudemycin D6) [48]. Для клеток рака простаты характерна высокая чувствительность к ингибитору сплайсосомы E7107, нацеленному на комплекс SF3B [49].

#### **Ретроэлементы и антисмысловые олигонуклеотиды в онкологии**

В регуляции активности РЭ могут быть использованы АСО, последовательности РНК длиной 12-25 нуклеотидов, которые ингибируют экспрессию генов путем связывания с клеточными мРНК, а также микроРНК и днРНК [50]. Поскольку РЭ являются ключевыми эволюционными источниками (вследствие этого содержат идентичные последовательности) генов днРНК [4] и микроРНК [7], использование таких АСО может оказывать воздействие на РЭ. Мишенями АСО, помимо некодирующих РНК, являются компоненты сплайсинга, трансляции РНК, деградации мРНК, высвобождения секвестрированного белка [50].

В современной научной литературе не представлены данные о применении АСО, нацеленных на РЭ в онкологии. Однако имеется информация в отношении других заболеваний, таких как синдром Ангельмана. На нейронах, полученных от пациентов с синдромом Ангельмана были использованы АСО для гена UBE3A, который регулирует экспрессию гена PEG10, произошедшего от РЭ (ген GAG) [51]. Показана

возможность применения АСО против Alu при возрастной дегенерации желтого пятна [52], против SVA (SINE-VNTR-Alu) РЭ при мышечной дистрофии Фукуямы [53], против HERV HML-2, участвующего в патогенезе бокового амиотрофического склероза [54].

АСО, такие как кастирсен, успешно применяются в онкологии уже больше двух десятилетий, особенно в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами [55]. Мишенями для АСО являются различные молекулы, вовлеченные в канцерогенез, такие как 11 экзон гена *NF2* при нейрофиброматозе 2-го типа [56], FLT3-ITD (fms-подобная тирозинкиназа 3) и микроРНК miR-125b при остром миелобластном лейкозе [57], микроРНК miR-17 (для  $\mu$ -17-ON), miR-21 (для  $\mu$ -21-ON) и miR-155 (для  $\mu$ -155-ON) при лимфосаркоме [58], рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1R) для CT102 [59], Smad7 и Stat3 для Smad7-AS [60], мРНК рибонуклеотидредуктазы для GTI2040 [61], Stat3 при гепатоцеллюлярной карциноме для Stat3-AS [62], Toll-подобного рецептора 9 (TLR9) для ODN, трансформирующего фактора роста- $\beta$ 2 (TGF- $\beta$ 2) для TIO3 при раке легкого [63], TGF- $\beta$ 2 для TАСO при ТНPMЖ [64]. Следует отметить, что перечисленные мишени относятся к онкосупрессорам и онкогенам, взаимосвязь которых с ретроэлементами имеет ключевое значение в канцерогенезе [65]. Поэтому перспективным подходом может стать использование АСО, нацеленных на патологически активированные в опухолях РЭ. Возможен комбинированный подход, в котором ингибируются специфические РЭ, являющихся драйверами опухолевого процесса и активируются определенные РЭ, наиболее подходящие для вирусной мимикрии (Рис. 5).

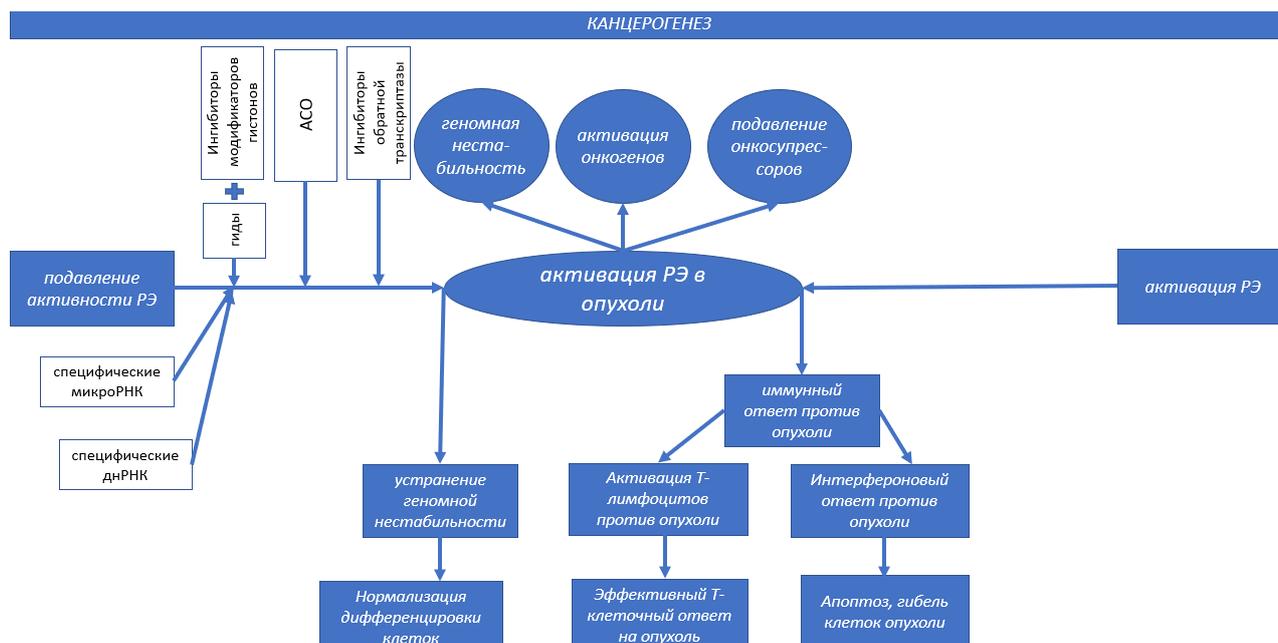


Рис. 5. Схема вариантов воздействия на ретроэлементы в противоопухолевой терапии.  
Fig. 5. Scheme of options for influencing retroelements in antitumor therapy.

**Заключение.** Патологическая активация ретроэлементов играет важную роль в инициации и поддержании опухолевого процесса в связи с развитием геномной нестабильности, активацией онкогенов и подавлением онкосупрессоров. Однако подавление РЭ путем неспецифического воздействия на ацетилазы и метилтрансферазы гистонов не применяется, поскольку устраняет противоопухолевый иммунный ответ. Напротив, неспецифическая активация РЭ в опухолях оказалась эффективной за счет вирусной мимикрии против дцРНК с запуском Т-клеточной и интерфероновой реакций. Для этого используются ингибиторы метилтрансферазы и деацетилазы гистонов и ДМТ, наиболее эффективно – в комбинации с ингибиторами контрольной точки. Расположение РЭ в интронах генов стало основой для сплайсосомной таргетной терапии опухолей. Эффективными противоопухолевыми молекулами являются АСО, нацеленные на различные молекулярные мишени, в качестве которых многообещающими могли бы стать РЭ. Однако подобных исследований пока не проводилось, что является предметом дальнейших работ. Имеются данные о применении АСО против ретроэлементов при возрастной дегенерации

желтого пятна, мышечной дистрофии Фукуямы и боковом амиотрофическом склерозе. Эффективным методом противоопухолевой терапии оказалось предотвращение инсерций РЭ с помощью НИОТ и ННИОТ. Наиболее перспективно использование нкРНК, оказывающих таргетное воздействие на строго определенные РЭ, участвующие в развитии злокачественных новообразований.

#### Информация о финансировании

*Финансирование данной работы не проводилось.*

#### Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

#### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

#### Литература

1. Shen JZ, Qiu Z, Wu Q, et al. FBXO44 promotes DNA replication-coupled repetitive element silencing in cancer cells. *Cell*. 2021;184:352-

369. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.042>
2. Sciamanna I, Sinibaldi-Vallebona P, Serafino A, et al. LINE-1-encoded reverse Transcriptase as a target in cancer therapy. *Frontiers in Bioscience - Landmark*. 2018;23(7):1360-1369. DOI: <https://doi.org/10.2741/4648>
  3. Rajurkar M, Parikh AR, Solovyov A, et al. Reverse Transcriptase Inhibition Disrupts Repeat Element Life Cycle in Colorectal Cancer. *Cancer Discovery*. 2022;12(6):1462-1481. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1117>
  4. Johnson R, Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA*. 2014;20:959-76. DOI: <https://doi.org/10.1261/rna.044560.114>
  5. Lu X, Sachs F, Ramsay L, et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity. *Nature Structural and Molecular Biology*. 2014;21:423-425. DOI: <https://doi.org/10.1038/nsmb.2799>
  6. Honson DD, Macfarlan TS. A lncRNA-like Role for LINE1s in Development. *Developmental Cell*. 2018;46(20):132-134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.06.022>
  7. Mustafin RN. Interrelation of microRNAs and transposons in aging and carcinogenesis. *Advances in Gerontology*. 2022;12(3):264-277. DOI: <https://doi.org/10.1134/S2079057022030092>
  8. Jin X, Xu XE, Jiang YZ, et al. The endogenous retrovirus-derived long noncoding RNA TROJAN promotes triple-negative breast cancer progression via ZMYND8 degradation. *Science Advances*. 2019;5(3):eaat9820. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aat9820>
  9. Kulski JK. Long Noncoding RNA HCP5, a Hybrid HLA Class I Endogenous Retroviral Gene: Structure, Expression, and Disease Associations. *Cells*. 2019;8(5):480. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8050480>
  10. Deng B, Xu W, Wang Z, et al. An LTR retrotransposon-derived lncRNA interacts with RNF169 to promote homologous recombination. *EMBO Reports*. 2019;20(11):e47650. DOI: <https://doi.org/10.15252/embr.201847650>
  11. 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 Research*. 2020;80(5):976-987. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-2115>
  12. Augoff K, McCue B, Plow EF, et al. MiR-31 and its host gene lncRNA LOC554202 are regulated by promoter hypermethylation in triple-negative breast cancer. *Molecular Cancer*. 2012;11:5. DOI: <https://doi.org/10.1186/1476-4598-11-5>
  13. Collette J, Le Bourhis X, Adriaenssens E. Regulation of human breast cancer by the long non-coding RNA H19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(11):2319. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18112319>
  14. Prel A, Dozier C, Combier JP, et al. Evidence That Regulation of Pri-miRNA/miRNA Expression Is Not a General Rule of miPEPs Function in Humans. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(7):3432. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22073432>
  15. Ye D, Jiang D, Zhang X, et al. Alu Methylation and Risk of Cancer: A Meta-analysis. *American Journal of the Medical Sciences*. 2020;359(5):271-280. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.03.002>
  16. 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: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109478>
  17. Rodriguez-Martin B, Alvarez EG, Baez-Ortega A, et al. Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition. *Nature Genetics*. 2020;52:306-319. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0562-0>
  18. Jang HS, Shah NM, Du AY, et al. Transposable elements drive widespread expression of oncogenes in human cancer. *Nature Genetics*. 2019;51:611-617. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0373-3>
  19. Ye D, Jiang D, Li Y, et al. The role of LINE-1 methylation in predicting survival among colorectal cancer patients: a meta-analysis. *International Journal of Clinical Oncology*. 2017;22(4):749-757. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1106-1>
  20. Harmeyer KM, Facompre ND, Herlyn M, et al. JARID1 histone demethylases: emerging targets in cancer. *Trends in Cancer*. 2017;3(10):713-725. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.08.004>
  21. Macfarlan TS, Gifford WD, Agarwal S, et al. Endogenous retroviruses and neighboring genes are coordinately repressed by LSD1/KDM1A. *Genes and Development*. 2011;25:594-607. DOI: <https://doi.org/10.1101/gad.2008511>

22. Kim HS, Son BK, Kwon MJ, et al. High KDM1A Expression Associated with Decreased CD8+T Cells Reduces the Breast Cancer Survival Rate in Patients with Breast Cancer. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(5):1112. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10051112>
23. Fukuda K, Shinkai Y. SETDB1-mediated silencing of retroelements. *Viruses*. 2020;12:596. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12060596>
24. Lee S, Lee C, Hwang CY, et al. Network inference analysis identifies SETDB1 as a key regulator for reverting colorectal cancer cells into differentiated normal-like cells. *Molecular Cancer Research*. 2020;18(1):118-129. DOI: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-0450>
25. Cuellar TL, Herzner AM, Zhang X, et al. Silencing of retrotransposons by SETDB1 inhibits the interferon response in acute myeloid leukemia. *Journal of Cell Biology*. 2017;216(1):3535-3549. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.201612160>
26. Sekeroglu ZA, Sekeroglu V, Kucuk N. Effects of Reverse Transcriptase Inhibitors on Proliferation, Apoptosis, and Migration in Breast Carcinoma Cells. *International Journal of Toxicology*. 2021;40(1):52-61. DOI: <http://doi.org/10.1177/1091581820961498>
27. Choi WM, Choi J, Lim YS. Effects of Tenofovir vs Entecavir on Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(2):246-258.e9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.008>
28. 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: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130277>
29. Ly TTG, Yun J, Ha JS, et al. Inhibitory Effect of Etravirine, a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, via Anterior Gradient Protein 2 Homolog Degradation against Ovarian Cancer Metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(2):944. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23020944>
30. 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. *Oncology Letters*. 2018;15(3):3061-3067. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7671>
31. Chen R, Ishak CA, De Carvalho DD. Endogenous Retroelements and the Viral Mimicry Response in Cancer Therapy and Cellular Homeostasis. *Cancer Discovery*. 2021;11(11):2707-2725. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0506>
32. Chiappinelli KB, Strissel PL, Desrichard A, et al. Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses. *Cell*. 2015;162(5):974-986. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.011>
33. Attermann AS, Bjerregaard AM, Saini SK, et al. Human endogenous retroviruses and their implication for immunotherapeutics of cancer. *Annals of Oncology*. 2018;29(11):2183-2191. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy413>
34. Bermejo AV, Ragonnaud E, Daradoumis J, et al. Cancer Associated Endogenous Retroviruses: Ideal Immune Target for Adenovirus-Based Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(14):4843. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21144843>
35. Roulois D, Yau HL, Singhanian R, et al. DNA-demethylating agents target colorectal cancer cells by inducing viral mimicry by endogenous transcripts. *Cell*. 2015;162(5):961-973. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.056>
36. Hoy SM. Tazemetostat: first approval. *Drugs*. 2020;80:513-521. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01288-x>
37. Deblois G, Tonekaboni SAM, Grillo G, et al. Epigenetic switch-induced viral mimicry evasion in chemotherapy-resistant breast cancer. *Cancer Discovery*. 2020;10(9):1312-1329. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-1493>
38. Morel KL, Sheahan AV, Burkhart DL, et al. EZH2 inhibition activates a dsRNA-STING-interferon stress axis that potentiates response to PD-1 checkpoint blockade in prostate cancer. *Nature Cancer*. 2021;2(4):444-456. DOI: <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00185-w>
39. Topper MJ, Vaz M, Chiappinelli KB, et al. Epigenetic therapy ties MYC depletion to reversing immune evasion and treating lung cancer. *Cell*. 2017;171:1284-1300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.022>
40. Stone ML, Chiappinelli KB, Li H, et al. Epigenetic therapy activates type I interferon signaling in murine ovarian cancer to reduce immunosuppression and tumor burden. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017;114(51):E10981-E10990. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1712514114>

41. Monaghan L, Massett ME, Bunschoten RP, et al. The emerging role of H3K9me3 as a potential therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:705. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00705>
42. Liu M, Thomas SL, DeWitt AK, et al. Dual inhibition of DNA and histone methyltransferases increases viral mimicry in ovarian cancer cells. *Cancer Research*. 2018;78(20):5754-5766. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-3953>
43. De Koning APJ, Gu W, Castoe TA, et al. Repetitive Elements May Comprise Over Two-Thirds of the Human Genome. *PLoS Genetics*. 2011;7(12):e1002384. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002384>
44. Haack DB, Toor N. Retroelement origins of pre-mRNA splicing. *Wiley interdisciplinary reviews. RNA*. 2020;11(4):e1589. DOI: <https://doi.org/10.1002/wrna.1589>
45. Boguslawska J, Sokol E, Rybicka B, et al. microRNAs target SRSF7 splicing factor to modulate the expression of osteopontin splice variants in renal cancer cells. *Gene*. 2016;595(2):142-149. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.09.031>
46. Meseguer S, Mudduluru G, Escamilla JM, et al. MicroRNAs-10a and -10b contribute to retinoic acid-induced differentiation of neuroblastoma cells and target the alternative splicing regulatory factor SFRS1 (SF2/ASF). *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(6):4150-4164. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.167817>
47. Canadas I, Thummalapalli R, Kim JW, et al. Tumor innate immunity primed by specific interferon-stimulated endogenous retroviruses. *Nature Medicine*. 2018;24:1143-1150. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0116-5>
48. Bowling EA, Wang JH, Gong F, et al. Spliceosome-targeted therapies trigger an antiviral immune response in triple-negative breast cancer. *Cell*. 2021;184:384-403. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.031>
49. Zhang D, Hu Q, Liu X, et al. Intron retention is a hallmark and spliceosome represents a therapeutic vulnerability in aggressive prostate cancer. *Nature Communications*. 2020;11:2089. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15815-7>
50. Quemener AM, Bachelot L, Forestier, et al. The powerful world of antisense oligonucleotides: From bench to bedside. *Wiley interdisciplinary reviews. RNA*. 2020;11(5):e1594. DOI: <https://doi.org/10.1002/wrna.1594>
51. Pandya NJ, Wang C, Costa V, et al. Secreted retrovirus-like GAG-domain-containing protein PEG10 is regulated by UBE3A and is involved in Angelman syndrome pathophysiology. *Cell Reports Medicine*. 2021;2(8):100360. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100360>
52. Kaneko H, Dridi S, Tarallo V, et al. DICER1 deficit induces Alu RNA toxicity in age-related macular degeneration. *Nature*. 2011;471(7338):325-30. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature09830>
53. Taniguchi-Ikeda M, Kobayashi K, Kanagawa M, et al. Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. *Nature*. 2011;478:127-131. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature10456>
54. Li W, Pandya D, Pasternack N, et al. Retroviral Elements in Pathophysiology and as Therapeutic Targets for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2022;19(4):1085-1101. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01233-8>
55. Edwards AY, Elgart A, Farrell C, et al. A population pharmacokinetic meta-analysis of custirsen, an antisense oligonucleotide, in oncology patients and healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017;83(9):1932-1943. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.13287>
56. Catusus N, Rosas I, Bonache S, et al. Antisense oligonucleotides targeting exon 11 are able to partially rescue the NF2-related schwannomatosis phenotype in vitro. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*. 2022;30:493-505. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.10.026>
57. Chen H, Jayasinghe MK, Yeo EYM, et al., CD33-targeting extracellular vesicles deliver antisense oligonucleotides against FLT3-ITD and miR-125b for specific treatment of acute myeloid leukemia. *Cell Proliferation*. 2022;55(9):e13255. DOI: <https://doi.org/10.1111/cpr.13255>
58. Gaponova S, Patutina O, Senkova A, et al. Single Shot vs. Cocktail: A Comparison of Mono- and Combinative Application of miRNA-Targeted Mesyl Oligonucleotides for Efficient Antitumor Therapy. *Cancers*. 2022;14(18):4396. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14184396>
59. Guan J, Pan Y, Li H, et al. Activity and Tissue Distribution of Antisense Oligonucleotide CT102 Encapsulated with Cytidiny/Cationic Lipid against Hepatocellular Carcinoma. *Molecular Pharmaceutics*. 2022;19(12):4552-4564. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00026>
60. Maresca C, Maggio GD, Stolfi C, et al. Smad7 Sustains Stat3 Expression and Signaling in

Colon Cancer Cells. *Cancers*. 2022;14(20):4993. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14204993>

61. Mohamed MA, Yan L, Shahini A, et al. Well-Defined pH-Responsive Self-Assembled Block Copolymers for the Effective Codelivery of Doxorubicin and Antisense Oligonucleotide to Breast Cancer Cells. *ACS Applied Bio Materials*. 2022;5(10):4779-4792. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsabm.2c00464>

62. Nishina T, Fujita T, Yoshizuka N, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and preliminary antitumour activity of an antisense oligonucleotide targeting STAT3 (danvatirsen) as monotherapy and in combination with durvalumab in Japanese patients with advanced solid malignancies: a phase 1 study. *BMJ Open*. 2022;12(10):e055718. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055718>

63. Yao Y, Li J, Qu K, et al. Immunotherapy for lung cancer combining the oligodeoxynucleotides of TLR9 agonist and TGF- $\beta$ 2 inhibitor. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2023;72:1103-1120. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-022-03315-0>

64. Lee HK, Ji HJ, Shin SK, et al. Targeting transforming growth factor- $\beta$ 2 by antisense oligodeoxynucleotide accelerates T cell-mediated tumor rejection in a humanized mouse model of triple-negative breast cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2022;71(9):2213-2226. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-022-03157-w>

65. Мустафин РН. Влияние ретроэлементов на онкогены и онкосупрессоры в канцерогенезе. *Современная онкология*. 2021;23(4):666-673. DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201199>

### References

1. Shen JZ, Qiu Z, Wu Q, et al. FBXO44 promotes DNA replication-coupled repetitive element silencing in cancer cells. *Cell*. 2021;184:352-369. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.042>

2. Sciamanna I, Sinibaldi-Vallebona P, Serafino A, et al. LINE-1-encoded reverse Transcriptase as a target in cancer therapy. *Frontiers in Bioscience - Landmark*. 2018;23(7):1360-1369. DOI: <https://doi.org/10.2741/4648>

3. Rajurkar M, Parikh AR, Solovyov A, et al. Reverse Transcriptase Inhibition Disrupts Repeat Element Life Cycle in Colorectal Cancer. *Cancer Discovery*. 2022;12(6):1462-1481. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1117>

4. Johnson R, Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA*. 2014;20:959-76. DOI: <https://doi.org/10.1261/rna.044560.114>

5. Lu X, Sachs F, Ramsay L, et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity. *Nature Structural and Molecular Biology*. 2014;21:423-425. DOI: <https://doi.org/10.1038/nsmb.2799>

6. Honson DD, Macfarlan TS. A lncRNA-like Role for LINE1s in Development. *Developmental Cell*. 2018;46(20):132-134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.06.022>

7. Mustafin RN. Interrelation of microRNAs and transposons in aging and carcinogenesis. *Advances in Gerontology*. 2022;12(3):264-277. DOI: <https://doi.org/10.1134/S2079057022030092>

8. Jin X, Xu XE, Jiang YZ, et al. The endogenous retrovirus-derived long noncoding RNA TROJAN promotes triple-negative breast cancer progression via ZMYND8 degradation. *Science Advances*. 2019;5(3):eaat9820. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aat9820>

9. Kulski JK. Long Noncoding RNA HCP5, a Hybrid HLA Class I Endogenous Retroviral Gene: Structure, Expression, and Disease Associations. *Cells*. 2019;8(5):480. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8050480>

10. Deng B, Xu W, Wang Z, et al. An LTR retrotransposon-derived lncRNA interacts with RNF169 to promote homologous recombination. *EMBO Reports*. 2019;20(11):e47650. DOI: <https://doi.org/10.15252/embr.201847650>

11. 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 Research*. 2020;80(5):976-987. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-2115>

12. Augoff K, McCue B, Plow EF, et al. MiR-31 and its host gene lncRNA LOC554202 are regulated by promoter hypermethylation in triple-negative breast cancer. *Molecular Cancer*. 2012;11:5. DOI: <https://doi.org/10.1186/1476-4598-11-5>

13. Collette J, Le Bourhis X, Adriaenssens E. Regulation of human breast cancer by the long non-coding RNA H19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(11):2319. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18112319>

14. Prel A, Dozier C, Combi JP, et al. Evidence That Regulation of Pri-miRNA/miRNA Expression Is Not a General Rule of miPEPs Function

- in Humans. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(7):3432. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22073432>
15. Ye D, Jiang D, Zhang X, et al. Alu Methylation and Risk of Cancer: A Meta-analysis. *American Journal of the Medical Sciences*. 2020;359(5):271-280. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.03.002>
16. 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: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109478>
17. Rodriguez-Martin B, Alvarez EG, Baez-Ortega A, et al. Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition. *Nature Genetics*. 2020;52:306-319. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0562-0>
18. Jang HS, Shah NM, Du AY, et al. Transposable elements drive widespread expression of oncogenes in human cancer. *Nature Genetics*. 2019;51:611-617. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0373-3>
19. Ye D, Jiang D, Li Y, et al. The role of LINE-1 methylation in predicting survival among colorectal cancer patients: a meta-analysis. *International Journal of Clinical Oncology*. 2017;22(4):749-757. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1106-1>
20. Harmeyer KM, Facompre ND, Herylyn M, et al. JARID1 histone demethylases: emerging targets in cancer. *Trends in Cancer*. 2017;3(10):713-725. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.08.004>
21. Macfarlan TS, Gifford WD, Agarwal S, et al. Endogenous retroviruses and neighboring genes are coordinately repressed by LSD1/KDM1A. *Genes and Development*. 2011;25:594-607. DOI: <https://doi.org/10.1101/gad.2008511>
22. Kim HS, Son BK, Kwon MJ, et al. High KDM1A Expression Associated with Decreased CD8+T Cells Reduces the Breast Cancer Survival Rate in Patients with Breast Cancer. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(5):1112. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10051112>
23. Fukuda K, Shinkai Y. SETDB1-mediated silencing of retroelements. *Viruses*. 2020;12:596. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12060596>
24. Lee S, Lee C, Hwang CY, et al. Network inference analysis identifies SETDB1 as a key regulator for reverting colorectal cancer cells into differentiated normal-like cells. *Molecular Cancer Research*. 2020;18(1):118-129. DOI: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-0450>
25. Cuellar TL, Herzner AM, Zhang X, et al. Silencing of retrotransposons by SETDB1 inhibits the interferon response in acute myeloid leukemia. *Journal of Cell Biology*. 2017;216(1):3535-3549. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.201612160>
26. Sekeroglu ZA, Sekeroglu V, Kucuk N. Effects of Reverse Transcriptase Inhibitors on Proliferation, Apoptosis, and Migration in Breast Carcinoma Cells. *International Journal of Toxicology*. 2021;40(1):52-61. DOI: <http://doi.org/10.1177/1091581820961498>
27. Choi WM, Choi J, Lim YS. Effects of Tenofovir vs Entecavir on Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(2):246-258.e9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.008>
28. 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: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130277>
29. Ly TTG, Yun J, Ha JS, et al. Inhibitory Effect of Etravirine, a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, via Anterior Gradient Protein 2 Homolog Degradation against Ovarian Cancer Metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(2):944. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23020944>
30. 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. *Oncology Letters*. 2018;15(3):3061-3067. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7671>
31. Chen R, Ishak CA, De Carvalho DD. Endogenous Retroelements and the Viral Mimicry Response in Cancer Therapy and Cellular Homeostasis. *Cancer Discovery*. 2021;11(11):2707-2725. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0506>
32. Chiappinelli KB, Strissel PL, Desrichard A, et al. Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses. *Cell*. 2015;162(5):974-986. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.011>

33. Attermann AS, Bjerregaard AM, Saini SK, et al. Human endogenous retroviruses and their implication for immunotherapeutics of cancer. *Annals of Oncology*. 2018;29(11):2183-2191. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy413>
34. Bermejo AV, Ragonnaud E, Daradoumis J, et al. Cancer Associated Endogenous Retroviruses: Ideal Immune Target for Adenovirus-Based Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(14):4843. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21144843>
35. Roulois D, Yau HL, Singhanian R, et al. DNA-demethylating agents target colorectal cancer cells by inducing viral mimicry by endogenous transcripts. *Cell*. 2015;162(5):961-973. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.056>
36. Hoy SM. Tazemetostat: first approval. *Drugs*. 2020;80:513-521. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01288-x>
37. Deblois G, Tonekaboni SAM, Grillo G, et al. Epigenetic switch-induced viral mimicry evasion in chemotherapy-resistant breast cancer. *Cancer Discovery*. 2020;10(9):1312-1329. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-1493>
38. Morel KL, Sheahan AV, Burkhart DL, et al. EZH2 inhibition activates a dsRNA-STING-interferon stress axis that potentiates response to PD-1 checkpoint blockade in prostate cancer. *Nature Cancer*. 2021;2(4):444-456. DOI: <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00185-w>
39. Topper MJ, Vaz M, Chiappinelli KB, et al. Epigenetic therapy ties MYC depletion to reversing immune evasion and treating lung cancer. *Cell*. 2017;171:1284-1300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.022>
40. Stone ML, Chiappinelli KB, Li H, et al. Epigenetic therapy activates type I interferon signaling in murine ovarian cancer to reduce immunosuppression and tumor burden. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017;114(51):E10981-E10990. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1712514114>
41. Monaghan L, Massett ME, Bunschoten RP, et al. The emerging role of H3K9me3 as a potential therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:705. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00705>
42. Liu M, Thomas SL, DeWitt AK, et al. Dual inhibition of DNA and histone methyltransferases increases viral mimicry in ovarian cancer cells. *Cancer Research*. 2018;78(20):5754-5766. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-3953>
43. De Koning APJ, Gu W, Castoe TA, et al. Repetitive Elements May Comprise Over Two-Thirds of the Human Genome. *PLoS Genetics*. 2011;7(12):e1002384. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002384>
44. Haack DB, Toor N. Retroelement origins of pre-mRNA splicing. *Wiley interdisciplinary reviews. RNA*. 2020;11(4):e1589. DOI: <https://doi.org/10.1002/wrna.1589>
45. Boguslawska J, Sokol E, Rybicka B, et al. microRNAs target SRSF7 splicing factor to modulate the expression of osteopontin splice variants in renal cancer cells. *Gene*. 2016;595(2):142-149. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.09.031>
46. Meseguer S, Mudduluru G, Escamilla JM, et al. MicroRNAs-10a and -10b contribute to retinoic acid-induced differentiation of neuroblastoma cells and target the alternative splicing regulatory factor SFRS1 (SF2/ASF). *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(6):4150-4164. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.167817>
47. Canadas I, Thummalapalli R, Kim JW, et al. Tumor innate immunity primed by specific interferon-stimulated endogenous retroviruses. *Nature Medicine*. 2018;24:1143-1150. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0116-5>
48. Bowling EA, Wang JH, Gong F, et al. Spliceosome-targeted therapies trigger an antiviral immune response in triple-negative breast cancer. *Cell*. 2021;184:384-403. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.031>
49. Zhang D, Hu Q, Liu X, et al. Intron retention is a hallmark and spliceosome represents a therapeutic vulnerability in aggressive prostate cancer. *Nature Communications*. 2020;11:2089. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15815-7>
50. Quemener AM, Bachelot L, Forestier, et al. The powerful world of antisense oligonucleotides: From bench to bedside. *Wiley interdisciplinary reviews. RNA*. 2020;11(5):e1594. DOI: <https://doi.org/10.1002/wrna.1594>
51. Pandya NJ, Wang C, Costa V, et al. Secreted retrovirus-like GAG-domain-containing protein PEG10 is regulated by UBE3A and is involved in Angelman syndrome pathophysiology. *Cell Reports Medicine*. 2021;2(8):100360. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100360>
52. Kaneko H, Dridi S, Tarallo V, et al. DICER1 deficit induces Alu RNA toxicity in age-related macular degeneration. *Nature*. 2011;471(7338):325-30. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature09830>
53. Taniguchi-Ikeda M, Kobayashi K, Kanagawa M, et al. Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. *Nature*. 2011;478:127-131. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature10456>

54. Li W, Pandya D, Pasternack N, et al. Retroviral Elements in Pathophysiology and as Therapeutic Targets for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2022;19(4):1085-1101. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01233-8>
55. Edwards AY, Elgart A, Farrell C, et al. A population pharmacokinetic meta-analysis of custirsen, an antisense oligonucleotide, in oncology patients and healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017;83(9):1932-1943. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.13287>
56. Catusus N, Rosas I, Bonache S, et al. Antisense oligonucleotides targeting exon 11 are able to partially rescue the NF2-related schwannomatosis phenotype in vitro. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*. 2022;30:493-505. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.10.026>
57. Chen H, Jayasinghe MK, Yeo EYM, et al., CD33-targeting extracellular vesicles deliver antisense oligonucleotides against FLT3-ITD and miR-125b for specific treatment of acute myeloid leukemia. *Cell Proliferation*. 2022;55(9):e13255. DOI: <https://doi.org/10.1111/cpr.13255>
58. Gaponova S, Patutina O, Senkova A, et al. Single Shot vs. Cocktail: A Comparison of Mono- and Combinative Application of miRNA-Targeted Mesyl Oligonucleotides for Efficient Antitumor Therapy. *Cancers*. 2022;14(18):4396. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14184396>
59. Guan J, Pan Y, Li H, et al. Activity and Tissue Distribution of Antisense Oligonucleotide CT102 Encapsulated with Cytidinyl/Cationic Lipid against Hepatocellular Carcinoma. *Molecular Pharmaceutics*. 2022;19(12):4552-4564. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00026>
60. Maresca C, Maggio GD, Stolfi C, et al. Smad7 Sustains Stat3 Expression and Signaling in Colon Cancer Cells. *Cancers*. 2022;14(20):4993. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14204993>
61. Mohamed MA, Yan L, Shahini A, et al. Well-Defined pH-Responsive Self-Assembled Block Copolymers for the Effective Codelivery of Doxorubicin and Antisense Oligonucleotide to Breast Cancer Cells. *ACS Applied Bio Materials*. 2022;5(10):4779-4792. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsabm.2c00464>
62. Nishina T, Fujita T, Yoshizuka N, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and preliminary antitumor activity of an antisense oligonucleotide targeting STAT3 (danvatirsen) as monotherapy and in combination with durvalumab in Japanese patients with advanced solid malignancies: a phase 1 study. *BMJ Open*. 2022;12(10):e055718. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055718>
63. Yao Y, Li J, Qu K, et al. Immunotherapy for lung cancer combining the oligodeoxynucleotides of TLR9 agonist and TGF- $\beta$ 2 inhibitor. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2023;72:1103-1120. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-022-03315-0>
64. Lee HK, Ji HJ, Shin SK, et al. Targeting transforming growth factor- $\beta$ 2 by antisense oligodeoxynucleotide accelerates T cell-mediated tumor rejection in a humanized mouse model of triple-negative breast cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2022;71(9):2213-2226. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-022-03157-w>
65. Mustafin RN. Influence of retroelements on oncogenes and tumor suppressors in carcinogenesis: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(4):666-673. DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201199>

Статья поступила в редакцию 17 декабря 2022 г.

Поступила после доработки 27 март 2023 г.

Принята к печати 16 мая 2023 г.

Received 17 December 2022

Revised 27 March 2023

Accepted 16 May 2023

#### Информация об авторах

**Рустам Наилевич Мустафин**, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: [ruji79@mail.ru](mailto:ruji79@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>.

**Эльза Камилевна Хуснутдинова**, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент Российской академии образования, академик Академии Наук Республики Башкортостан, директор Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: [elzakh@mail.ru](mailto:elzakh@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.

### Information about the authors

**Rustam N. Mustafin**, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor of the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: [ruji79@mail.ru](mailto:ruji79@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>.

**Elza K. Khusnutdinova**, Doct. Sci. (Biology), Professor, Corresponding Member of the Russian

Academy of Education, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Director of the Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center of RAS; Head of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia, E-mail: [elzakh@mail.ru](mailto:elzakh@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.