

УДК 577.218

РНК-интерференция генов, ассоциированных с инвазией опухолевых клеток головного мозга

М. А. Дымова*, О. А. Картина, Д. В. Дроков, Е. В. Кулигина, В. А. Рихтер

Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН,
Новосибирск, 630090 Россия

*E-mail: maya.a.rot@gmail.com

Поступила в редакцию 17.03.2025

Принята к печати 28.04.2025

DOI: 10.32607/actanaturae.27657

РЕФЕРАТ Глиомы высокой степени злокачественности являются одними из самых агрессивных опухолей головного мозга. Высокий инвазивный потенциал клеток глиомы обуславливает рецидивы заболевания даже после радикальной резекции опухоли. На данный момент определены сигнатуры генов, ассоциированных с инвазией клеток глиомы. Продукты экспрессии этих генов вовлечены в различные сигнальные пути, такие как пути катаболизма клеточных белков, путь p53, дисрегуляция транскрипции, путь JAK-STAT, т.е. они могут опосредованно модулировать инвазивный потенциал опухолевых клеток. С помощью технологии РНК-интерференции можно изменить уровень экспрессии обнаруженных генов и уменьшить инвазивный и пролиферативный потенциал трансформированных клеток. Представленный обзор посвящен использованию данной технологии для воздействия на различные звенья сигнальных путей и, соответственно, на клеточные процессы, ассоциированные с инвазией клеток глиобластомы. Кроме того, рассмотрены проблемы доставки интерферирующих РНК в клетки и способы их решения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА глиома, инвазия, РНК-интерференция, малые интерферирующие РНК.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход; CD133 – промиелин-1; CENPJ – центромерный белок J; CPC – прогениторные клетки сердца; CPNE3 – копин-3; EGF – эпидермальный фактор роста; EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; ЕМА – Европейское агентство лекарственных средств; EV – внеклеточные везикулы; FAK – киназа фокальной адгезии; FDA – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США; HER2 – рецептор эпидермального фактора роста второго типа; IDH – изоцитратдегидрогеназа; MAG – гены, ассоциированные с метастазированием; MALAT1 – транскрипт 1, ассоциированный с метастазированием аденокарциномы легкого; mCSC – метастазирующие стволовые опухолевые клетки; MDK – фактор роста клеток мидкин; MMP – матриксные металлопротеиназы; NAcGal – N-ацетилгалактозамин; PDGF – фактор роста тромбоцитов; RISC – комплекс сайленсинга, индуцированный РНК; siРНК – короткие интерферирующие РНК, siRNA; shРНК – короткие шпилечные РНК, shRNA; TMZ – темозоломид; VDAC1 – потенциал-зависимый анионный канал 1; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

ВВЕДЕНИЕ

Глиобластома (глиома IV степени злокачественности) – агрессивное злокачественное заболевание головного мозга, на долю которого приходится 49% первичных злокачественных опухолей центральной нервной системы [1]. Частота встречаемости данной опухоли составляет около 10 случаев на 100000 человек, медиана выживаемости пациентов с глиобластомой, проходящих стандартный курс лечения, равна примерно 14 месяцам, а 5-летняя выживаемость составляет всего 7.2% [2]. Выделяют несколько

факторов низкой выживаемости пациентов с этой онкопатологией: (1) инфильтративный характер роста опухоли, осложняющий ее полную хирургическую резекцию; (2) высокая степень генетической внутри- и межопухолевой гетерогенности, затрудняющей применение таргетной терапии; (3) наличие гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), препятствующего доставке препаратов к опухолевой ткани; (4) иммуносупрессивное микроокружение опухоли, блокирующее противоопухолевый иммунитет; (5) отсутствие надежных методов ранней диагности-

ки заболевания. На сегодняшний день стандартным протоколом для лечения глиобластомы является максимально возможная безопасная хирургическая резекция опухоли, химиотерапия темозоломидом (TMZ) и лучевая терапия, так называемый протокол Ступпа [2]. Помимо TMZ применяют и другие химиотерапевтические препараты, такие как винкристин, ломустин, прокарбозин [1], метотрексат [3], глиадел [4], паклитаксел [5, 6]. Полнота хирургической резекции положительно коррелирует с выживаемостью пациентов, однако инфильтративный характер роста опухоли, размытость границ между опухолью и здоровой тканью и, следовательно, вероятность повредить здоровые участки головного мозга при проведении операции затрудняют полное удаление опухоли [2]. При лечении темозоломидом также существует ряд проблем, таких как приобретение опухолевыми клетками резистентности к препарату, побочные эффекты, связанные с миелосупрессией, короткий период полувыведения TMZ и низкая эффективность его проникновения через ГЭБ (около 20%), что приводит к увеличению терапевтической дозы и, как следствие, к большей выраженности побочных эффектов [7]. Поэтому поиск новых, эффективных методов лечения глиобластомы является одной из наиболее актуальных задач практической онкологии.

Инвазия как одна из характеристических особенностей глиобластомы

Ключевой характеристикой глиобластомы является активная инвазия опухолевых клеток, которая осуществляется вдоль существующих структур, преимущественно вдоль кровеносных и лимфатических сосудов и стенок желудочков мозга, либо путем прямого проникновения через твердую мозговую оболочку и кость. Способность опухолевых клеток к обратимому эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП) позволяет им перестраивать цитоскелет, амeboидно передвигаться между другими клетками, изменяя структуру внеклеточного матрикса [8, 9]. Среди всего пула глиомных клеток выделяют метастазирующие опухолевые стволовые клетки (mCSC) [10]. Эпигенетическая пластичность mCSC позволяет им переключаться между стационарным, слабо пролиферирующим (спящим) состоянием, и мигрирующим, мезенхимально-подобным состоянием. Таким образом происходит инвазия опухолевых клеток в соседние ниши и образование метастазов, где mCSC экспрессируют маркеры мезенхимального подтипа, такие как CD44 и YK-40.

Опухолевые клетки способны высвобождать в межклеточное пространство нейромедиатор глутамат, вызывая эксайтотоксическую гибель окру-

жающих нервных клеток, тем самым освобождая себе пространство для амeboидного движения. Клетки микроглии и опухолевые клетки также секретируют различные ферменты (урокиназный активатор плазминогена, катепсин В, протеазы MMP и ADAM), разрушающие протеогликаны и гиалуроновую кислоту внеклеточного матрикса вдоль сосудов, что дает возможность клеткам проникать в кровеносное русло [11]. Патогномонично для глиобластомы формирование плотных клеточных образований, псевдопапилл, основными клетками которых являются клетки микроглии и макрофаги [12]. Отдельно стоит отметить наличие у части опухолевых клеток ламеллоподий, а также электрических синапсов, обеспечивающих межклеточную коммуникацию и координирование [13].

Гены, ассоциированные с процессами инвазии глиобластомы

Транскриптомный анализ и секвенирование ДНК одиночных клеток глиомы позволили определить сигнатуры генов (табл. 1), ассоциированных с процессами инвазии опухолевых клеток (MAG – metastasis-associated genes) [14]. Продукты этих генов вовлечены в сигнальные пути p53 и JAK-STAT, а также в такие клеточные процессы, как катаболизм клеточных белков, регуляция транскрипции, дифференцировки и пролиферации клеток. Подавление экспрессии данных генов может способствовать уменьшению не только инвазивного, но и пролиферативного потенциала клеток глиомы.

Помимо этого, с помощью регрессии Кокса обнаружили еще три гена (*GNS*, *LBH* и *SCARA3*), экспрессия которых коррелирует с продолжительностью жизни пациентов с диагностированной глиомой без мутаций в гене *IDH* [14, 27, 28]. Ген *GNS* кодирует глюкозамин (N-ацетил)-6-сульфатазу, уча-

Таблица 1. Гены, ассоциированные с инвазией клеток глиом

№	Сигнальные пути и клеточные процессы	Ген	Ссылка
1	Регуляция катаболизма клеточных белков	<i>CLU</i> , <i>HSP90AB3P</i> , <i>MDM2</i> , <i>OS9</i> , <i>SDCBP</i> , <i>TRIB2</i>	[14–20]
2	Сигнальный путь p53	<i>CASP3</i> , <i>CCND2</i> , <i>CDK4</i> , <i>IGFBP3</i> , <i>MDM2</i>	[14, 17, 21–24]
3	Регуляция транскрипции в раковых клетках	<i>CCND2</i> , <i>IGFBP3</i> , <i>MDM2</i> , <i>PLAT</i> , <i>ZEB1</i>	[14, 17, 22, 24–26]
4	Сигнальный путь JAK-STAT	<i>CCND2</i> , <i>FHL1</i>	[14, 22, 26]

Таблица 2. Препараты на основе siРНК, одобренные FDA для клинического использования

Препарат	Назначение	Мишень	Система доставки	Год одобрения FDA
Патисиран	Семейная амилоидная полинейропатия	Транстиретин печени	Липосомы	2018
Гивосиран	Острая печеночная порфирия	Аминолевулинат-синтаза 1	NAcGal	2019
Люмасаиран	Первичная гипероксалурия типа 1	Глиоксилатоксидаза печени	NAcGal	2020
Инклисиран	Гиперхолестеринемия	Субтилизин/ кексин типа 9	NAcGal	2021
Вутрисиран	Наследственный транстиретиновый амилоидоз с полинейропатией	Транстиретин	NAcGal	2022
Недосиран	Первичная гипероксалурия	Лактатдегидрогеназа печени	NAcGal	2023

ствующую в катаболизме гепарина, гепарансульфата и кератансульфата. Ген *LBH* экспрессируется на высоком уровне в глиоме. В условиях гипоксии экспрессия этого гена регулируется непосредственно транскрипционным фактором HIF-1 и способствует ангиогенезу опухоли. Ген *SCARA3* (Scavenger Receptor Class A Member A 3) кодирует рецептор-мусорщик класса А, уменьшающий количество активных форм кислорода и тем самым защищающий клетки от окислительного стресса.

Поскольку инвазия опухолевых клеток считается ключевым фактором прогноза заболевания, определение транскрипционных факторов, сигнальных путей и ключевых мастер-регуляторов этого процесса крайне важно как для понимания молекулярных механизмов онкогенеза, так и для дальнейшей разработки таргетных препаратов для лечения глиом.

РНК-интерференция как терапевтический подход

Одним из методов регуляции экспрессии генов является РНК-интерференция – естественный, эволюционно консервативный механизм защиты клетки от инвазии чужеродных генов, широко распространенный в организмах, входящих в различные таксоны [29]. РНК-интерференция представляет собой посттранскрипционное подавление экспрессии генов посредством деградации их мРНК, запускаемой малыми некодирующими РНК, комплементарными последовательности мРНК. К таким некодирующим РНК относятся двухцепочечные малые интерферирующие РНК (siРНК) и одноцепочечные короткие шпилечные РНК (shРНК). Клетки эукариот содержат фермент DICER, который гидролизует длинные эндогенные и экзогенные двухцепочечные РНК на более короткие фрагменты, а также расщепляет петлю shРНК, в результате чего образуются короткие siРНК. При связывании siРНК с целевой мРНК формируется РНК-белковый комплекс РНК-индуцированного сайленсинга (RISC), который осуществляет ферментативную деградацию мРНК и, соответственно, подавляет трансляцию [30, 31]. В отличие от синтетических siРНК, которые доставля-

ют в клетки в виде коротких двухцепочечных РНК, в случае shРНК обычно используют плазмидную ДНК или вирусные векторы. После доставки в клетку shРНК транскрибируется в цитоплазме и с помощью фермента DICER преобразуется в функциональную siРНК.

РНК-интерференция является одним из методов генной терапии различных заболеваний. В настоящее время уже шесть препаратов на основе siРНК одобрены для клинического применения (табл. 2). В 2018 году Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейское агентство лекарственных средств (EMA) впервые одобрили препарат патисиран для лечения полинейропатии, вызванной наследственным транстиретиновым амилоидозом, у взрослых пациентов. Еще шесть лекарственных препаратов на основе siРНК успешно прошли клинические испытания. Также на третьей стадии клинических испытаний находятся фитусиран (NCT05662319), тепасиран (NCT03510897) и тиванисиран (NCT05310422) [32].

Проблемы использования siРНК в таргетной терапии

Несмотря на перспективность терапии, основанной на РНК-интерференции, наличие препаратов, одобренных для клинического применения, и нескольких перспективных клинических испытаний, технология РНК-интерференции не лишена и фундаментальных недостатков. Значительными проблемами при клиническом применении интерферирующих РНК являются деградация свободных нуклеиновых кислот в биологических жидкостях под действием нуклеаз, быстрый почечный клиренс, взаимодействие с внеклеточными белками и низкая эффективность клеточной интернализации [33]. Помимо биофармацевтических свойств, физико-химические свойства этих молекул (гидрофильность, отрицательный заряд и нестабильность) также существенно затрудняют доставку siРНК в клетки и снижают их биологическую активность [34]. Сами

нуклеиновые кислоты не являются ткане- или клеточно-специфичными и плохо проникают через различные биологические барьеры, что затрудняет создание препаратов на их основе с пероральным, интраназальным и трансдермальным введением [33]. Кроме того, отмечены нецелевые эффекты применения РНК-интерференции [35]. Например, введение shРНК, нацеленной на мРНК гена *HCN1*, в разные области мозга мышей вызывало опосредованную ими цитотоксическую активность, в том числе дегенерацию клеток гиппокампа при доставке даже контрольной shРНК, нацеленной на мРНК люциферазы, ген которой отсутствует в геноме мышей [36]. Такие нецелевые эффекты РНК-интерференции могут быть обусловлены как связыванием затравочных участков siРНК (seed region) с 3'-нетранслируемыми областями нецелевых мРНК, что приводит к их расщеплению комплексом DICER, так и тем, что доставка в клетку дополнительной экзогенной РНК приводит к конкуренции с эндогенной РНК на всех стадиях интерференции, например, за связывание с комплексами DICER и RISC в цитоплазме. Также синтетическая РНК может ошибочно распознаваться как вирусная РНК эндосомальными и внутриклеточными рецепторами клеток врожденной иммунной системы (например, Toll-подобными рецепторами (TLR-3, TLR-8 и TLR-9), рецепторами PKR и RIG-I), активируя воспалительный противовирусный иммунный ответ. Нецелевые эффекты РНК-интерференции можно уменьшить с помощью химической модификации нуклеотидов РНК (например, 2'-О-Ме, 2'-О-метоксиэтил, 2'-F, фосфотиоат и др.). Хотя полностью немодифицированные или «слегка» модифицированные siРНК способны опосредовать подавление генов *in vivo*, обширные модификации могут улучшить химическую стабильность и эффективность доставки siРНК, уменьшить токсичность, обусловленную нецелевыми воздействиями, снизить активацию врожденного иммунного ответа [37, 38]. Также нивелировать нецелевые эффекты можно с помощью тщательного подбора нуклеотидной последовательности siRNA с использованием алгоритмов и программ для поиска siРНК *in silico* [39, 40].

Системы доставки интерферирующих РНК

В течение последних 20 лет активно разрабатываются системы доставки siРНК, которые не только предотвращают деградацию РНК эндогенными нуклеазами и обеспечивают преодоление биологических барьеров, но и позволяют регулировать скорость выхода siРНК из эндосом. Выход из эндосом является критически важным этапом действия siРНК, лимитирующим как скорость РНК-

интерференции, так и ее эффективность, поскольку длительное пребывание в эндосомах приводит к разрушению РНК [40, 41].

Доставка siРНК может осуществляться с помощью липидных, неорганических (Si , Au , $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, Fe_xO_y) и полимерных наночастиц (хитозан, циклодекстрины, полиэтиленгликоль, поли-L-лизин), дендримеров (полипропиленгликоль, полиаминоамины), углеродных наноструктур (углеродных нанотрубок, квантовых точек, наноалмазов), пептидных носителей и конъюгатов (антитела, пептиды, NAcGal, холестерин) [42–44].

Липидные наночастицы – это структуры, состоящие преимущественно из фосфолипидов. Наночастицы могут быть созданы искусственно (липосомы) или получены из биологических жидкостей (внеклеточные везикулы, EV). Эти системы доставки препаратов в клетки биосовместимы, биоразлагаемы и хорошо изучены [45]. Внеклеточные везикулы могут быть также получены искусственно – путем химической обработки клеток соединениями, дестабилизирующими актин (цитохалазины, латрункулины и т.д.), или другими агентами, вызывающими необратимый химически индуцированный блеббинг плазматической мембраны (параформальдегид, N-этилmaleимид и т.д.) [46, 47].

Наибольший интерес представляют липидные наночастицы с поверхностными модификациями, позволяющими увеличивать их стабильность или таргетность их доставки, например, коммерчески доступные, ионизированные, амфифильные липидные наночастицы для доставки siРНК DLin-DMA, DLin-MC3-DMA и L319 [48]. Поверхность наночастиц можно функционализировать различными лигандами: аполипопротеинами, трансферринами, фолатами, интегринами и др. Показано, что модификация поверхности липосом, нагруженных siРНК, полиэтиленгликолем обеспечивает более длительную системную циркуляцию липидных частиц [33]. Дополнительная функционализация поверхности наночастиц пептидным аптамером, специфичным к фибронектину, экспрессия которого на клетках глиом значительно повышена, обеспечивает таргетную доставку липосом к опухолевым клеткам [49], торможение роста опухоли и увеличение выживаемости животных-опухоленосителей. В другом исследовании липосомные частицы функционализировали лигандом, нацеленным на LRP-1 (белок 1 семейства рецепторов липопротеинов низкой плотности). LRP-1 экспрессируется эндотелиальными клетками ГЭБ и клетками глиобластомы. Показано, что такие наночастицы, нагруженные siРНК-MDK, уменьшали резистентность опухолевых клеток к TMZ и тормозили рост опухоли в ортотопических

моделях глиобластомы мышей [50]. Для функционализации липидных частиц использовали лиганды, специфичные к интегринам $\alpha\upsilon\beta 3$ и $\alpha\upsilon\beta 5$, для доставки siРНК в опухолевые клетки, или к $\alpha\upsilon\beta 6$ для доставки в эпителиальные клетки легких при COVID-19 [51, 52].

Эффективная доставка siРНК возможна лишь при преодолении биологических барьеров, препятствующих проникновению положительно заряженных частиц [53]. Стратегии преодоления этой так называемой «дилеммы поликатиона» в основном направлены на разработку наночастиц с обратимым зарядом. Такие ионизируемые липидные наночастицы имеют умеренно отрицательный или нейтральный поверхностный заряд, что увеличивает их стабильность в биологических жидкостях организма. Однако при сдвиге рН или окислительно-восстановительного потенциала, или под действием эндогенных ферментов и экзогенных факторов такие наночастицы меняют поверхностный заряд на положительный и эффективно поглощаются целевыми клетками [50, 53]. Так, для прохождения через ГЭБ липосомы могут быть защищены катехол-полиэтиленгликолевыми полимерами, что предотвращает преждевременное высвобождение их содержимого в цитоплазму нецелевых клеток (эндотелиоцитов, перитицитов и т.д.) [50]. В опухоли при повышенной концентрации активных форм кислорода защита снимается, и такие наночастицы проникают в клетки глиобластомы за счет нацеливающего лиганда.

В качестве альтернативного подхода для увеличения таргетности липидных наночастиц, нагруженных siРНК, предложены гибридные структуры, состоящие из липосом и внеклеточных везикул (EV). Внеклеточные везикулы являются природными переносчиками РНК, которые обладают такими преимуществами перед липосомами, как низкая токсичность и иммуногенность [54]. На поверхности таких гибридных структур могут быть экспонированы поверхностные маркеры EV, тогда наночастицы «наследуют» их свойства. Например, прогениторные клетки сердца (CPC) продуцируют различные регуляторные ростовые факторы и цитокины. Таким образом EV CPC активируют миграцию эндотелиальных клеток и ангиогенез *in vivo*, что может быть использовано в дальнейшем при разработке клеточных технологий для лечения постинфарктных состояний. Гибридные липосомные частицы, полученные с использованием EV CPC, также способны активировать миграцию эндотелиоцитов [55]. Поверхность EV можно модифицировать молекулами, нацеливающими их на клетки-мишени, или нагрузить их биологически активными молеку-

лами (химиопрепараты, факторы роста, микроРНК, siРНК) [56]. Так, был показан терапевтический эффект EV-siBRAF^{V600E} на мышинных моделях колоректального рака с мутацией V600E в гене *BRAF* [57]. Стоит отметить, что при производстве, выделении и характеристике внеклеточных везикул для увеличения воспроизводимости и минимизации побочных эффектов следует строго следовать «Минимальным правилам для изучения EV», разработанным «Международным обществом внеклеточных везикул» [58].

Таким образом, активно продолжается разработка липидных систем для оптимальной внутриклеточной доставки лекарственных средств. Одним из успешных результатов таких исследований стало разрешение на клиническое применение препарата патисиран (ONPATTRO, компании Alnylam), представляющего собой липосомные наночастицы, модифицированные полиэтиленгликолем и нагруженные siРНК, нацеленными на свертывающий фактор VII (проконвертин) [41].

Экспонирование ткане- или органоспецифичных молекул на поверхности наночастиц, нагруженных siРНК, используется и в случае наночастиц не липидной природы. Например, показано, что кальций-фосфатные наночастицы, на поверхности которых расположены аполипопротеины Е3, проникают через ГЭБ и обеспечивают эффективную доставку siРНК, ингибируя рост ксенотрансплантатов опухолей [59]. Среди полимерных наночастиц стоит отдельно отметить конъюгаты siРНК с N-ацетилгалактозамином (NAcGal) – лигандом, который связывается с рецептором асиалогликопротеинов, специфически экспрессируемым на поверхности гепатоцитов. Взаимодействие наночастиц такого типа с гепатоцитами приводит к быстрому эндоцитозу и снижению уровня целевых мРНК в гепатоцитах [60, 61]. Пять из шести препаратов на основе siРНК, одобренных для клинического применения (табл. 2), являются конъюгатами siРНК с NAcGal, однако такие конъюгаты обладают меньшей стабильностью по сравнению с липосомами и более сложны в производстве [62, 63]. Помимо NAcGal в качестве конъюгата с siРНК могут использоваться такие соединения, как холестерин [64], 2'-О-гексадецил (C16) [65], аптамеры [66], антитела [67] и пептиды [68].

Одной из активно развивающихся технологий доставки siРНК в клетки является доставка с помощью проникающих пептидов (CPP, Cell penetrating peptides). Как правило, CPP – это короткие положительно заряженные пептиды, способные проникать в клетки как путем эндоцитоза, так и прямо проходя через мембраны. Показано, что CPP способны

образовывать нековалентные комплексы или ковалентные конъюгаты с биологически активными нуклеиновыми кислотами (в том числе siРНК) и обеспечивать трансфекцию различных клеток [69, 70]. Например, фрагмент каппа-казеина человека, RL2, способен доставлять в клетки плазмидную ДНК, малую ядрышковую РНК и siРНК. При этом наибольшую эффективность трансфекции клеток обеспечивали комплексы RL2-siРНК; показано эффективное подавление экспрессии гена-мишени *EGFP* [71]. CPP, несмотря на все их преимущества, обладают и недостатками, присущими белковым препаратам, такими как короткий период полувыведения, сложность оптимизации условий образования монодисперсной суспензии таких частиц, а также высокая стоимость их получения. Поэтому CPP используют в составе гибридных частиц, например с PEG, или в качестве антигена, который экспонируют на поверхности липидных наночастиц, нагруженных siРНК [72, 73].

Таким образом, при разработке лекарственных средств на основе siРНК необходимо, в первую очередь, увеличить стабильность молекулы во внутренней среде организма. Это можно сделать как с помощью модификации структуры siРНК, так и с помощью конъюгирования siРНК с другими соединениями. Для дальнейшей оптимизации возможна инкапсуляция siРНК в наночастицы, такие как катионные липосомы или углеродные наноструктуры с включением в их состав таргетного лиганда. Все это защищает siРНК от агрессивной биологической среды, увеличивает тропность наночастиц к мишени и, соответственно, эффективность РНК-интерференции в отношении конкретного гена-мишени.

РНК-интерференция как перспективный подход к терапии глиобластомы

Эффективность применения технологии РНК-интерференции для ингибирования сигнальных путей, обеспечивающих инвазию, ангиогенез, пролиферацию клеток глиобластомы, а также их резистентность к химио- и радиотерапии, уже показана в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Так, обработка клеток Т98G глиобластомы человека siРНК, нацеленными на гены *Akt3* и *PI3K*, в комбинации с темозоломидом (TMZ) приводила к остановке клеточного цикла в фазе S и G2/M, индукции апоптоза и некроза опухолевых клеток [74]. Сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR регулирует процессы апоптоза, пролиферации, инвазии, метаболизма, ЭМП и репарации ДНК в клетках глиобластомы (рис. 1) [75]. Путь PI3K/Akt/mTOR активируется при взаимодействии эпидермального фактора роста (EGF), фактора роста тромбоцитов (PDGF) и фактора роста эндотелия

сосудов (VEGF) с их тирозинкиназными рецепторами. Показано, что данный каскад связан с развитием лекарственной устойчивости, а ингибирование этого каскада с помощью РНК-интерференции приводило к увеличению чувствительности клеток глиобластомы U251 MG человека к бортезомибу [76].

Белок CD133 считается маркером стволовых опухолевых клеток (СОК), в том числе и стволовых клеток глиобластомы [77]. Участие CD133 в онкогенезе делает его важной терапевтической мишенью для элиминации СОК, в значительной степени обеспечивающих рецидивирование опухоли, а также для ингибирования процессов инвазии, миграции и ЭМП. Показано, что действие CD133-siРНК снижало скорость миграции клеток U87 MG. Это может быть связано с модуляцией сигнального пути PI3K/Akt/mTOR (рис. 1), в частности, РНК-интерференция гена *CD133* приводила к снижению экспрессии генов *RAF1*, *MAP2K1*, *MAPK3*, *PIK3CA*, *AKT3* и *mTOR* [78].

В качестве еще одного примера ингибирования сигнальных путей можно привести подавление экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и эпидермального фактора роста второго типа (HER2). Эти рецепторы опосредуют активацию сигнального пути MAPK/ERK, регулирующего процессы пролиферации и миграции опухолевых клеток (рис. 1). Так, киназа ERK активирует такие транскрипционные факторы, как с-Мус, которые, в свою очередь, повышают экспрессию генов – регуляторов клеточного цикла. К генам-мишеням с-Мус относятся циклин-зависимые киназы, циклины и фактор транскрипции E2F [79]. Показано, что HER2-siРНК снижала скорость миграции и пролиферации клеток LN-229 и U251 MG на ~50% [80]. Нокдаун *EGFR* снижал скорость пролиферации клеток обеих линий на ~40%. Экспрессия гена *IGFBP3*, относящегося к упомянутой группе MAG (табл. 1), также модулируется сигнальным путем MAPK/ERK и положительно коррелирует со степенью злокачественности опухоли [24, 81]. В экспериментах *in vivo* на ортотопической мышинной модели глиомы U87 MG/Luc установлено торможение роста опухолей двумя siРНК (siBP3-1 и siBP3-2). Перспективными мишенями для siРНК считаются гены *STAT3*, кофилина-1, галектина-1 и *ELTD1*, активируемые также сигнальным путем MAPK/ERK [82, 83].

Одной из перспективных мишеней для терапии опухолей считают ген *TMEM97*, кодирующий трансмембранный белок TMEM97 (сигма-2-рецептор ($\sigma 2R$)) [84], который взаимодействует с тирозинкиназным рецептором EGF (рис. 1). Подавление

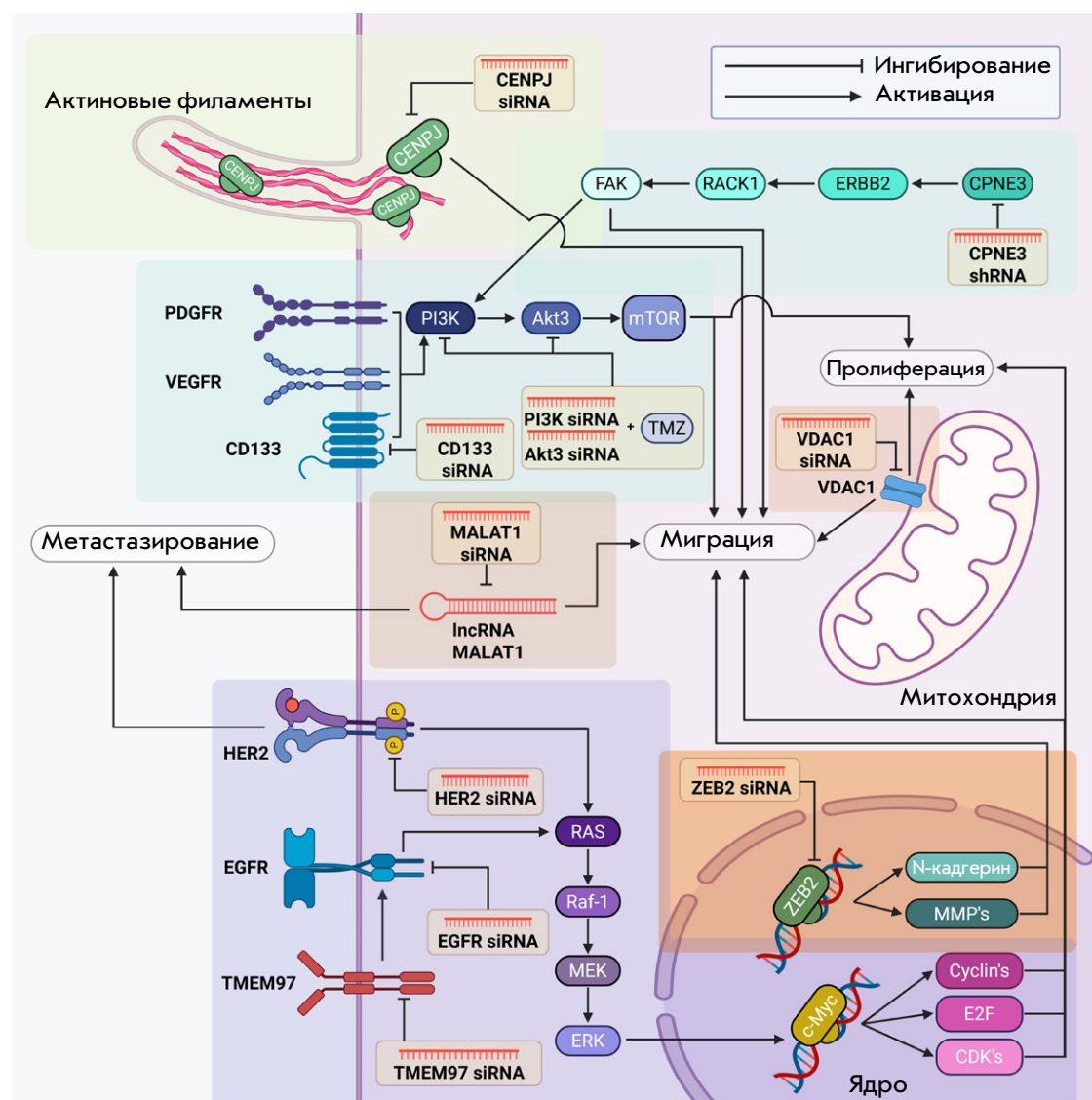


Рис. 1. Применение РНК-интерференции для регуляции экспрессии генов, продукты которых участвуют в пролиферации и миграции клеток глиобластомы. siRNA – короткие интерферирующие РНК; shRNA – короткие шпилечные РНК

экспрессии гена *TMEM97* с помощью РНК-интерференции в клетках U87 MG и U373 MG приводило к снижению пролиферации, миграции и инвазии клеток, а также к остановке клеточного цикла в фазе G1/S [85]. Кроме того, при РНК-интерференции гена *TMEM97* происходила модуляция ЭМП – снижался уровень β -катенина и Twist, повышался уровень Е-кадгерина.

Потенциал-зависимый анионный канал 1 (VDAC1) – это белок, участвующий в неселективном транспорте анионов и катионов через внешнюю мембрану митохондрий, а также экспортирующий АТФ в цитоплазму клетки (рис. 1). Известно, что повышенная экспрессия гена *VDAC1* играет важную роль в перепрограммировании метаболических и энергетических процессов опухолевых клеток [86]. Показано, что ингибирование экспрессии *VDAC1*

приводит к снижению скорости миграции и инвазии клеток глиобластомы U87 MG человека *in vitro*, а также к замедлению роста опухоли U87 MG в мышинной модели [87, 88]. Полагают, что это связано с диссипацией мембранного потенциала митохондрий опухолевых клеток, что приводит к снижению внутриклеточной концентрации АТФ и, как следствие, к нарушению клеточного метаболизма.

Кроме белоккодирующих генов, мишенью ген-направленной терапии на основе РНК-интерференции могут быть и длинные некодирующие РНК, например, *MALAT1* (рис. 1), высокий уровень которой ассоциирован с плохим прогнозом у пациентов с глиобластомой [89]. Показано, что уровень *MALAT1* повышен в клетках U251 MG и U87 MG глиобластомы человека, резистентных к TMZ [90]. После того как клетки трансфицировали

MALAT1-siРНК, наблюдалось снижение экспрессии генов, опосредующих лекарственную устойчивость, таких как *MDR1*, *MRP5* и *LRP1*, а также снижение экспрессии гена *ZEB1*, участвующего в ЭМП опухолевых клеток. Прогрессирование опухоли сопровождается ЭМП, при котором происходит разрушение внеклеточного матрикса и снижение адгезии опухолевых клеток, что способствует усилению их миграции и инвазии. Таким образом, блокирование этих клеточных процессов с помощью РНК-интерференции может существенно снизить метастатический потенциал опухоли. В ЭМП клеток глиобластомы человека немаловажную роль играет копин-3, CPNE3, который относится к классу Ca^{2+} -зависимых фосфолипидсвязывающих белков CPNE (рис. 1). CPNE3 индуцирует ЭМП путем активации сигнального пути FAK, способствуя инвазии и миграции клеток опухоли. Подавление экспрессии гена *CPNE3* с помощью *CPNE3*-shРНК в клетках U87 MG и U251 MG нарушало миграционные, инвазивные и пролиферативные способности клеток глиобластомы, что может быть связано с инактивацией сигнального пути FAK и, как следствие, сигнального пути PI3K/Akt/mTOR [91, 92]. Белок ZEB2 является транскрипционным фактором, который играет важную роль в развитии центральной нервной системы на протяжении всего эмбрионального периода. При этом ZEB2 участвует и в ЭМП опухолевых клеток, а повышение экспрессии гена *ZEB2* наблюдается при многих видах опухолей, включая глиобластому [63]. Анализ миграционной способности клеток глиомы U87 MG и U373 MG выявил значительное снижение скорости миграции клеток, трансфицированных ZEB2-siRNA, по сравнению с контрольными клетками [93]. Известно, что сверхэкспрессия *ZEB2* приводит к повышению уровня N-кадгерина и ряда матриксных металлопротеиназ (рис. 1), что, в свою очередь, способствует инвазии/миграции опухолевых клеток [93–95]. В процесс ЭМП вовлечен также центромерный белок J (CENPJ), который контролирует деление нейральных предшественников и миграцию нейронов [96]. Показано, что экспрессия гена *CENPJ* повышена в клетках линий глиобластомы человека по сравнению со здоровой тканью головного мозга, при этом у пациентов с глиомой это коррелирует с плохим прогнозом заболевания. Обработка клеток персонализированных культур глиобластомы (GBM02 и GBM95) *CENPJ*-siРНК приводила к снижению

скорости их миграции. Предполагается, что нокдаун *CENPJ* способствует изменению морфологии клеток глиобластомы из-за стабилизации микротрубочек и деполимеризации актиновых микрофиламентов, тем самым клетки становятся менее склонными к эпителиально-мезенхимальному переходу (рис. 1).

В настоящее время проходит первая фаза клинических испытаний одного препарата на основе siРНК, предназначенного для лечения глиобластомы – NU-0129 (Clinical trials: NCT03020017). Препарат представляет собой комплекс наночастиц золота и siРНК, мишенью которой является мРНК гена *Bcl2L12*. Этот ген кодирует антиапоптотический белок Bcl2L12, уровень которого повышен в клетках глиобластомы человека, что делает их устойчивыми к апоптозу. Анализ накопления золотых наночастиц в опухолях пациентов показал, что NU-0129 проникает через гематоэнцефалический барьер и накапливается в опухолевой ткани, где снижает содержание белка Bcl2L12 [97]. Таким образом, создание таргетных нетоксичных наночастиц с описанными выше siРНК и дальнейшее исследование их эффективности в отношении глиобластом безусловно перспективно, а клинические испытания разработанных лекарственных препаратов расширят возможности терапии нейроонкологических заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РНК-интерференция является перспективным терапевтическим подходом к лечению глиобластомы. Имеющиеся в настоящее время перспективные системы доставки интерферирующих РНК закладывают фундамент для создания таргетных агентов, блокирующих пролиферацию, инвазию, миграцию и эпителиально-мезенхимальный переход опухолевых клеток. Уже описанные сигнатуры генов MAG, а также генов сигнальных путей FAK, PI3K/Akt/mTOR, MAPK/ERK будут способствовать поиску siРНК, перспективных для разработки эффективных таргетных терапевтических средств против глиобластомы. При разработке препаратов на основе siРНК наши усилия должны быть направлены на улучшение эффективности их проникновения, увеличение стабильности и специфичности действия к выбранной мишени. ●

*Исследование поддержано в рамках
государственного задания ИХБФМ СО РАН
(№ 125012900932-4).*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schaff L.R., Mellinghoff I.K. // JAMA. 2023. V. 329. № 7. P. 574.
2. Wu W., Klockow J.L., Zhang M., Lafortune F., Chang E., Jin L., Wu Y., Daldrop-Link H.E. // Pharmacol. Res. 2021. V. 171.

P. 105780.

3. Kang X., Chen F., Yang S.-B., Wang Y.-L., Qian Z.-H., Li Y., Lin H., Li P., Peng Y.-C., Wang X.-M., et al. // World J. Clin. Cases. 2022. V. 10. № 17. P. 5595–5605.

4. Iuchi T, Inoue A, Hirose Y, Morioka M, Horiguchi K, Natsume A, Arakawa Y, Iwasaki K, Fujiki M, Kumabe T, et al. // *Neuro-Oncology Adv.* 2022. V. 4. № 1. vdab189. doi: 10.1093/nojnl/vdab189.
5. AbdEl-haq M, Kumar A, Ait Mohand F, Kravchenko-Balasha N, Rottenberg Y, Domb A.J. // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 14. P. 11722.
6. Rodríguez-Camacho A, Flores-Vázquez J.G., Moscardini-Martelli J, Torres-Ríos J.A., Olmos-Guzmán A., Ortiz-Arce C.S., Cid-Sánchez D.R., Pérez S.R., Macías-González M.D.S., Hernández-Sánchez L.C., et al. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 13. P. 7207.
7. Tan A.C., Ashley D.M., López G.Y., Malinzak M., Friedman H.S., Khasraw M. // *CA. Cancer J. Clin.* 2020. V. 70. № 4. P. 299–312.
8. Weenink B, French P.J., Sillevius Smitt P.A.E., Debets R., Geurts M. // *Cancers (Basel)*. 2020. V. 12. № 3. P. 751.
9. Крахмаль Н.В., Завьялова М.В., Денисов Е.В., Вторушин С.В., Перельмутер В.М. // *Acta Naturae*. 2015. Т. 2. № 25. С. 18–31.
10. Lah T.T., Novak M., Breznik B. // *Semin. Cancer Biol.* 2020. V. 60. P. 262–273.
11. Geribaldi-Doldán N, Fernández-Ponce C., Quiroz R.N., Sánchez-Gomar I, Escorcia L.G., Velásquez E.P., Quiroz E.N. // *Front. Oncol.* 2021. V. 10. P. 603495. doi: 10.3389/fonc.2020.603495.
12. Saavedra-López E, Roig-Martínez M, Cribaro G.P., Casanova P.V., Gallego J.M., Pérez-Vallés A., Barcia C. // *Brain Commun.* 2020. V. 2. № 1. fcz043. doi: 10.3389/fonc.2020.603495.
13. Venkatesh H.S., Morishita W., Geraghty A.C., Silverbush D., Gillespie S.M., Arzt M., Tam L.T., Espenel C., Ponnuswami A., Ni L., et al. // *Nature*. 2019. V. 573. № 7775. P. 539–545.
14. Li X., Meng Y. // *BMC Cancer*. 2020. V. 20. № 1. P. 1114.
15. Ren X., Chang C., Qi T., Yang P., Wang Y., Zhou X., Guan F., Li X. // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 17. P. 13413.
16. Albakova Z., Siam M.K.S., Sacitharan P.K., Ziganshin R.H., Ryazantsev D.Y., Sapozhnikov A.M. // *Transl. Oncol.* 2021. V. 14. № 2. P. 100995.
17. Pellot Ortiz K.I., Rechberger J.S., Nonnenbroich L.F., Daniels D.J., Sarkaria J.N. // *Biomedicines*. 2023. V. 11. № 7. P. 1879.
18. Zhang P, Meng X, Liu L, Li S, Li Y, Ali S, Li S, Xiong J, Liu X, Li S, et al. // *Front. Oncol.* 2021. V. 11. P. 633357. doi: 10.3389/fonc.2021.633357
19. Talukdar S, Pradhan A.K., Bhoopathi P, Shen X.N., August L.A., Windle J.J., Sarkar D, Furnari F.B., Cavenee W.K., Das S.K., et al. // *Autophagy*. 2018. V. 14. № 10. P. 1845–1846.
20. Wang J, Zuo J, Wahafu A, Wang M. de, Li R. chun, Xie W. fu. // *CNS Neurosci. Ther.* 2020. V. 26. № 3. P. 297–308.
21. Feng X, Zhu F, Dai L, Liu X, Shao L, Hao L, Cang S, Cheng J. // *J. Neurooncol.* 2023. V. 163. № 2. P. 313–325.
22. Büschiges R., Weber R.G., Actor B., Lichter P., Collins V.P., Reifenberger G. // *Brain Pathol.* 1999. V. 9. № 3. P. 435–442.
23. Giordano F, D'Amico M, Montalto F.L., Malivindi R., Chimento A, Conforti F.L., Pezzi V, Panno M.L., Andò S, De Amicis F. // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 12. P. 10094.
24. Chen C.-H., Chen P.-Y., Lin Y.-Y., Feng L.-Y., Chen S.-H., Chen C.-Y., Huang Y.-C., Huang C.-Y., Jung S.-M., Chen L.Y., et al. // *J. Neurosurg.* 2020. V. 132. № 1. P. 168–179.
25. Yamashita D, Kondo T, Ohue S, Takahashi H, Ishikawa M, Matoba R, Suehiro S, Kohno S, Harada H, Tanaka J, et al. // *Cancer Res.* 2015. V. 75. № 6. P. 1123–1133.
26. Siebzehnruhl F.A., Silver D.J., Tugertimur B., Deleyrolle L.P., Siebzehnruhl D., Sarkisian M.R., Devers K.G., Yachnis A.T., Kupper M.D., Neal D., et al. // *EMBO Mol. Med.* 2013. V. 5. № 8. P. 1196–1212.
27. Liu L., Luo Q., Xu Q., Xiong Y., Deng H. // *FEBS Open Bio.* 2022. V. 12. № 1. P. 211–220.
28. Cao M., Cai J., Yuan Y., Shi Y., Wu H., Liu Q., Yao Y., Chen L., Dang W., Zhang X., et al. // *Cancer Biol. Med.* 2019. V. 16. № 3. P. 595–605.
29. Jadhav V., Vaishnav A., Fitzgerald K., Maier M.A. // *Nat. Biotechnol.* 2024. V. 42. № 3. P. 394–405.
30. Le C.T., Le T.N.Y., Nguyen T.A. // *Meth. Enzymol.* 2023. V. 692. P. 231–247.
31. Goel K., Ploski J.E. // *Front. Mol. Neurosci.* 2022. V. 15. P. 914430. doi: 10.3389/fnmol.2022.914430.
32. Sehgal I, Eells K, Hudson I. // *Pharmacy*. 2024. V. 12. № 2. P. 58.
33. Shetty K., Yasaswi S., Dutt S., Yadav K.S. // *3 Biotech.* 2022. V. 12. № 11. P. 301. doi: 10.1007/s13205-022-03365-2.
34. Singh P., Singh A., Shah S., Vataliya J., Mittal A., Chitkara D. // *Mol. Pharm.* 2020. V. 17. № 11. P. 4040–4066.
35. Kobayashi Y., Tian S., Ui-Tei K. // *Genes (Basel)*. 2022. V. 13. № 2. P. 319.
36. Günther A., Luczak V., Abel T., Baumann A. // *J. Exp. Biol.* 2017. V. 220. № 8. P. 1400–1404. doi: 10.1242/jeb.154583.
37. Friedrich M., Aigner A. // *BioDrugs*. 2022. V. 36. № 5. P. 549–571.
38. Chernikov I.V., Ponomareva U.A., Chernolovskaya E.L. // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 2. P. 956.
39. Lück S., Kreszies T., Strickert M., Schweizer P., Kuhlmann M., Douchkov D. // *Front. Plant Sci.* 2019. V. 10. P. 1023. doi: 10.3389/fpls.2019.01023.
40. Gilleron J., Querbes W., Zeigerer A., Borodovsky A., Marsico G., Schubert U., Manygoats K., Seifert S., Andree C., Stöter M., et al. // *Nat. Biotechnol.* 2013. V. 31. № 7. P. 638–646.
41. Urits I., Swanson D., Swett M.C., Patel A., Berardino K., Amgalan A., Berger A.A., Kassem H., Kaye A., Viswanath O. // *Neurol. Ther.* 2020. V. 9. № 2. P. 301–315. doi: 10.1007/s40120-020-00208-1.
42. Yazdani S., Mozaffarian M., Pazuki G., Hadidi N., Villate-Beitia I., Zárate J., Puras G., Pedraz J.L. // *Pharmaceutics*. 2024. V. 16. № 2. P. 288.
43. Yang C., Lin Z., Zhang X., Xu Z., Xu G., Wang Y., Tsai T., Cheng P., Law W., Yong K., et al. // *Macromol. Biosci.* 2024. V. 24. № 4. doi: 10.1002/mabi.202300362.
44. Ротов А.Ю., Романов И.С., Тараканчикова Я.В., Астахова Л.А. // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2021. Т. 107. № 11. С. 1323–1343.
45. Roostaee M., Derakhshani A., Mirhosseini H., Banaee Mofakham E., Fathi-Karkan S., Mirinejad S., Sargazi S., Barani M. // *Nanoscale*. 2023. V. 16. № 6. P. 2713–2746.
46. Oshchepkova A., Chernikov I., Miroshnichenko S., Patutina O., Markov O., Savin I., Staroseletz Y., Meschaninova M., Puchkov P., Zhukov S., et al. // *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2024. V. 12. № October. P. 1–18.
47. Thone M.N., Kwon Y.J. // *Methods*. 2020. V. 177. P. 135–145.
48. Hu B., Zhong L., Weng Y., Peng L., Huang Y., Zhao Y., Liang X.-J. // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020. V. 5. № 1. P. 101.
49. Saw P.E., Zhang A., Nie Y., Zhang L., Xu Y., Xu X. // *Front. Pharmacol.* 2018. V. 9. P. 1194. doi: 10.3389/fphar.2018.01194.
50. Zhao Y., Qin J., Yu D., Liu Y., Song D., Tian K., Chen H., Ye Q., Wang X., Xu T., et al. // *Nat. Nanotechnol.* 2024. V. 19. № 12. P. 1869–1879.

51. Bugatti K. // *ChemBioChem*. 2021. V. 22. № 15. P. 2516–2520.
52. Meecham A., Cutmore L.C., Protopapa P., Rigby L.G., Marshall J.F. // *Front. Cell Dev. Biol.* 2022. V. 10. doi: 10.3389/fcell.2022.920303.
53. Veider F., Sanchez Armengol E., Bernkop-Schnürch A. // *Small*. 2024. V. 20. № 3. doi: 10.1002/sml.202304713.
54. Herrmann I.K., Wood M.J.A., Fuhrmann G. // *Nat. Nanotechnol.* 2021. V. 16. № 7. P. 748–759.
55. Evers M.J.W., van de Wakker S.I., de Groot E.M., de Jong O.G., Gitz-François J.J.J., Seinen C.S., Sluijter J.P.G., Schiffelers R.M., Vader P. // *Adv. Healthc. Mater.* 2022. V. 11. № 5. doi: 10.1002/adhm.202101202.
56. Velikonivtsev F.S., Golovkin A.S. // *Russ. J. Cardiol.* 2020. V. 25. № 10. P. 4081.
57. Wang D., Wang L., Zhang W., Xu K., Chen L., Guo Z., Wu K., Huang D., Zhao Y., Yao M., et al. // *J. Nanobiotechnology*. 2025. V. 23. № 1. P. 129.
58. Welsh J.A., Goberdhan D.C.I., O'Driscoll L., Buzas E.I., Blenkiron C., Bussolati B., Cai H., Di Vizio D., Driedonks T.A.P., Erdbrügger U., et al. // *J. Extracell. Vesicles*. 2024. V. 13. № 2. doi: 10.1002/jev.2.12404.
59. Huang J.L., Jiang G., Song Q.X., Gu X., Hu M., Wang X.L., Song H.H., Chen L.P., Lin Y.Y., Jiang D., et al. // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. P. 15144. doi: 10.1038/ncomms15144.
60. Zhang M.M., Bahal R., Rasmussen T.P., Manautou J.E., Zhong X. bo. // *Biochem. Pharmacol.* 2021. V. 189. P. 114432. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114432.
61. Syed Y.Y. // *Drugs*. 2023. V. 83. № 18. P. 1729–1733. doi: 10.1007/s40265-023-01976-4.
62. Adams D., Tournev I.L., Taylor M.S., Coelho T., Planté-Bordeneuve V., Berk J.L., González-Duarte A., Gillmore J.D., Low S.-C., Sekijima Y., et al. // *Amyloid*. 2023. V. 30. № 1. P. 18–26.
63. Zhang L., Liang Y., Liang G., Tian Z., Zhang Y., Liu Z., Ji X. // *Front. Pharmacol.* 2022. V. 13. P. 1090237. doi: 10.3389/fphar.2022.1090237.
64. Chernikov I.V., Bachkova I.K., Sen'kova A.V., Meschaninova M.I., Savin I.A., Vlassov V.V., Zenkova M.A., Chernolovskaya E.L. // *Cells*. 2024. V. 13. № 9. P. 767.
65. Brown K.M., Nair J.K., Janas M.M., Anglero-Rodriguez Y.I., Dang L.T.H., Peng H., Theile C.S., Castellanos-Rizaldos E., Brown C., Foster D., et al. // *Nat. Biotechnol.* 2022. V. 40. № 10. P. 1500–1508.
66. Wang S., Zhao Y., Yao F., Wei P., Ma L., Zhang S. // *Biomed. Pharmacother.* 2024. V. 174. P. 116437.
67. Rady T., Erb S., Deddouche-Grass S., Morales R., Chaubet G., Cianféroni S., Basse N., Wagner A. // *iScience*. 2024. V. 27. № 3. P. 109068.
68. Smidt J.M., Lykke L., Stidsen C.E., Pristovšek N., Gothelf K.V. // *Nucl. Acids Res.* 2024. V. 52. № 1. P. 49–58.
69. Kiisholts K., Kurrikoff K., Arukuusk P., Porosk L., Peters M., Salumets A., Langel Ü. // *Pharmaceutics*. 2021. V. 13. № 10. P. 1618.
70. Nai J., Zhang J., Li J., Li H., Yang Y., Yang M., Wang Y., Gong W., Li Z., Li L., et al. // *Mol. Ther. – Nucl. Acids*. 2022. V. 27. P. 349–362.
71. Chinak O., Golubitskaya E., Pyshnaya I., Stepanov G., Zhuravlev E., Richter V., Koval O. // *Front. Pharmacol.* 2019. V. 10. P. 1043. doi: 10.3389/fphar.2019.01043.
72. Boisguérin P., Konate K., Josse E., Vivès E., Deshayes S. // *Biomedicines*. 2021. V. 9. № 5. P. 583.
73. Vysochinskaya Y., Zabrodskaya Y., Dovbysh O., Emelyanov A., Klimenko V., Knyazev N., Terterov I., Egorova M., Bogdanov A., Maslov M., et al. // *Biochimie*. 2024. V. 221. P. 1–12.
74. Paul-Samojedny M., Pudelko A., Kowalczyk M., Fila-Daniłow A., Suchanek-Raif R., Borkowska P., Kowalski J. // *BioDrugs*. 2016. V. 30. № 2. P. 129–144.
75. Peng Y., Wang Y., Zhou C., Mei W., Zeng C. // *Front. Oncol.* 2022. V. 12. P. 819128. doi: 10.3389/fonc.2022.819128.
76. Wang J., Ren D., Sun Y., Xu C., Wang C., Cheng R., Wang L., Jia G., Ren J., Ma J., et al. // *J. Cell. Mol. Med.* 2020. V. 24. № 7. P. 3931–3947.
77. Joyce T., Jagasia S., Tasci E., Camphausen K., Krauze A.V. // *Curr. Oncol.* 2023. V. 30. № 9. P. 8278–8293.
78. Abdoli Shadbad M., Nejadi Orang F., Baradaran B. // *Eur. J. Med. Res.* 2024. V. 29. № 1. P. 154.
79. Bretones G., Delgado M.D., León J. // *Biochim. Biophys. Acta – Gene Regul. Mech.* 2015. V. 1849. № 5. P. 506–516.
80. Wichmann H., Güttler A., Bache M., Taubert H., Rot S., Kessler J., Eckert A.W., Kappler M., Vordermark D. // *Strahlentherapie und Onkol.* 2015. V. 191. № 2. P. 180–191.
81. Zhang X., Wang G., Gong Y., Zhao L., Song P., Zhang H., Zhang Y., Ju H., Wang X., Wang B., et al. // *iScience*. 2023. V. 26. № 5. P. 106639.
82. Ahirwar K., Kumar A., Srivastava N., Saraf S.A., Shukla R. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2024. V. 266. Pt 1. P. 131048.
83. Shahani A., Slika H., Elbeltagy A., Lee A., Peters C., Dotson T., Raj D., Tyler B. // *Cancer Drug Resist.* 2025. V. 8. P. 10.
84. Zeng C., Riad A., Mach R.H. // *Cancers (Basel)*. 2020. V. 12. № 7. P. 1877.
85. Qiu G., Sun W., Zou Y., Cai Z., Wang P., Lin X., Huang J., Jiang L., Ding X., Hu G. // *Tumor Biol.* 2015. V. 36. № 10. P. 8231–8238.
86. Zerbib E., Arif T., Shteinfein-Kuzmine A., Chalifa-Caspi V., Shoshan-Barmatz V. // *Cancers (Basel)*. 2021. V. 13. № 11. P. 2850.
87. Arif T., Vasilkovsky L., Refaely Y., Konson A., Shoshan-Barmatz V. // *Mol. Ther. Nucl. Acids*. 2014. V. 3. № 4. e159. doi: 10.1038/mtna.2014.9.
88. Arif T., Paul A., Krelm Y., Shteinfein-Kuzmine A., Shoshan-Barmatz V. // *Cancers (Basel)*. 2018. V. 10. № 12. P. 499. doi: 10.3390/cancers10120499.
89. Argadal O.G., Mutlu M., Ak Aksoy S., Kocaeli H., Tunca B., Civan M.N., Egeli U., Cecener G., Bekar A., Taskapilioglu M.O., et al. // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2019. V. 20. № 1. P. 63–69. doi: 10.17305/bjbm.2019.4297.
90. Li H., Yuan X., Yan D., Li D., Guan F., Dong Y., Wang H., Liu X., Yang B. // *Cell. Physiol. Biochem*. 2017. V. 42. № 3. P. 1192–1201.
91. Shi D., Lin B., Lai J., Li K., Feng Y. // *J. Mol. Histol.* 2021. V. 52. № 3. P. 589–596.
92. Paul R., Luo M., Mo X., Lu J., Yeo S.K., Guan J.-L. // *Breast Cancer Res.* 2020. V. 22. № 1. P. 59.
93. Safaei S., Fardi M., Hemmat N., Khosravi N., Derakhshani A., Silvestris N., Baradaran B. // *Molecules*. 2021. V. 26. № 4. P. 901.
94. Yi X., Shi S., Li X., Zhao L. // *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. 2015. V. 29. № 18. 1648–1651.
95. Dai Y.H., Lv L., Huo J.R., Chu Y., Tang Y.P., Zhou Y.Q., Zhu H.Y. // *Dig. Dis. Sci.* 2012. V. 57. № 5. P. 1253–1260.
96. de Freitas G.P.A., Geraldo L.H.M., Faria B.M., Alves-Leon S.V., de Souza J.M., Moura-Neto V., Pontes B., Romão L.F., Garcez P.P. // *J. Neurochem.* 2022. V. 162. № 6. P. 501–513.
97. Kumthekar P., Ko C.H., Paunesku T., Dixit K., Sonabend A.M., Bloch O., Tate M., Schwartz M., Zuckerman L., Lezon R., et al. // *Sci. Transl. Med.* 2021. V. 13. № 584. doi: 10.1126/scitranslmed.abb3945.