10.15789/1563-0625-IAA-3227

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РНК-ИНТЕРФЕРЕНЦИИ

Пашков Е. А. [1, 2],

Мурзина А. А. [2],

Семенова И. Б. [2],

Шатохин М. Н. [3],

Свитич О. А. [1, 2],

Зверев В. В. [1, 2]

[1] ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, РФ.

[2] ФГБНУ НИИВС им И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, РФ.

[3] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, РФ.

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IAA-3227

IMMUNOMODULATORY AND ANTITUMOR POTENTIAL OF RNA INTERFERENCE

Pashkov E. A. [a, b],

Murzina A. A. [b],

Semenova I. B. [b],

Shatokhin M. N. [c],

Svitich O. A. [a, b],

Zverev V. V. [a, b]

[a] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia.

[b] Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», Moscow, Russia.

[c] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IAA-3227

Резюме

Цель работы: обобщение существующих результатов в противоопухолевой РНКи-терапии, а также выделение роли миРНК как ремодулятора иммунного ответа при онкологических заболеваниях.

Материалы и методы: литературный обзор включает в себя анализ научных работ из баз данных PubMed, Embase, eLIBRARY, «КиберЛенинка» и Web of Science, CNKI и MEDLINE

Результаты: рак – одна из наиболее актуальных проблем глобального здравоохранения на сегодняшний день. Значимость настоящей проблемы обуславливается иммунной толерантностью опухолей, их лекарственной резистентностью, а также рядом ограничений в использовании традиционных методов лечения. Подходов на основе РНК-интерференции (РНКи), в реализации которых могут быть применены молекулы малых интерферирующих РНК (миРНК), могут предложить перспективную терапевтическую тактику, которая будет сочетать в себе выраженный иммуномодулирующий эффект и целевое подавление экспрессии генов, важных для опухолевого роста. РНКи опосредованное ингибирование регуляторных опухолевых путей (PI3K/AKT, Wnt/β-катенин), позволит нарушить пролиферацию и метастазирование новообразования, параллельно мобилизуя противоопухолевый иммунитет через стимуляцию Toll-подобных рецепторов (TLR7/8), созревание дендритных клеток и инфильтрацию в опухоль цитотоксических Т-лимфоцитов. Ряд проведенных исследований демонстрирует потенциал применения миРНК в терапии опухолевых заболеваний, который заключается в изменении фенотипа опухолеассоциированных макрофагов, снижении продукции противовоспалительных цитокинов, а также в стимуляции блокады иммунных контрольных точек. Исследование подобного подхода на модели *in vivo* в лабораторных условиях приводило к уменьшению объёма меланомы, опухолей молочной железы и гепатоцеллюлярной карциномы до 5 раз, подавлению метастазирования и повышению общей выживаемости.

Выводы: рак остается одной из наиболее значимых проблем современной медицины, характеризующейся высокой смертностью, сложными механизмами иммунной толерантности и частым возникновением резистентности к существующим терапевтическим подходам. Несмотря на прогресс в современной онкоиммунологии, использование ингибиторов контрольных точек и таргетных противоопухолевых средств, эффективность настоящих подходов ограничена иммуносупрессивным окружением опухоли, гетерогенностью злокачественных клеток, побочными эффектами и токсичностью самих лекарственных средств. В контексте этого, РНК-интерференция является многообещающим подходом, который способен решить одновременно несколько ключевых задач онкоиммунологии, таких как подавление экспрессии критических онкогенов; блокировка опухолевых

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IAA-3227

сигнальных путей, ответственных за опухолевую пролиферацию, инвазию, выживаемость; а также запуск каскада реакций иммуномодуляции, что будет приводить к активации врожденного иммунитета. Двойной эффект РНК-интерференции, который заключается в прямом воздействии на опухолевые клетки и иммунной модуляции опухолевой среды – делает РНКи прекрасным инструментом для преодоления опухолевой иммунотолерантности и обеспечения прямого цитотоксического противоопухолевого эффекта.

Ключевые слова: РНК-интерференция, малые интерферирующие РНК, нокаут гена, опухолевое микроокружение, резистентность.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IAA-3227

Abstract

The aim of the work: to summarize the existing results in antitumor RNAi therapy, as well as to highlight the role of siRNA as a remodulator of the immune response in oncological diseases.

Materials and methods: the literature review includes an analysis of scientific papers from the PubMed, Embase, eLIBRARY, CyberLeninka and Web of Science, CNKI and MEDLINE databases

Results: The importance of cancer problem is due to the immune tolerance of tumors, their drug resistance, and a number of limitations in the use of traditional treatment methods. RNA interference (RNAi)-based approaches, which can be implemented using small interfering RNA (siRNA) molecules, can offer promising therapeutic tactics that will combine a immunomodulatory effect and targeted suppression of gene expression important for tumor growth. Inhibition of tumor regulatory pathways will disrupt tumor proliferation and metastasis, while mobilizing antitumor immunity through stimulation of Toll-like receptors, maturation of dendritic cells, and infiltration of cytotoxic T lymphocytes into the tumor. A study of this approach on an in vivo model in laboratory conditions led to a decrease in the volume of melanoma, breast tumors and hepatocellular carcinoma up to 5 times, suppression of metastasis and an increase in overall survival.

Conclusions: Cancer - most significant problems of modern medicine, characterized by high mortality, mechanisms of immune tolerance and frequent emergence of resistance to existing therapeutic approaches. Despite the progress in modern oncoimmunology, the use of checkpoint inhibitors and targeted antitumor agents, the effectiveness of current approaches islimited by the immunosuppressive environment of the tumor, heterogeneity of malignant cells, side effects and toxicity of the drugs themselves. RNAi is a promising approach that can simultaneously solve several key problems of oncoimmunology, such as suppression of the expression of critical oncogenes; blocking tumor signaling pathways; as well as activation of innate immunity. The dual effect of RNAi, which consists of a direct effect on tumor cells and immune modulation of the tumor environment, makes RNAi an excellent tool for overcoming tumor immunotolerance and providing a direct cytotoxic antitumor effect.

Keywords: RNA interference, small interfering RNA, gene knockout, tumor microenvironment, resistance.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IAA-3227

1 **Введение**

На сегодняшний день рак является одной из наиболее значимых проблем для общественного здравоохранения, вызывая наиболее тяжёлые социальные, экономические и клинические последствия. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 году в мире было зарегистрировано более 19,3 миллионов новых случаев рака, что на 5 миллионов больше, чем в 2010 году [1,2]. Высокие показатели смертности при опухолевых заболеваниях во многом обусловлены тем, что под действием различных механизмов новообразования индуцируется опухолевая иммунная толерантность, что в конечном итоге приводит к ускользанию опухоли от иммунного ответа. Этим опосредуется и то, что опухолевые клетки начинают проявлять выраженную пролиферативную активность, склонность к инвазивному росту и метастазированию, а также устойчивость к лекарственным препаратам [3-6]. В число традиционных подходов для терапии злокачественных новообразований входят проведение резекции опухолей, химио- и лучевая терапия. При этом данные подходы также несут за собой ряд ограничений, связанных с высокой токсичностью терапевтических средств, высокую вероятность развития рецидивов и осложнений, которые могут затронуть без исключения любые системы органов человеческого организма [7-11].

Актуальным вопросом, объединяющим область иммунологии и онкологии, является проблема развития иммунной толерантности опухоли и следующим за этим прогрессирования заболевания. В настоящее время существует ряд новых подходов, направленных на терапию онкологических заболеваний. Среди них можно выделить использование онколитических вирусов (протопарвовирусов, вирусов коровьей оспы, реовирусов и вирусов простого герпеса и др.); применение препаратов класса «токсин иммуноконъюгат»; использование персональных противоопухолевых вакцин на основе опухоль-ассоциированных антигенов; разработка противоопухолевых препаратов на основе соединений меди (*CuGP/G* и *PEG-[(64)Cu]CuS NP*) и др. [12-15]. В тот же момент, использование онколитических вирусов может приводить к неудовлетворительному лизису опухоли, а также вызывать риск развития побочных эффектов в виде иных воспалительных реакций и нецелевого заражения неопухолевых клеток [16, 17]. Препараты класса «токсин иммуноконъюгат» обладают выраженной лекарственной токсичностью, а сама их эффективность может снижаться из-за ингибирования экспрессии целевого антигена на мембране опухолевой клетки [18]. Применение вакцин на основе опухоль-ассоциированных антигенов затрудняется тем, что помимо наличия в опухолевых клетках, подобные молекулы имеются и в нормальных тканях, что может приводить к развитию иммунной толерантности после вакцинации [19]. А использование препаратов на основе меди может приводить к Cu^{2+}-зависимому повреждению нормальных клеток из-за свойства меди катализировать образование

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IAA-3227

свободных радикалов внутри клетки, что, в свою очередь, будет приводить к окислительному стрессу и повреждению неопухолевых клеток [15, 20].

Исходя из вышеизложенного, актуальной задачей на сегодняшний день является создание принципиально новых средств противоопухолевой терапии. Решением данной задачи может стать разработка препаратов на основе явления РНК-интерференции [21].

Создание противоопухолевых препаратов на основе РНК-интерференции (РНКи) представляет из себя одно из перспективных направлений в современной онкоиммунологии. Это опосредуется свойством РНКи таргетно подавлять образование белков, необходимых для осуществления опухолевого жизненного цикла, а также одновременной активацией противоопухолевого иммунного ответа.

РНК-интерференция – это процесс посттранскрипционного подавления экспрессии генов под влиянием малых интерферирующих РНК (миРНК, siRNA) [22]. Процесс РНК-интерференции основывается на расщеплении экзогенной двухцепочечной РНК эндонуклеазой Dicer на короткие, состоящие из 20-25 нуклеотидных пар, миРНК. После образования миРНК взаимодействуют с белковым комплексом *RISC* (RNA-induced silencing complex), включающим белок *Ago2* из семейства *Argonaute*, а также вспомогательные белки *PACT* и *TRBP*. Формирование комплекса *RISC* с миРНК приводит к деградации целевой мРНК и подавлению процесса трансляции [23]. Важнейшее дополнительное свойство миРНК – способность активации иммунных реакций через стимуляцию Toll-подобных рецепторов 7 и 8 типов (TLR7/8) [24]. Иммуномодулирующий эффект в данном случае будет реализовываться через ряд механизмов: активация факторов врожденного иммунитета за счёт рекогносцировки рецепторами TLR7/8 специфических нуклеотидных последовательностей миРНК (*AUGU*, *AUAU*, *UAUA*); увеличение выработки про- и противовоспалительных цитокинов; стимулирование активности антиген-презентирующей активности дендритых клеток (ДК) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL); подавление пролиферации и функционирования иммуносупрессивных клеток опухолевого микроокружения [24-27].

Комплексный подход в миРНК-опосредованной терапии рака должен обеспечивать выраженный противоопухолевый эффект, а модернизация структуры самих миРНК и их транспортных систем позволит добиться усиления их иммуномодулирующего эффекта при специфичности к целевым генам. Исходя из этого, подобный подход открывает новые возможности онкоиммунотерапии, допуская параллельно воздействовать на противоопухолевый иммунитет и молекулярные механизмы опухолевой пролиферации.

При наличии того факта, что в настоящее время уже имеются одобренные препараты на основе РНК-интерференции (*Patisiran* *(Alnylam Pharmaceuticals)*, используемый для лечения амилоидной полинейропатии, и, разработанный той же компанией *Givosiran*), появляется надежда на создание

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IAA-3227

препаратов с аналогичным механизмом действия, но предназначенных для противоопухолевой терапии с иммуномодулирующим эффектом. Тем более, в настоящее время стадию клинических испытаний проходят следующие противоопухолевые препараты: *ARO-HIF2,* предназначенный для терапии светлоклеточной почечной карциномы; *NUDT21,* разработанный для терапии ретинобластомы; *AGX148/PH-762*, влияющий на адаптивный перенос CD39+CD103+CD8+ опухолеизолированных Т-клеток (AGX148) у пациентов с распространенными солидными опухолями [28-30].

Исходя из вышеизложенного, настоящий обзор посвящен проведению анализа иммуномодулирующего и противоопухолевого потенциала миРНК, опосредованного их воздействием на факторы активации иммунного ответа, а также влиянием на экспрессию критически важных для опухолевой пролиферации генов.

Эффективная иммунотерапия злокачественных образований зачастую зависит от критического баланса Т-хелперов 1 и 2 типа (Th1 и Th2), регулируемого активностью антигенпрезентирующих клеток, в частности ДК. И хотя стимуляция TLR9 посредством CpG ODN (неметилированный цитозин-фосфат-гуанозин-олигодезоксинуклеотид) активирует Th1-ответ через повышение выработки IL-12, одновременная индукция IL-10 будет приводить к поляризации в сторону Th2-пути и активации Т-регуляторных клеток (Treg). Это будет снижать противоопухолевую активность CTL [31-33]. В работе Pradhan с соавт. представлена оценка миРНК-опосредованного подавления IL-10 на клеточной линии A20 (мышиная В-клеточная лимфома), которую внутрибрюшинно инокулировали мышам породы Balb/C. Было показано, что обработка исследуемых групп мышей комбинацией из CpG ODN1826 и миРНК, угнетающей продукцию IL-10 (IL-10 siRNA), приводила к повышению их выживаемости на 10 суток по сравнению с контрольной группой. При этом общая медианная выживаемость для всех групп оставалась низкой и составляла около 40 дней, что авторы связали с иммуносупрессивной активностью опухолевого микроокружения [34].

Значительное внимание уделяется разработке подходов, позволяющих преодолевать опухолевую лекарственную устойчивость и снижать активность опухолевого микроокружения. В работе Fernandez-Alarcon и соавт. велось исследование противоопухолевого и иммуномодулирующего эффекта композиции металлоальгинатных гидрогелей, содержащих ионы Mg^{2+} и Li^{+}, и миРНК, таргетированных к ключевым компонентам онкогенных сигнальных путей: *PI3K, AKT* и *mTOR*. миРНК-опосредованное ингибирование гена *mTOR*, приводило к эффективному подавлению энергетического обмена в опухолевых клетках и последующему за этим апоптозом. Параллельно с этим авторы наблюдали выраженное снижение уровня противовоспалительных токсинов IL-10 и TGF-β, что приводило к снижению Treg клеток в опухолевом микроокружении. Также было показано, что комбинация гидрогеля с ионами Mg^{2+}/Li^{+} и специфической *mTOR*-миРНК обеспечивала уменьшение объема опухоли меланомы B16F10 у самцов мышей на 42%, а у самок отмечалось

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IAA-3227

100% выживаемость к 20-дню эксперимента. Такие различия Fernandez-Alarcon и соавт. обосновывали особенностями иммунного ответа, характерного для особей мужского и женского пола. У самок наблюдалось выраженное повышение NK-клеточной цитотоксичности и выработка Th2-токсинов (IL-4, IL-5); в то время как у самцов преобладала активация звена Th1 иммунного ответа. Представленные что результаты открывают новые перспективы в разработке подходов для персонализированной онкотерапии, которые будут учитывать не только молекулярные характеристики новообразования, но и особенности функционирования иммунной системы каждого отдельно взятого пациента [35].

В исследовании Taghavi-Farahabadi и соавт. продемонстрирован инновационный терапевтический подход в отношении рака молочной железы, обусловленный модуляцией опухолевого микроокружения через миРНК-опосредованное репрограммирование опухолеассоциированных макрофагов. Для проведения исследования использовались клеточные модели 4T1 (клеточная линия рака молочной железы мышей) и RAW 264.7 (клеточная линия лейкемии макрофагов мышей). Авторы электропорировали миРНК, нацеленные на регуляторные молекулы SIRPα и STAT6 и антитела против PD-L1, в экзосомы M1-макрофагов. Дальнейшее использование данных экзосом с миРНК SIRPα и STAT6 приводило к выраженной трансформации опухолевого микроокружения в провоспалительное состояние, заключающейся в повышении количества белков-маркеров M1-макрфоагов (*iNOS* и *CD86*) и снижении выработки маркеров M2-макрофагов (*ARG1* и *CD206*). Наряду с этим, отмечалось изменение цитокинового профиля, проявляющееся в повышенной продукции TNF-α и сниженной - IL-10. Иммуномодулирующий эффект, возникающий при подавлении экспрессии SIRPα, связан с тем, что происходит нарушение активности оси CD47-SIRPα, играющей важную роль в снижении фагоцитарной активности макрофагов [36]. Применением анти-PD-L1 антител и миРНК-ингибирование CD47-SIRPα в данной ситуации наоборот приводило усилению макрофагальной активности, а параллельное использование миРНК-STAT6 нарушало дифференцировку макрофагов в M2-фенотип. Противоопухолевый эффект в отношении клеток рака молочной железы проявлялся в их сниженной пролиферативной активности и достигался посредством комплексного миРНК- и анти-PD-L1 опосредованного воздействия на опухолевое микроокружение и усилении фагоцитарной активности в отношении опухолевых клеток. По мнению авторов, представленный подход обладает высоким потенциалом для клинического применения, поскольку несет под собой возможность множественного воздействия на ряд мишеней опухолевого микроокружения [37].

Значительное место в структуре онкологической заболеваемости занимают злокачественные новообразования желудка [38]. При этом, изучение влияния цитокиновой регуляции на функционирование опухолевого микроокружения опухолей ЖКТ представляет особый интерес [39]. IL-22 проявляет свои биологические эффекты через взаимодействие с рецепторами

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IAA-3227

IL-22R1 и IL-10R2, что показывается в исследовании [40]. Ранее было показано, что повышенная экспрессия IL-22 отмечается в злокачественных новообразованиях толстой кишки, молочной и поджелудочной железы [41-43]. Также известно, что повышенная экспрессия IL-22 коррелирует с повышенным метастазированием опухоли и антиапоптическим действием в отношении опухолевых клеток [44]. Исходя из этого, Ji Yinghua и соавт. провели оценку влияния IL-22 на миграцию и инвазию клеток рака желудка на клеточной линии SGC-7901 (линия клеток рака желудка человека). В ходе исследования авторы получили данные, свидетельствующие о том, что при повышенной экспрессии IL-22 наблюдается активация пути PI3K/AKT, подтверждением чего является значительное повышение уровня фосфорилированной формы протеинкиназы AKT. Параллельно с этим, миРНК-опосредованное подавление экспрессии IL-22R1 приводило к снижению миграционной активности клеток SGC-7901 и нарушало опосредованное IL-22 фосфорилирование AKT, что свидетельствует о важной роли рецептора IL-22R1 в трансмиссии сигналов, регулирующих воспалительную активность. По мнению Ji Yinghua и соавт., в регуляции пролиферативного потенциала клеток опухоли желудка важную роль играет опосредованная IL-22 взаимосвязь между активацией цитокиновых сигнальных путей и индукцией активности пути PI3K/AKT [45].

В работе J. Zhou и соавт. на клеточной MC38 (клеточная линия колоректальной аденокарциномы мышей C57BL/6), продемонстрирован выраженный иммуномодулирующий эффект от применения катионной липосомальной вакцины (Lms), содержащей в своем составе общую опухолевую мРНК и миРНК, таргетированную к PD-L1 (siPD-L1). Данная вакцина стимулировала повышение экспрессии костимулирующих молекул CD80/CD86 и выработку провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-6. В дальнейшем это способствовало улучшению презентации опухолевых антигенов через MHC-1. Параллельное миРНК-опосредованное подавление экспрессии PD-L1 позволяло снизить негативное влияние опухолевого микроокружения, опосредующего ключевой механизм иммуносупрессии. Важным аспектом, который авторы отражают в своем исследовании, является способность катионных липосом приводить к увеличению экспрессии MHC-1 на мембране опухолевых клеток, что в свою очередь вызывает их усиленное распознавание иммунной системой. Исследователи отмечали, что при этом наблюдалось повышение инфильтрации CD8+ Т-лимфоцитов в опухолевую ткань в 2 раза по сравнению с контрольной группой, однако при этом не отмечалось полного нарушения опухолевого роста. Авторы резюмируют свое исследование таким образом, что необходимо осуществлять дальнейшую оптимизацию состава Lms-вакцин, создавать комбинированные схемы терапии и новые подходы, позволяющие преодолеть иммуномодулирующую активность опухолевого микроокружения [46].

Подобные исследованию J. Zhou и соавт работы демонстрируют, что наличие миРНК в составе комбинированных Lms-вакцин значительно

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IAA-3227

усиливает иммунный ответ в случае с колоректальной аденокарциномой. Тем не менее, противоопухолевый потенциал миРНК не ограничен использованием адъювантных стратегий или конкретными типами опухолей. Так, при злокачественной меланоме, одном из наиболее агрессивных раковых заболеваний кожи, в 80% случаев приводящей к смерти, миРНК могут играть роль не только компонента комплексной противоопухолевой терапии, но и самостоятельного агента с выраженным иммуномодулирующим эффектом [47]. Известно, что рост меланомы сопровождается развитием иммунотолерантности. Исходя из этого, для её терапии в настоящее время применяется рекомбинантный интерферон-α (ИФН-α), однако его использование связано со значительной токсичностью для организма и высоким риском развития аутоиммунных реакций [48]. миРНК, в зависимости от их структуры, системы доставки и последовательности, могут стимулировать врожденный и адаптивный иммунитет [49]. В работе Kabilova T.O. и соавт. проводилось изучение иммуномодулирующего, противоопухолевого и антиметастатического действия иммуностимулирующей миРНК, протяженостью 19 п.н. и выступающими 3'-тринуклеотидами в отношении меланомы B16 на модели in vivo. По результатам проведенного исследования было показано, что после однократного введения данной миРНК отмечалось 30-кратное повышение уровня IFN-α по сравнению с контрольной группой. Повторное введение препарата приводило к значительному, но менее выраженному подъёму IFN-α. Параллельно с этим, внутрикожное и внутривенное введение препарата миРНК приводило к существенному нарушению пролиферации опухоли. На 16-е сутки с момента начала использования препарата, объём опухоли у обработанных животных был в 5 раз меньше, чем у образцов из контрольной группы. Наблюдаемый антиметастический эффект заключался в снижении количества поверхностных метастазов в 2 раза, а площадь метастатической инвазии в лёгких и почках – в 3 раза относительно контрольных групп. Полученные Kabilova T.O. и соавт. в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что миРНК способны обладать комплексным эффектом, заключающимся в мощном интерферонстимулирующем эффекте, противоопухолевой активности и антиметастатическим действием [50].

В работе Gao Y. и соавт. представлен новый подход, направленный на подавление роста опухоли молочных желез через нарушение метаболизма лактата и модуляцию активности опухолевого окружения. Авторами был разработан способный хелатировать ионы меди(II) для одновременной доставки миРНК комплекс D-Cu, основу которого составляли дендримеры поли(амидоамина) пятого поколения, модифицированные фенилбороновой кислотой (PBA) и пиридиновыми лигандами (Pyr). Транслоцируемые комплексом D-Cu миРНК (siMCT4), были направлены на подавление активности гена *MCT4*, экспрессирующего одноименный транспортер лактата. Gao Y. и соавт. продемонстрировали, что D-Cu комплексы способны осуществлять доставку миРНК в клетки 4T1 (мышиные клетки рака молочной

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IAA-3227

железы) и вызывать снижение внутриклеточного уровня лактата, нарушению его метаболизма, а также усиливать апоптоз опухолевых клеток на фоне подавления экспрессии MCT4. Использование D-Cu комплекса на модели *in vivo* приводило к модуляции иммуносупрессивных опухолевых макрофагов в фенотип M1, инфильтрации $CD8^+$ Т-лимфоцитов в опухолевые клетки и снижения количества миелоидных супрессорных клеток. Подобные эффекты приводили к выраженному торможению пролиферации первичной опухоли молочной железы 4T1 и снижению её метастатической активности в лёгкие. Полученные авторами результаты подчеркивают терапевтический потенциал настоящего подхода, объединяющего под собой метаболическое репрограммирование, иммуномодуляцию и нанотераностику [51].

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) характеризуется агрессивным фенотипом и худшим прогнозом по сравнению с другими подтипами рака молочной железы. Подобная ситуация требует создания новых терапевтических подходов в отношении ТНРМЖ. Одним из таких подходов может быть модуляция сигнального пути Wnt, который активируется в опухолевых клетках, когда Wnt-лиганды связываются с сверхэкспрессированными трансмембранными рецепторами Frizzled7 (FZD7). Настоящий каскад Wnt-лиганды/FZD7, приводит к последующей активации β-катенина, отрицательная роль которого заключается в опосредованной им активации Wnt-ассоциированных онкогенов, таких как Survivin, Axin2 и C-myc [52]. Исходя из этого, сигнальный путь Wnt является перспективной мишенью для использования в качестве мишени в новых терапевтических подходах. Одним из таких подходов является ингибирование онкогенного сигнального пути Wnt с использованием полимерных наночастиц (НЧ), содержащих антителами к рецептору FZD7 и миРНК, нарушающими синтез β-катенина. Обработка клеток MDA-MB-231 (клетки РМЖ) данными НЧ, приводит к ингибированию Wnt-пути, а также к нарушению образования β-катенина, Survivin, MDR-1 и Axin2 на 20–40%, к снижению миграционной и метаболической активности клеток на ~58% и 30% соответственно, относительно контрольной группы. Дополнительное применение доксорубицина индуцирует повышенную восприимчивость к НЧ, вызывая 28% снижение жизнеспособности и 50% увеличение гибели опухолевых клеток. Данные, полученные в ходе исследования показывают, что ингибирование активности внеклеточных FZD7 и внутриклеточного β-катенина позволяет преодолевать лекарственную устойчивость и приостанавливать онкогенные процессы в ТНРМЖ, что открывает перспективы для комбинированной терапии ряда иных агрессивных опухолей [53].

миРНК-опосредованное подавление сигнальных путей опухоли демонстрирует существенный потенциал в терапии ТНРМЖ. Но проблема опухолевой лекарственной резистентности присуща не только раку молочной железы, но и иным злокачественным новообразованиям, например, гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК. ГЦК – агрессивный первичный рак

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IAA-3227

печени, возникающий на фоне хронического заболевания печени или цирроза печени. ГЦК тесно сопряжена с развитием иммуносупрессивного эффекта, что способствует последующему прогрессированию новообразования и приводит к развитию опухолевой резистентности к средствам терапии [54]. Развитие иммуносупрессии при ГЦК обусловлено дефицитом иммуностимулирующих цитокинов, что стимулирует развитие резистентности к иммунотерапии и ограничивает ее терапевтический потенциал. Одним из факторов, играющим важную роль в развитии иммуносупрессии, является лиганд PD-L1. В нормальных условиях взаимодействие белка PD-1 с PD-L1 имеет важное значение для развития иммунной толерантности, предотвращая чрезмерную активность иммунных клеток, которая может привести к разрушению тканей и аутоиммунитету. Однако наблюдаемая при множестве опухолей повышенная экспрессия PD-L1, в том числе и при ГЦК, представляет собой один из их механизмов уклонения от иммунной системы [55]. Huang K.-W. и соавт. провели оценку эффективности терапии ГЦК посредством миРНК, направленной к PD-L1, приводящим к иммуносупрессии на модели *in vitro* (клеточная линия дуктальной карциномы). В ходе исследования было установлено, что siPD-L1 эффективно подавляла экспрессию PD-L1 *in vitro*. Параллельно авторы вводили плазмидную ДНК (пДНК) в комплексе с siPD-L1 с использованием TT-LDCP. Это приводило к значительному снижению экспрессии PD-L1 и повышению IL-2. В заключении авторы резюмируют, что подобный подход позволит снизить опухолевый иммуносупрессивный эффект [56].

Структурированные данные проведенного анализа представлены в таблице 1.

Проведенный анализ литературы подчеркивает важную роль миРНК в современной иммунотерапии опухолевых заболеваний, демонстрируя их потенциал в качестве инструмента для таргетного нарушения активности компонентов регуляторных онкогенных путей и параллельной модуляции иммунного ответа. Основным вопросом, рассматриваемым в настоящем обзоре, является анализ миРНК-опосредованных подходов, позволивших бы в перспективе преодолеть проблему иммуносупрессивного влияния опухолевого микроокружения. Например, в исследованиях Taghavi-Farahabadi с соавт. и Zhou с соавт. рассматриваются ситуации, при которых миРНК блокируют проводимость ключевых иммуносупрессивные сигналов, но и усиливают активность цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов, ремоделируя опухолевое микроокружение в провоспалительное состояние [37, 46]. При этом эффективность настоящих подходов может быть ограничена краткосрочным временным эффектом, что показано в работе Pradhan et al., где подавление экспрессии IL-10 увеличивало выживаемость мышей лишь на 10 дней [34].

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IAA-3227

Важным аспектом настоящей обзорной статьи является ингибирование метаболических и сигнальных путей, критически важных для опухолевой выживаемости. Подавление mTOR в меланоме или MCT4 в раке молочной железы не только нарушает энергетический баланс раковых клеток, но и опосредует иммуномодулирующий эффект, снижая уровень противовоспалительных цитокинов. Комбинация миРНК с химиотерапией, как в случае доксорубицина при ТНРМЖ, демонстрирует возможность преодоления лекарственной устойчивости, что особенно актуально для агрессивных подтипов рака. Однако такие подходы требуют тщательного подбора доз и мишеней, чтобы минимизировать повреждение здоровых тканей, особенно при использовании металлосодержащих систем доставки, способных индуцировать окислительный стресс.

Другой проблемой, требующей рассмотрения, является стратификация пациентов и разработка алгоритмов, учитывающих множественные факторы — от пола до экспрессии иммунных маркеров и метаболического профиля опухоли. Выявленные в работе Fernandez-Alarcon гендерные различия, влияющие на терапию опухолевого процесса, добавляют новый уровень сложности в разработку персонализированных стратегий. Активность NK-клеток у самок мышей и Th1-ответ у самцов подчеркивают, что эффективность лечения может зависеть не только от молекулярных характеристик опухоли, но и от индивидуальных особенностей пациента [35].

Перспективы миРНК-опосредованной терапии в настоящее время лежат в интеграции с передовыми технологиями. Сводное использование миРНК и CRISPR/Cas9 для одновременного редактирования генов и иммуномодуляции, использование возможностей искусственного интеллекта для отбора оптимальных мишеней, создание универсальных платформ доставки — все это может стать основой для следующего поколения терапии [57-62]. При этом, переход от лабораторных исследований к клиническому применению требуют не только достижения новых научных прорывов, но и решения регуляторных, производственных и этических вопросов. Исходя из этого, дальнейший успех противоопухолевой миРНК-терапии будет зависеть от правильности выбранной мишени и глубокого понимания иммунобиологии рака.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IAA-3227

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Сводная таблица исследований по использованию миРНК в иммунотерапии рака.
Table 1. Summary of studies on the use of siRNA in cancer immunotherapy.

Вид опухоли Type of tumor	Модель Model	Целевой ген/путь Target gene/pathway	Иммуномодулирующий эффект Immunomodulatory effect	Противоопухолевый эффект Antitumor effect	Ссылка Reference
Рак молочной железы Breast cancer	4T1 (мыши) 4T1 (mice)	SIRPα, STAT6 + anti-PD-L1	Трансформация макрофагов в M1-фенотип, снижение IL-10, повышение TNF-α Transformation of macrophages to M1 phenotype, decrease in IL-10, increase in TNF-α	Усиление фагоцитоза опухолевых клеток и снижение их пролиферации Increased phagocytosis of tumor cells and decreased proliferation	[37]
	4T1 (мыши) 4T1 (mice)	MCT4	Перепрограммирование макрофагов в M1, снижение MDSC, опухолевая инфильтрация $CD8^+$ Т-клеток Macrophage reprogramming to M1, MDSC reduction, tumor infiltration of $CD8^+$ T cells	Подавление роста первичной опухоли и метастазов в легкие Suppression of primary tumor growth and metastases to the lungs	[51]
	MDA-MB-231 (*in vitro*/мыши) MDA-MB-231 (in vitro/mice)	Wnt/β-катенин, FZD7 Wnt/β-catenin, FZD7	Ингибирование Survivin, MDR-1; повышение чувствительности к доксорубицину Inhibition of Survivin, MDR-1;	Снижение миграции (58%) и метаболизма (30%), гибель клеток (50%) Decreased migration (58%) and metabolism	[53]

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IAA-3227

			increased sensitivity to doxorubicin	(30%), cell death (50%)	
Меланома Melanoma	B16F10 (мыши) B16F10 (mice)	mTOR	Снижение IL-10, TGF-β; активация NK-клеток (самки) или Th1 (самцы) Decreased IL-10, TGF-β; activation of NK cells (females) or Th1 (males)	Снижение объема опухоли на 42% (самцы), 100% выживаемость (самки) 42% tumor volume reduction (males), 100% survival (females)	[35]
	B16 (мыши) B16 (mice)	Использование иммуностимулирующей миРНК Use of immunostimulatory siRNA	30-кратное повышение IFN-α 30-fold increase in IFN-α	Снижение объема опухоли (×5), уменьшение количестваметастазов (×2-3) Reduction in tumor volume (×5), reduction in the number of metastases (×2-3)	[50]
Рак желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal cancer	SGC-7901 (рак желудка, in vitro) SGC-7901 (gastric cancer, in vitro)	IL-22R1/PI3K-AKT	Нарушение сигналинга IL-22 → снижение воспалительной активности Disruption of IL-22 signaling → decreased inflammatory activity	Снижение миграции и инвазивной активности опухолевых клеток Reduction of migration and invasive activity of tumor cells	[45]
	MC38 (колоректальный рак, мыши) MC38 (colorectal	PD-L1	Повышение CD80/CD86, TNF-α, IL-6; инфильтрация $CD8^+$ Т-клеток (×2)	Замедление роста опухоли Slowing down tumor growth	[46]

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-IAA-3227

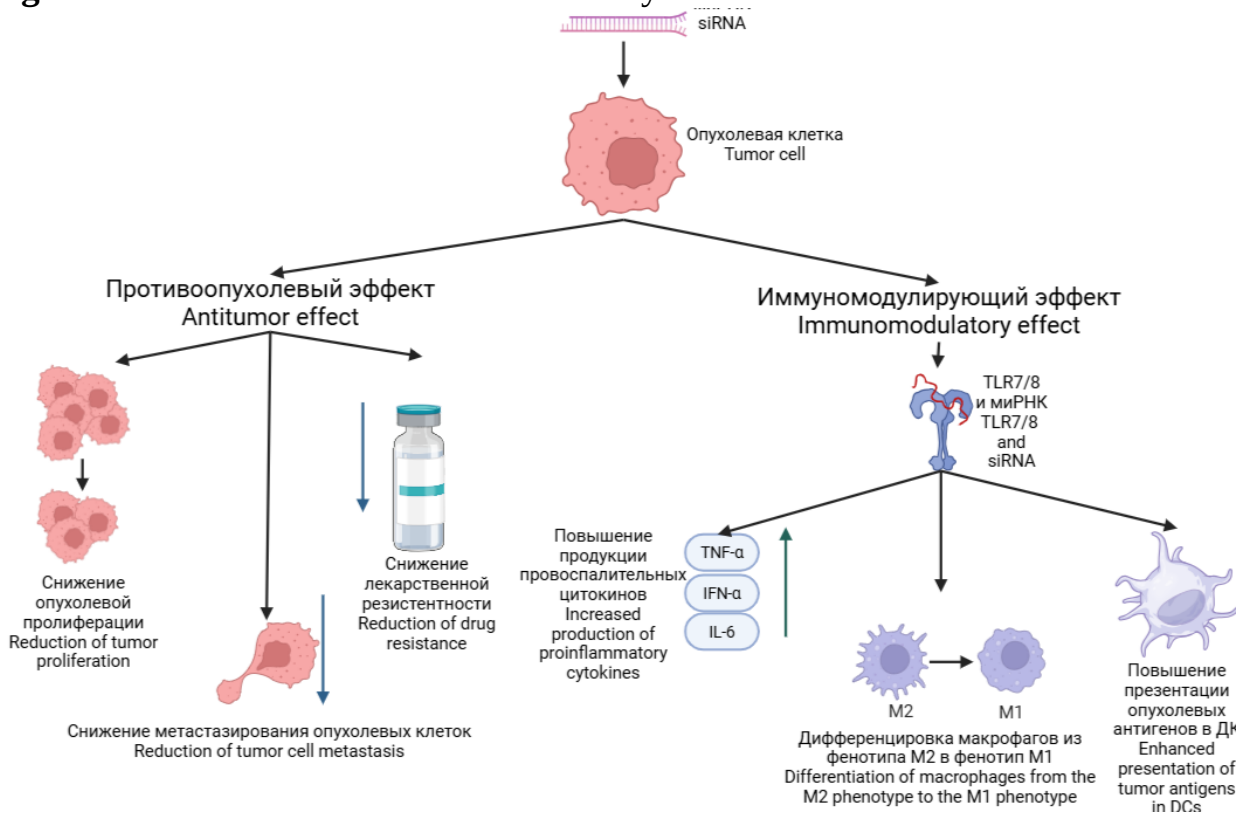
	cancer, mice)		Increased CD80/CD86, TNF-α, IL-6; $CD8^+$ T cell infiltration (×2)		
	Дуктальная карцинома (in vitro) Ductal carcinoma (in vitro)	PD-L1	Снижение PD-L1, повышение IL-2 Decreased PD-L1, increased IL-2	Уменьшение иммуносупрессивной активности опухолевого микроокружения Reduction of the immunosuppressive activity of the tumor microenvironment	[46]
Опухоли крови Blood tumors	A20 (лимфома, мыши) A20 (lymphoma, mice)	IL-10	Снижение IL-10, смещение баланса Th1/Th2 в пользу Th1 Decreased IL-10, shift in Th1/Th2 balance in favor of Th1	Увеличение выживаемости обработанных мышей на 10 дней по сравнению с контрольной группой Increased survival of treated mice by 10 days compared to the control group	[34]

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IAA-3227

РИСУНКИ

Рисунок 1. Схема иммунмодулирующего и противоопухолевого эффекта миРНК.
Figure 1. Scheme of the immunomodulatory and antitumor effect of siRNA.



ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IAA-3227

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Пашков Евгений Алексеевич, к.м.н., старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО ПМГМУ им И.М. Сеченова. 119991, город Москва, Трубецкая улица, 8 стр.2; младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ НИИВС им И.И. Мечникова. 105064, г. Москва, Малый Казенный переулок, дом 5А

адрес: г. Москва, ул. Инженерная, д.8, кв. 36.

индекс: 127410

телефон: +7 (916) 228-73-53

ORCID: 0000-0002-5682-4581

e-mail: pashckov.j@yandex.ru

Evgeny A. Pashkov – Ph.D., senior lecturer of microbiology, virology and immunology department of Sechenov University, Moscow, Russia. 119991, Moscow, Trubetskaya street, 8, building 2; junior researcher of I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia. 105064, Moscow, Maly Kazenny Lane, Building 5A

index: 127410

telephone: +7 (916) 228-73-53

ORCID: 0000-0002-5682-4581

e-mail: pashckov.j@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Мурзина Алена Андреевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний ФГБНУ НИИВС им И.И. Мечникова. 105064, г. Москва, Малый Казенный переулок, дом 5А

ORCID: 0000-0001-9029-9613

e-mail: alena_11_08@mail.ru

Alena A. Murzina - Ph.D., senior Researcher of I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia. 105064, Moscow, Maly Kazenny Lane, Building 5A

ORCID: 0000-0001-9029-9613

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IAA-3227

e-mail: alena_11_08@mail.ru

Семенова Ирина Борисовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории терапевтических вакцин, преподаватель ФГБНУ НИИВС им И.И. Мечникова. 105064, г. Москва, Малый Казенный переулок, дом 5А

ORCID: 0000-0002-6630-4838

e-mail: ibsemenova@yandex.ru

Irina B. Semenova – MD, Leading Researcher of I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia. 105064, Moscow, Maly Kazenny Lane, Building 5A

ORCID: 0000-0002-6630-4838

e-mail: ibsemenova@yandex.ru

Шатохин Максим Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

ORCID: 0000-0002-1285-7357

e-mail: sh.77@mail.ru

Maksim N. Shatokhin – MD., Professor, Department of endoscopic urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 125993, Moscow, Barrikadnaya st., 2/1, building 1

ORCID: 0000-0002-1285-7357

e-mail: sh.77@mail.ru

Свитич Оксана Анатольевна, Чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук, Директор ФГБНУ НИИВС им И.И. Мечникова, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии ФГБНУ НИИВС им И.И. Мечникова. 105064, г. Москва, Малый Казенный переулок, дом 5А; профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО ПМГМУ им И.М. Сеченова. 119991, город Москва, Трубецкая улица, 8 стр.2.

ORCID: 0000-0003-1757-8389

e-mail: svitichoa@yandex.ru

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IAA-3227

Oxana A. Svitich – Corresponding member of RAS, MD, The head of I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia. Maly Kazenny Lane, Building 5A; Professor of Microbiology, Virology and Immunology department of Sechenov University, Moscow, Russia. 119991, Moscow, Trubetskaya street, 8, building 2

ORCID: 0000-0003-1757-8389

e-mail: svitichoa@yandex.ru

Зверев Виталий Васильевич, Академик РАН, доктор биологических наук, научный руководитель ФГБНУ НИИВС им И.И. Мечникова, профессор. 105064, г. Москва, Малый Казенный переулок, дом 5А; заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО ПМГМУ им И.М. Сеченова. 119991, город Москва, Трубецкая улица, 8 стр.2.

ORCID: 0000-0002-0017-1892

e-mail: vitalyzverev@outlook.com

Vitaliy V. Zverev – Academician of RAS, Doctor of Biological Sciences, Scientific Adviser of I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia. Maly Kazenny Lane, Building 5A; Professor, The Leader of Microbiology, Virology and Immunology department of Sechenov University, Moscow, Russia. 119991, Moscow, Trubetskaya street, 8, building 2 ORCID: 0000-0002-0017-1892

e-mail: vitalyzverev@outlook.com

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IAA-3227

Блок 3. Метаданные статьи

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РНК-ИНТЕРФЕРЕНЦИИ

IMMUNOMODULATORY AND ANTITUMOR POTENTIAL OF RNA INTERFERENCE

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ РНКИ

ANTITUMOR EFFECT OF RNAI

Ключевые слова: РНК-интерференция, малые интерферирующие РНК, нокаут гена, опухолевое микроокружение, резистентность.

Keywords: RNA interference, small interfering RNA, gene knockout, tumor microenvironment, resistance.

Обзоры.
Количество страниц текста – 9,
Количество таблиц – 1,
Количество рисунков – 1.
22.05.2025

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IAA-3227

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер	Название	Название на английском	Ссылка
1 (62)	А. З. Хашукоева, О. А. Свитич, Э. А. Маркова. Фотодинамическая терапия - противовирусная терапия? История вопроса. Перспективы применения. Лазерная медицина. (2012), 16:63–67.	Khashukoeva A.Z., Svitich O.A., Markova E.A. PHOTODYNAMIC THERAPY - ANTIVIRAL THERAPY? HISTORY OF THE QUESTION. PERSPECTIVES. Laser medicine (2012), 16:63-67..	
2 (61)	Свитич О.А., Филина А.Б., Давыдова Н.В., Ганковская Л.В., Зверев В.В. РОЛЬ ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ПРОЦЕССЕ ОПУХОЛЕОБРАЗОВАНИЯ. Медицин ская иммунология. (2018), 20151-162.	A., Svitich & Filina, A. & Davydova, N. & Gankovskaya, L. & Zverev, V.. (2018). The role of innate immunity factors in tumorigenesis process. Medical Immunology (Russia). (2018), 20:151-162.	DOI:10.15789/1563-0625-2018-2-151-162
3 (22)		Agrawal N., et al. RNA interference: biology, mechanism, and applications. Microbiol Mol Biol Rev. 2003, Vol. 67, no. 4, pp. 657–685.	DOI: 10.1128/MMBR.67.4.657-685.2003
4 (20)		Ameh T., Sayes C.M. The potential exposure and hazards of copper nanoparticles: A review. Environ Toxicol Pharmacol. 2019, pp. 71:103220.	DOI: 10.1016/j.etap.2019.103220

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IAA-3227

5 (29)		Brugarolas J., Obara G., Beckermann K.E., Rini B., Lam E.T., Hamilton J., Schluep T., Yi M., Wong S., Mao Z.L., Gamelin E., Tannir N.M. A First-in-Human Phase 1 Study of a Tumor-Directed RNA-Interference Drug against HIF2α in Patients with Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Clin Cancer Res. 2024, Vol. 30, no. 11, pp. 2402-2411	DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3029
6 (13)		Buyukgolcigezli I., Tenekeci A.K., Sahin I.H. Opportunities and Challenges in Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy: A New Era for Cancer Treatment. Cancers (Basel). 2025. Vol. 17, no. 6, pp. 958.	DOI: 10.3390/cancers17060958
7 (37)		Che Z., Wang W., Zhang L., Lin Z. Therapeutic strategies targeting CD47-SIRPα signaling pathway in gastrointestinal cancers treatment. J Pharm Anal. 2025, Vol. 15, no. 1, pp. 101099.	DOI: 10.1016/j.jpha.2024.101099
8 (1)		Chen M.Y., Zheng W.Y., Liu Y.F., Li X.H., Lam M.I., Su Z., Cheung T., Ungvari G.S., Tang L., Ng C.H., Zhang Q., Xiang Y.T.. Global prevalence of poor sleep quality in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. Gen Hosp Psychiatry., 2024, Vol. 87, pp. 92-102.	DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2023.12.004

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IAA-3227

9 (12)		Chowaniec H., Ślubowska A., Mroczek M., Borowczyk M., Braszka M., Dworacki G., Dobosz P., Wichtowski M. New hopes for the breast cancer treatment: perspectives on the oncolytic virus therapy. Front Immunol. 2024, pp. 15:1375433.	DOI: 10.3389/fimmu.2024.1375433
10 (40)		Chung H.W., Lim J.B. Role of the tumor microenvironment in the pathogenesis of gastric carcinoma. World J Gastroenterol. 2014, Vol. 20, no. 7, pp. 1667-80.	DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1667
11 (31)		Cuiffo B., Maxwell M., Yan D., Guemiri R., Boone A., Bellet D., Rivest B., Cardia J., Robert C., Fricker S.P. Self-delivering RNAi immunotherapeutic PH-762 silences PD-1 to generate local and abscopal antitumor efficacy. Front Immunol. 2024, Vol. 4, pp. 15:1501679.	DOI: 10.3389/fimmu.2024.1501679
12 (8)		Curigliano G., Cardinale D., Dent S., Criscitiello C., Aseyev O., Lenihan D., Cipolla C.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. CA Cancer J Clin., 2016, Vol. 66, no. 4, pp. 309-25.	DOI: 10.3322/caac.21341

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IAA-3227

13 (9)		De Grado A., Cencini F., Priori A. Neurology of cancer immunotherapy. Neurol Sci., 2023, Vol. 44, no. 1, pp. 137-148.	DOI: 10.1007/s10072-022-06297-0
14 (36)		Fernandez-Alarcon J., Cladera M.A., Rodriguez-Camenforte N., Sitia G., Guerra-Rebollo M., Borros S., Fornaguera C. Regulation of mitochondrial apoptosis via siRNA-loaded metallo-alginate hydrogels: A localized and synergistic antitumor therapy. Biomaterials. 2025, pp. 318:123164.	DOI: 10.1016/j.biomaterials.2025.123164
15 (25)		Forsbach A., Nemorin J.G., Montino C., Müller C., Samulowitz U., Vicari A.P., Jurk M., Mutwiri G.K., Krieg A.M., Lipford G.B., Vollmer J. Identification of RNA sequence motifs stimulating sequence-specific TLR8-dependent immune responses. J Immunol. 2008, Vol. 180, no. 6, pp. 3729-38.	DOI: 10.4049/jimmunol.180.6.3729
16 (18)		Fu Z., Li S., Han S., Shi C., Zhang Y. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy. Signal Transduct Target Ther. 2022, Vol. 7, no. 1, pp.93.	DOI: 10.1038/s41392-022-00947-7
17 (52)		Gao Y., Li A., Li Y., Guo H., He L., Li K., Shcharbin D., Shi X., Shen M. Dendrimer/Copper(II) Complex-Mediated siRNA Delivery Disrupts Lactate Metabolism to	DOI: 10.1021/acs.biomac.4c01249

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IAA-3227

		Reprogram the Local Immune Microenvironment against Tumor Growth and Metastasis. Biomacromolecules. 2024 Vol. 25, no. 12, pp. 7995-8005.	
18 (28)		Goodchild A., Nopper N., King A., Doan T., Tanudji M., Arndt G.M., Poidinger M., Rivory L.P., Passioura T. Sequence determinants of innate immune activation by short interfering RNAs. BMC Immunol. 2009, pp.10-40.	DOI: 10.1186/1471-2172 10-40
19 (17)		Goradel N.H., Baker A.T., Arashkia A., Ebrahimi N., Ghorghanlu S., Negahdari B. Oncolytic virotherapy: Challenges and solutions. Curr Probl Cancer. 2021. Vol. 45, no. 1, pp. 100639.	DOI: 10.1016/j.currproblcancer.2020.100639
20 (54)		Hoover E.C., Day E.S. Antibody/siRNA Nanocarriers Against Wnt Signaling Suppress Oncogenic and Stem-Like Behavior in Triple-Negative Breast Cancer Cells. J Biomed Mater Res A. 2025 Vol. 113, no. 1.	DOI: 10.1002/jbm.a.37867
21 (30)		https://clinicaltrials.gov/study/NCT06424301?cond=siRNA&rank=4&page=1&limit=10	

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IAA-3227

22 (14)		Hu Y., Zhou T., Cai P., He Z. Neoantigens: new hope for cancer therapy. Front Oncol. 2025. pp. 15:1531592.	DOI: 10.3389/fonc.2025.1531592
23 (57)		Huang K.W., Hsu F.F., Qiu J.T., Chern G.J., Lee Y.A., Chang C.C., Huang Y.T., Sung Y.C., Chiang C.C., Huang R.L., Lin C.C., Dinh T.K., Huang H.C., Shih Y.C., Alson D., Lin C.Y., Lin Y.C., Chang P.C., Lin S.Y., Chen Y. Highly efficient and tumor-selective nanoparticles for dual-targeted immunogene therapy against cancer. Sci Adv. 2020 Vol. 6, no. 3.	DOI: 10.1126/sciadv.aax5032
24 (6)		Janjigian Y.Y., Shitara K., Moehler M., Garrido M., Salman P., Shen L. et al.. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (Checkmate 649): A randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet., Vol. 398., pp. 27–40.	DOI: 10.1016/S01406736(21)00797-2
25 (46)		Ji Y., Yang X., Li J., Lu Z., Li X., Yu J., Li N. IL-22 promotes the migration and invasion of gastric cancer cells via IL-22R1/AKT/MMP-9	PMCID: PMC4128980

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IAA-3227

		signaling. Int J Clin Exp Pathol. 2014, Vol. 7, no. 7, pp. 3694-703.	
26 (44)		Jiang R., Wang H., Deng L., Hou J., Shi R., Yao M., Gao Y., Yao A., Wang X., Yu L., Sun B. IL-22 is related to development of human colon cancer by activation of STAT3. BMC Cancer. 2013, pp. 13:59.	DOI: 10.1186/1471-2407-13-59
27 (16)		Jin K.T., Du W.L., Liu Y.Y., Lan H.R., Si J.X., Mou X.Z. Oncolytic Virotherapy in Solid Tumors: The Challenges and Achievements. Cancers (Basel). 2021. Vol. 13, no. 4, pp.588.	DOI: 10.3390/cancers13040588
28 (21)		Jin Y., Zhang B., Li J., Guo Z., Zhang C., Chen X., Ma L., Wang Z., Yang H., Li Y., Weng Y., Huang Y., Yan X., Fan K. Bioengineered protein nanocarrier facilitating siRNA escape from lysosomes for targeted RNAi therapy in glioblastoma. Sci Adv. 2025, Vol. 11, no. 8.	DOI: 10.1126/sciadv.adr9266
29 (27)		Jurk M., Chikh G., Schulte B., Kritzler A., Richardt-Pargmann D., Lampron C., Luu R., Krieg A.M., Vicari A.P., Vollmer J. Immunostimulatory potential of silencing RNAs can be mediated by a non-uridine-rich	DOI: 10.1089/nat.2011.0298

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IAA-3227

		toll-like receptor 7 motif. Nucleic Acid Ther. Vol. 21, no. 3, pp. 201-14.	
30 (51)		Kabilova T.O., Sen'kova A.V., Nikolin V.P., Popova N.A., Zenkova M.A., Vlassov V.V., Chernolovskaya E.L. Antitumor and Antimetastatic Effect of Small Immunostimulatory RNA against B16 Melanoma in Mice. PLoS One. 2016 Vol. 11, no. 3.	DOI: 10.1371/journal.pone.0150751
31 (45)		Kim K., Kim G., Kim J.Y., Yun H.J., Lim S.C., Choi H.S. Interleukin-22 promotes epithelial cell transformation and breast tumorigenesis via MAP3K8 activation. Carcinogenesis. 2014, Vol. 35, no. 6, pp.1352-61.	DOI: 10.1093/carcin/bgu044
32 (33)		Krummen M., Balkow S., Shen L., Heinz S., Loquai C., Probst H.C., Grabbe S. Release of IL-12 by dendritic cells activated by TLR ligation is dependent on MyD88 signaling, whereas TRIF signaling is indispensable for TLR synergy. J Leukoc Biol. Vol. 88, no. 1, pp. 189-99.	DOI: 10.1189/jlb.0408228
33 (56)		Kythreotou A., Siddique A., Mauri F.A., Bower M., Pinato D.J. PD-L1. J Clin Pathol. 2018 Vol. 71, no. 3, pp. 189-194.	DOI: 10.1136/jclinpath-2017-204853

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IAA-3227

34 (48)		Lan T., Wei Z., He Y., Wan S., Liu L., Cheng B., Li R., Chen H., Liu G., Meng Z. Immunostimulatory siRNA with a uridine bulge leads to potent inhibition of HBV and activation of innate immunity. Virol J. 2021 Vol. 18, no. 1, pp. 37.	DOI: 10.1186/s12985-021-01509-z
35 (3)		Liu Y., Li C., Lu Y., Liu C., Yang W. Tumor microenvironment-mediated immune tolerance in development and treatment of gastric cancer. Front Immunol., 2022, Vol. 13:1016817.	DOI: 10.3389/fimmu.2022.1016817
36 (32)		Mami-Chouaib F., Blanc C., Corgnac S., Hans S., Malenica I., Granier C., Tihy I., Tartour E. Resident memory T cells, critical components in tumor immunology. J Immunother Cancer. 2018, Vol. 6, no. 1, pp. 87.	DOI: 10.1186/s40425-018-0399-6
37 (53)		Mao B., Wang F., Zhang J., Li Q., Ying K. Long non-coding RNA human leucocyte antigen complex group-18 HCG18 (HCG18) promoted cell proliferation and migration in head and neck squamous cell carcinoma through cyclin D1-WNT pathway. Bioengineered. 2022 Vol. 13, no. 4, pp. 9425-9434.	DOI: 10.1080/21655979.2022.2060452

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IAA-3227

38 (2)		Mattiuzzi C., Lippi G.. Current Cancer Epidemiology. J Epidemiol Glob Health., 2019, Vol. 9, no. 4, pp. 217-222.	DOI: 10.2991/jegh.k.191008.001.
39 (49)		Mocellin S., Pasquali S., Rossi C.R., Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2010 Vol. 102, pp. 7, pp. 493-501.	DOI: 10.1093/jnci/djq009
40 (39)		Orditura M., Galizia G., Sforza V., Gambardella V., Fabozzi A., Laterza M.M., Andreozzi F., Ventriglia J., Savastano B., Mabilia A., Lieto E., Ciardiello F., De Vita F. Treatment of gastric cancer. World J Gastroenterol. 2014, Vol. 20, no. 7, pp. 1635-49.	DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1635
41 (55)		Oura K., Morishita A., Tani J., Masaki T. Tumor Immune Microenvironment and Immunosuppressive Therapy in Hepatocellular Carcinoma: A Review. Int J Mol Sci. 2021 Vol. 22, no. 11, pp. 5801.	DOI: 10.3390/ijms22115801
42 (11)		Pautier P., Motte-Rouge T., Lécuru F., Classe J.M., Ferron G., Floquet A., Kurtz J.E., Freyer G., Hardy-Bessard A.C. Prise en charge médicale de la récidive du cancer épithélial de	DOI: 10.1016/S0007-4551(21)00584-1

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IAA-3227

		l'ovaire: Medical management of recurrent epithelial ovarian cancer. Bull Cancer. 2021, Vol. 108, no. 9, pp. 22-32.	
43 (59)		Pereyra L., Schlottmann F., Steinberg L., Lasa J. Colorectal Cancer Prevention: Is Chat Generative Pretrained Transformer (Chat GPT) ready to Assist Physicians in Determining Appropriate Screening and Surveillance Recommendations? J Clin Gastroenterol. 2024 Vol. 58, no. 10, pp. 1022-1027.	DOI: 10.1097/MCG.0000000000001979
44 (42)		Petanidis S., Anestakis D., Argyraki M., Hadzopoulou-Cladaras M., Salifoglou A. Differential expression of IL-17, 22 and 23 in the progression of colorectal cancer in patients with K-ras mutation: Ras signal inhibition and crosstalk with GM-CSF and IFN-γ. PLoS One. 2013 Vol.8, no. 9.	DOI: 10.1371/journal.pone.0073616
45 (35)		Pradhan P., Qin H., Leleux J.A., Gwak D., Sakamaki I., Kwak L.W., Roy K. The effect of combined IL10 siRNA and CpG ODN as pathogen-mimicking microparticles on Th1/Th2 cytokine balance in dendritic cells and protective immunity against B cell lymphoma. Biomaterials. 2014, Vol. 35, no. 21, pp. 5491-504.	DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.03.039

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

46 (60)		Ren Q., Tian T., Wang B., Pan J., Huang Y., Zhong L., Wang Y., Wang X., Huang X. UVA-responsive Fe_3O_4@ZnO nanocarrier grafted with anti-EGFR antibody for precision delivery of Nrf2-siRNA and brusatol: A novel platform for integrated photodynamic, gene, and chemotherapy. Int J Biol Macromol. 2025, Vol. 305, pp. 141153.	DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2025.141153
47 (34)		Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. Nat Rev Immunol. 2010, Vol. 10, no. 3, pp. 170-81.	DOI: 10.1038/nri2711
48 (23)		Sawyer K., Leahy S., Wood K.D. Progress with RNA Interference for the Treatment of Primary Hyperoxaluria. / K. Sawyer, S. Leahy, K.D. Wood. //. BioDrugs. – 2022. Vol. 36, no. 4, pp. 437-441	DOI: 10.1007/s40259-022-00539-5
49 (26)		Sioud M. Induction of inflammatory cytokines and interferon responses by double-stranded and single-stranded siRNAs is sequence-dependent and requires endosomal localization. J Mol Biol. 2005, Vol. 348, no. 5, pp. 1079-90.	DOI: 10.1016/j.jmb.2005.03.013
50 (19)	Старостина Е.В., Низоленко Л.Ф., Карпенко Л.И., Ильичев А.А. Противораковые мРНК-вакцины на основе неоантигенов. Сибирский	Starostina E.V., Nizolenko L.F., Karpenko L.I., Ilyichev A.A. Antitumor mRNA vaccines based	DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-149-158

10.15789/1563-0625-IAA-3227

	онкологический журнал. (2024), 23:149-158.	on neoantigens. Siberian journal of oncology. 2024, Vol. 23, no. 6, pp. 149-158.	
51 (50)		Strashilov S., Yordanov A. Aetiology and Pathogenesis of Cutaneous Melanoma: Current Concepts and Advances. Int J Mol Sci. 2021 Vol. 22, no. 12, pp. 6395.	DOI: 10.3390/ijms22126395
52 (4)		Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. et al.. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin., Vol. 71, no. 3, pp. 209–49.	DOI: 10.3322/caac.21660
53 (38)		Taghavi-Farahabadi M., Mahmoudi M., Mojtabavi N., Noorbakhsh F., Ghanbarian H., Koochaki A., Hashemi S.M., Rezaei N. Enhancing the anti-tumor activity and reprogramming M2 macrophages by delivering siRNAs against SIRPα and STAT6 via M1 exosomes and combining with anti-PD-L1. Life Sci. 2025 pp. 361:123311.	DOI: 10.1016/j.lfs.2024.123311
54 (7)		Terwoord J.D., Beyer A.M., Gutterman D.D. Endothelial dysfunction as a complication of anti-cancer therapy. Pharmacol Ther., 2022, Vol. 237.	DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108116

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

55 (24)		Valenzuela R.A., Suter S.R., Ball-Jones A.A., Ibarra-Soza J.M, Zheng Y., Beal P.A. Base modification strategies to modulate immune stimulation by an siRNA. Chembiochem. 2015, Vol. 16, no. 2, pp. 262-7.	DOI: 10.1002/cbic.201402551
56 (5)		Van Cutsem E., Bang Y-J., Feng-yi F., Xu J.M., Lee K-W., Jiao S-C. et al. Her2 screening data from toga: Targeting Her2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. Gastric Cancer., Vol. 18, no. 3, pp. 476–84.	DOI: 10.1007/s10120-014-0402-y
57 (41)		Vivier E., Spits H., Cupedo T. Interleukin-22-producing innate immune cells: new players in mucosal immunity and tissue repair? Nat Rev Immunol. 2009 Vol. 9, no. 4, pp. 229-34.	DOI: 10.1038/nri2522
58 (10)		Wudhikarn K., Perales M.A. Infectious complications, immune reconstitution, and infection prophylaxis after CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy. Bone Marrow Transplant., 2022, Vol. 57, no. 10, pp. 1477-1488.	DOI: 10.1038/s41409-022-01756-w
59 (43)		Xu X., Tang Y., Guo S., Zhang Y., Tian Y., Ni B., Wang H. Increased intratumoral interleukin 22 levels and frequencies of interleukin 22-producing CD4+ T cells correlate with	DOI: 10.1097/MPA.0000000000000055

10.15789/1563-0625-IAA-3227

		pancreatic cancer progression. Pancreas. 2014 Vol. 43, no. 3, pp. 470-7.	
60 (15)		Zhang S., Peng S. Copper-Based biomaterials for anti-tumor therapy: Recent advances and perspectives. Acta Biomater. 2025, Vol. 193, pp. 107-127.	DOI: 10.1016/j.actbio.2025.01.014
61 (58)		Zhao J., Cui X., Zhan Q., Zhang K., Su D., Yang S., Hong B., Wang Q., Ju J., Cheng C., Li C., Wan C., Wang Y., Zhou J., Kang C. CRISPR-Cas9 library screening combined with an exosome-targeted delivery system addresses tumorigenesis/TMZ resistance in the mesenchymal subtype of glioblastoma. Theranostics. 2024 Vol. 14, no. 7, pp. 2835-2855.	DOI: 10.7150/thno.92703
62 (47)		Zhou J., Li Y., Jiang X., Xin Z., Liu W., Zhang X., Zhai Y., Zhang Z., Shi T., Xue M., Zhang M., Wu Y., Chu Y., Wang S., Jin X., Zhu W., Gao J. PD-L1 siRNA incorporation into a cationic liposomal tumor mRNA vaccine enhances cytotoxic T cell activation and prevents immune evasion. Mater Today Bio. 2025, pp. 31:101603.	DOI: 10.1016/j.mtbio.2025.101603

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-IAA-3227

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)