

*Научный медицинский  
исследовательский  
центр онкологии  
им. Н.Н. Петрова  
(Санкт-Петербург, Россия)*

# ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ В 2019 ГОДУ: ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ИНТЕРЕСНЫХ ОТКРЫТИЙ\*

**Е.Н. Имянитов**

## ADVANCES IN FUNDAMENTAL ONCOLOGY: YEAR 2019 UPDATE

**Е.Н. Имянитов**

*Доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН,  
НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Петрова Минздрава России,  
197758, Россия, Санкт-Петербург,  
пос. Песочный, Ленинградская, 68.  
e-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru.*

**E.N. Imyanitov**

*Doctor of Medicine, Professor,  
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,  
N.N. Petrov Institute of Oncology,  
197758, Russia, St. Petersburg,  
Pesochny, Leningradskaya St., 68.  
e-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru.*

Данная статья является обзором наиболее примечательных событий 2019 года в фундаментальной и трансляционной онкологии. Обсуждаются новые аспекты приобретения опухолями резистентности к терапии, возможности лечения карцином с мутированными генами семейства RAS, использование технологии CRISPR-Cas9 для направленного редактирования генома, результаты клинических испытаний, основанных на геномном профилировании новообразований, прогресс в понимании механизмов метастазирования и т. д. Работа предназначена для врачей-онкологов, различных специалистов медико-биологического профиля, студентов и т. д.

**Ключевые слова:** онкология, геном, резистентность к терапии, геномное профилирование новообразований, клинические испытания.

This paper describes the most remarkable advances in fundamental and translational oncology occurred within the year 2019. The discussion includes various aspects of acquired tumor drug resistance, breakthrough in the treatment of RAS-mutated tumors, use of CRISPR-Cas9 technology for genome editing, results of genome profiling-driven clinical trials, progress in the metastasis research etc. The article is aimed at clinical oncologists, various professionals working in medicine and biology, students etc.

**Keywords:** oncology, genome, resistance to therapy, genomic profiling of neoplasms, clinical trials.

\* Данная работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (гранты 17-00-00171, 18-515-45012 и 19-515-25001).

## Активация мутагенеза в опухолях под воздействием таргетной терапии

**П**роцесс приобретения опухолью резистентности к терапии состоит из двух компонентов. С одной стороны, в неоплазмах зачастую наблюдаются единичные клетки, которые еще до начала лечения имеют фенотип, ассоциированный с устойчивостью к лекарственным препаратам. В таких случаях на фоне терапии наблюдается быстрая селекция этих клонов. С другой стороны, описаны сценарии, при которых адаптация к терапевтическому воздействию связана с приобретением новой мутации. В целом, в отношении многих аспектов проблемы приобретенной лекарственной устойчивости опухолей целесообразно проводить параллели с экспериментами на бактериях [1, 11].

Удивительно, что бактериальные сообщества тоже могут демонстрировать определенную гетерогенность в отношении формирующих их клеток, при этом при воздействии антибиотика также реализуются оба из перечисленных выше механизмов. Другим сходством является тот факт, что на фоне системной терапии и у бактерий, и у опухолевых клеток выделяется небольшой пул, т.н. «персистирующих» клеток, которые ускользают от поражения лекарственными препаратами посредством экспрессионного перепрограммирования и образуют клеточный ресурс для формирования новых генетических вариантов посредством мутагенеза. Интересно, что персистентное состояние бактерий, вызванное воздействием антибиотика, приводит к ускорению накопления мутаций вследствие инактивации систем репарации ДНК и увеличения активности тех разновидностей ДНК-полимераз, которые склонны создавать ошибки при считывании. Если вследствие мутации появляется устойчивый резистентный клон, который толерантен к действию антибиотика, то клетки возвращаются в нормальное с точки зрения частоты возникновения мутаций состояние [25].

Russo et al. [25] установили, что такие же закономерности присущи колоректальным карциномам, подвергающимся таргетному воздействию на сигнальный каскад EGFR-RAS-RAF-MEK-MAPK. В клетках рака толстой кишки под влиянием терапии наблюдалось угнетение процессов репарации неспаренных оснований ДНК и репарации, работающей по механизму гомологичной рекомбинации. В то же время, отмечалось увеличение экспрессии ДНК-полимераз, которые продуцируют большое количество ошибок при синтезе комплементарной цепи. Как следствие, в соответствующих лабораторных тестах было выявлено ускорение процессов мутагенеза. Предположительно, подобная адаптация клеток рака толстой кишки к таргетной терапии является одной из причин быстрого появления цетуксимаб-резистентных клонов, несущих мутацию в генах семейства RAS [11].

В то время как ускорение процессов мутагенеза под воздействием таргетной терапии представляется несколько неожиданным открытием, приобретение опухолью мутаций в результате применения цитостатиков всегда расценивалось как прямое следствие их генотоксического эффекта. Pich et al. [22] проанализировали результаты полногеномного секвенирования >3500 опухолей, подвергавшихся системной терапии. Были выявлены специфические мутационные профили, ассоциированные с тем или иным лекарственным воздействием. В свете представленных выше исследований представляется интересным изучить, наблюдаются ли при применении цитостатических препаратов такие же адаптивные эффекты, как и при применении таргетной терапии, в частности, понижение активности систем репарации ДНК и привлечение к синтезу ДНК-полимераз, характеризующихся склонностью к ошибкам репликации.

## Новые подходы к лечению RAS-мутированных опухолей

Мутации в генах RAS (KRAS, NRAS, HRAS) приводят к активации соответствующих белков и неконтролируемой стимуляции сигнального каскада RAS-RAF-MEK-MAPK [13]. В то время как создание специфических ингибиторов активированных белков стало более-менее тривиальной задачей, именно мутации в генах RAS остаются, в определенной степени, неприступной мишенью для таргетной терапии. Это связано со стереохимическими нюансами конформации мутированных белков RAS, затрудняющими разработку эффективных лекарственных препаратов [20].

На сегодняшний день существует 2 направления поиска новых способов лечения RAS-мутированных карцином. Во-первых, развитие инновационных подходов к направленному дизайну биоактивных молекул уже позволило разработать ингибиторы для отдельных мутаций, например, G12C. Во-вторых, предпринимаются попытки воздействия не на сами мутированные белки RAS, а на биологические последствия их активации. Наиболее очевидным примером могут считаться клинические испытания ингибиторов MEK. Идея этих испытаний основывается на том, что MEK является компонентом сигнального пути RAS-RAF-MEK-MAPK, поэтому мутация в генах RAS всегда сопровождается активацией данного фермента. Однако применение ингибиторов MEK для лечения RAS-мутированных опухолей продемонстрировало лишь умеренную клиническую эффективность, поэтому представляется крайне актуальным поиск новых подходов подобного рода [9].

Одним из самых заметных событий уходящего года стало появление ингибиторов мутированного KRAS, пригодных для апробации в условиях клинического испытания [13, 14, 20]. В качестве мишени была выбрана мутация G12C, приводящая к замене глицина на цистеин. Появление цистеина в составе

мутированного белка создает благоприятные условия для фармакологического поражения данной мишени. Мутация KRAS G12C наблюдается примерно у 1 из 8 пациентов с немелкоклеточным раком легкого, а также у 3–4% больных раком толстой кишки. Canon et al. [7] изучали свойства ингибитора AMG 510, разработанного фармацевтической компанией Amgen. Данный препарат индуцировал регрессию KRAS G12C-мутированных опухолей у мышей. Примечательно, что терапевтический эффект был заметно меньше у тех животных, которые характеризовались отсутствием Т-лимфоцитов. Совместное применение AMG 510 и ингибиторов каскада PD-L1/ PD1 приводило к заметному усилению противоопухолевого эффекта. Примечательно, что перевивка KRAS G12C-мутированных опухолевых клеток мышам, которые ранее «вылечились» от рака при помощи комбинации AMG 510 и ингибитора контрольных точек иммунного ответа, не приводила к повторному появлению очагов злокачественного роста. AMG 510 также демонстрировал синергизм с другими противоопухолевыми препаратами, в частности, с ингибиторами MEK и цитостатиками. Клиническое испытание, выполненное на 4 пациентах, выявило 2 случая частичного ответа на терапию AMG 510; у оставшихся 2 больных наблюдалась стабилизация заболевания. Сходные по своей сути результаты были получены в работе Hallin et al. [12], в которой использовался другой ингибитор белка KRAS G12C – препарат MRTX849.

Kinsey et al. [16] изучали биологические последствия воздействия ингибиторов MEK на RAS-мутированные карциномы. Они установили, что угнетение активности MEK сопровождается появлением т.н. аутофагии – своеобразного защитного механизма клеток, при котором наблюдается переваривание собственных органелл и замирание биологических процессов. Возникновение аутофагии было связано с активацией сигнального каскада LKB1 → AMPK → ULK1. Это наблюдение интересно тем, что хорошо известный противомаларийный препарат – плаквенил – является ингибитором аутофагии. Использование плаквенила в сочетании с ингибиторами MEK сопровождалось гибелью RAS-мутированных клеток. Более того, у пациента с карциномой поджелудочной железы, которому была назначена комбинация траметиниба и плаквенила, наблюдался частичный регресс новообразования. Сходные по своей сути результаты были получены в работе [6].

Kim et al. [15] выполняли эксперименты на мышинных моделях аденокарциномы легкого. Они обратили внимание на тот факт, что cardiotrophin-like cytokine factor 1 (CLCF1), выделяемый перипухолевыми фибробластами, провоцирует рост карцином. Ученые синтезировали биологическую «ловушку» для CLCF1 – растворимый рецептор eCNTFR-Fc, обладающий высокой аффинностью к данному лиганду.

Использование eCNTFR-Fc замедляло рост опухолей, причем наибольший эффект наблюдался в отношении KRAS-мутированных карцином. Авторы полагают, что использование антагонистов CLCF1 может оказаться перспективным подходом для лечения рака.

### **Практические перспективы революции в геномном редактировании: использование технологии CRISPR-Cas9**

Последнее время в научно-популярной литературе и в различных интернет-изданиях часто упоминается революция, которая затронула технологии редактирования генома. В основе этой революции лежит адаптация молекулярных механизмов защиты бактерий от вирусов к задачам направленного внесения желаемых изменений в последовательность ДНК клеток эукариот. История открытия системы CRISPR-Cas9, а также основные этапы внедрения этой системы в геномную инженерию, в чрезвычайно увлекательной манере представлены в обзоре [17].

Технология CRISPR-Cas9 позволяет создать библиотеку субклонов той или иной клеточной линии, в каждом из которых инактивирован один из 22 000 генов генома человека. Behan et al. [4] получили подобные библиотеки для 324 клеточных линий, принадлежащих к 30 разновидностям рака. Эти эксперименты позволили выявить новую мишень для опухолей с высокой степенью микросателлитной нестабильности: оказалось, что жизнеспособность данной категории карцином зависит от полноценного функционирования гена WRN, который кодирует ДНК-хеликазу. Таким образом, библиотеки CRISPR-Cas9 позволяют выявить новые перспективные мишени для противоопухолевой терапии.

Lin et al. [18] использовали технологию CRISPR-Cas9 для изучения механизма действия таргетных препаратов. Они установили, что некоторые фармакологические субстанции продолжают демонстрировать противоопухолевый эффект даже в тех случаях, когда в клетке инактивирован ген-мишень. Подобные наблюдения они связали с техническими ограничениями лабораторных процедур, которые используются для доказательства ген-специфичности выполняемых экспериментов с интерферирующими РНК. Более того, исследование Lin et al. [18] позволило выявить «истинные» мишени для целого ряда противоопухолевых препаратов – некоторые из этих белков ранее не рассматривались в качестве перспективного объекта для разработки новых подходов к лечению рака. Lin et al. [18] предполагают, что использование CRISPR-Cas9 для направленной инактивации генов-мишеней позволит увеличить достоверность предклинических испытаний лекарственных препаратов и, как следствие, улучшить эффективность отбора фармакологических субстанций на клинические исследования.

## «Агностическое» назначение препаратов по результатам мультигенного анализа

Большую популярность получили тесты, основанные на мультигенном анализе опухолей. Попытаемся вкратце изложить их идею. Например, выявление мутаций в гене EGFR в аденокарциномах легкого является стандартным и относительно простым анализом, при этом вероятность обнаружения мутации составляет около 20%. Аналогичные показатели для транслокаций ALK и ROS1 находятся в пределах 5–8% и 1–2%, соответственно. Т.к. обнаружение перечисленных мутаций ассоциировано практически с гарантированным ответом на терапию ингибиторами перечисленных тирозинкиназ, то эти тесты назначаются всем без исключения пациентам с немелкоклеточным раком легкого. В то же время, вероятность обнаружения этих же событий, например, при раке молочной железы (РМЖ) бесконечно мала, поэтому выполнение подобных анализов в индивидуальном порядке для женщин с РМЖ представляется нецелесообразным.

Всего существует несколько десятков генов, мутации в которых ассоциированы с чувствительностью к тем или иным лекарственным препаратам. Если собрать все эти гены в единую панель, то совокупная вероятность обнаружения клинически значимой мутации в нетипичной для данного события опухоли может вырасти до 1–2% и более [19]. Это и является основой для использования мультигенных тестов с целью поиска нестандартных методов лечения. В 2019 году были опубликованы результаты нескольких исследований, направленных на оценку фактической эффективности данного подхода.

Идея исследования I-PREDICT [26] основывалась на том факте, что назначение монотерапии по результатам мутационных тестов продемонстрировало лишь умеренную эффективность [19]. Sicklick et al. [26] предложили использовать комбинации препаратов, подобранные по результатам геномного профилирования. Следует подчеркнуть, что помимо стандартных мутационных тестов (EGFR, ALK, ROS и т. д.), включенных в панель компании Foundation Medicine и подразумевающих достаточно очевидное толкование результатов, авторы использовали дополнительные молекулярные параметры и расширенную интерпретацию многих показателей. Например, в опухолях определялась экспрессия PD-L1, а по результатам данного анализа принималось решение о назначении ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Мутации в гене p53 использовались для обоснования применения ингибиторов ангиогенеза – подобный подход основывается лишь на косвенных фактах, его медицинская эффективность остается недоказанной. В исследование было включено 149 онкологических больных, у которых были исчерпаны возможности к стандартному лечению. Результаты молекулярных тестов позволили подобрать персонализирован-

ную терапию 73 пациентам; это лечение привело к 1 полному ответу опухоли, 16 частичным ответам и 4 случаям стабилизации заболевания длительностью 6 месяцев и более. Лучшие результаты наблюдались для тех новообразований, которые имели несколько мишеней и подвергались комбинированной терапии. В целом, исследование I-PREDICT подтвердило перспективность использования геномного профилирования для выбора лечения онкологических пациентов. Остается открытым вопрос, в какой мере клиническая эффективность подобного подхода превышает таковую при эмпирическом назначении антиангиогенной и/или иммунной терапии в качестве средства последней надежды.

Еще более расширенное толкование понятия «геномное профилирование» использовалось в клиническом исследовании WINTHER [24]. Во внимание принимались не только результаты мутационных тестов, но и, в случае отсутствия значимых мутаций в геноме опухоли, сведения об экспрессии потенциальных генов-мишеней. В исследование были включены 303 пациента, исчерпавших возможности к стандартному лечению. 69 получали терапию на основе результатов мутационных тестов, а 38 – по итогам РНК-анализа. Результат от лечения (объективное уменьшение размеров опухоли или стабилизация заболевания на период 6 месяцев и более) отмечался у 16 (23%) и 12 (32%), соответственно. У 24 пациентов (22%) время до прогрессирования более чем в 1,5 раза превышало этот же показатель, наблюдавшийся на предшествующей линии терапии. Примечательно, что, несмотря на достижение определенного эффекта у части больных, авторы отмечают, что исследование не достигло индикаторов успеха, которые были обозначены при планировании данного клинического испытания.

## Нейроны и трансформированные клетки могут формировать синапсы, функционирование которых способствует опухолевой прогрессии

Синапсами называют специфические контакты между нейронами, а также между нейронами и мышечными клетками, которые являются ключевым компонентом передачи электрофизиологических сигналов. Функционирование межнейронных контактов основывается на контролируемом выбросе в синаптическое пространство глутамата – одного из наиболее изученных нейротрансмиттеров. Глутамат контактирует со своими рецепторами (AMPA и NMDAR), которые представлены на мембране постсинаптического нейрона – эти рецепторы получили названия от своих химических агонистов, AMPA и NMDA. В результате активации рецепторов наблюдается перемещение ионов, приводящее к возбуждению нервной клетки [3].

Экспериментальная онкология накопила немало данных о том, что нейротрансмиттеры способны

провоцировать опухолевый рост. Ранее считалось, что в основе этого феномена лежат паракринные механизмы. Несколько исследований, выполненных в 2019 году, продемонстрировали, что нейроны и опухолевые клетки могут формировать полноценные синапсы.

Venkataramani et al. [28] использовали электронную микроскопию и наблюдали формирование синапсов между нейронами и клетками глиобластомы. Опухолевые клетки экспрессировали рецепторы AMPA и демонстрировали электрофизиологические изменения в ответ на возбуждение пресинаптического нейрона, причем подобные эффекты способствовали прогрессии заболевания. Специфическая инактивация рецептора AMPA приводила к снижению пролиферативного и инвазивного потенциала клеток глиобластомы. Такой же эффект наблюдался при анестезии и применении антагониста рецептора AMPA – препарата perampnel, который используется для лечения эпилепсии. Примечательно, что формирование электрофизиологически активных контактов наблюдается не только в отношении пар «нейрон – клетка глиобластомы», но и непосредственно между опухолевыми клетками – создается ощущение, что глиобластома по своей физиологии отчасти напоминает электрическую сеть [29, 30].

Zeng et al. [34] описали взаимодействие между нейронами и клетками рака молочной железы. В частности, они обнаружили, что активация рецептора NMDA ассоциирована с метастазированием опухолей молочной железы в головной мозг. Эксперименты на модельных животных продемонстрировали, что угнетение субъединицы NMDAR – белка GluN2B – приводит к замедлению процессов формирования интракраниальных метастазов карцином молочной железы.

### Новые сведения о механизмах метастазирования

Многочисленные попытки анализа мутационных профилей опухолей не выявили значительных различий между первичными новообразованиями и их метастатическими отсевами. Создается ощущение, что первичная опухоль, как правило, имеет (почти) полный спектр мутаций для реализации своего метастатического потенциала [5, 23]. Интересно, что в метастатических очагах зачастую наблюдается удвоение генома («genome doubling») [23]. По-видимому, многие компоненты процессов метастазирования не связаны напрямую с генетическими изменениями в клетке, а сопряжены с другими биологическими механизмами.

Tasdogan et al. [27] изучали метастазирование меланомы. Они сравнили клеточные линии, обладающие большим и маленьким метастатическим потенциалом. Оказалось, что клетки, способные к массивному метастазированию, потребляют значительное количество лактата за счет высокой актив-

ности мембранного транспортера MCT1. Подавление функции MCT1 посредством фармакологического ингибитора AZD3965 приводило к заметному замедлению процессов метастазирования, но при этом не влияло на рост первичных опухолей. Эти эксперименты открывают перспективу для поиска новых методов лечения рака.

Интересные результаты представлены в работе Angus et al. [2]. Исследователи анализировали биопсийный материал, извлеченный из метастатических очагов от пациенток с раком молочной железы, посредством полногеномного секвенирования. Полученные результаты сравнивались со сведениями о мутационных профилях первичных опухолей, представленных в базах данных. Было установлено, что в 13% случаев метастатического заболевания наблюдаются признаки дефицита репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации – этот вариант карцином может демонстрировать чувствительность к производным платины и ингибиторам PARP. Еще 11% образцов характеризовались высокой мутационной нагрузкой, что, по-видимому, можно расценивать как индикатор потенциальной чувствительности к иммунотерапии. В 1,5% образцов отмечалась микросателлитная нестабильность. Примечательно, что мутационный портрет метастатических очагов отражал историю системной терапии, которая предшествовала забору биологического материала и полногеномному секвенированию. В целом, мутационные портреты, выявленные Angus et al., 2019, заметно отличались от профилей мутаций первичных карцином, доступных в интернет-ресурсах.

### Новая функция гена p53

Ген p53 (TP53) является одним из самых изученных генов человека. Он выполняет колоссальный спектр функций, в частности, контролирует процессы клеточного деления, репарации ДНК, программируемой клеточной гибели и т. д. Работа Wellenstein et al. [32] сообщает о новой функции данного гена: установлено, что утрата p53, которая наблюдается примерно в половине опухолей человека, сопровождается рядом биологических эффектов, приводящих к системному воспалению. В частности, инактивация p53 сопровождается увеличением продукции опухолевыми клетками лиганда WNT. Этот лиганд воздействует на макрофаги, которые, в свою очередь, активируют продукцию интерлейкина 1-бэта. Интерлейкин 1-бэта стимулирует мобилизацию нейтрофилов, что сопровождается появлением признаков системного воспаления и, как следствие, созданием благоприятной среды для процессов метастазирования. Примечательно, что блокирование продукции WNT сопровождается прекращением стимуляции макрофагов, снижением уровня нейтрофилов, угасанием процессов воспаления и снижением частоты формирования метастазов. Данная работа предполагает, что

модификация биологических процессов, связанных с воспалением, может оказаться перспективным компонентом терапии опухолей.

### Использование химиотерапии для сенситизации опухолей к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа

Многие экспериментаторы предпринимали попытки оказывать различные физические, химические или биологические воздействия на опухоли с целью повышения их иммуногенности. Считается, что подобные манипуляции могут приводить к «проявлению» опухолевых антигенов, а также способствовать привлечению клеток иммунной системы непосредственно к очагу новообразования. Известно, что экспозиция опухоли к низким дозам радиотерапии сопровождается активацией генов каскада интерферона. Опубликованы исследования, продемонстрировавшие элиминацию регуляторных иммуносупрессорных клеток из опухолевого очага под воздействием цитостатиков. Voorwerk et al. [31] включили в исследование 67 пациенток с метастатическим трижды-негативным раком молочной железы, которые получали терапию ниволумабом либо с самого начала лечения, либо после индукционного воздействия радиационной или цитостатической терапией. Было установлено, что краткосрочное применение цисплатина или доксорубина значительно увеличивают вероятность ответа на иммунотерапию. Назначение цитостатиков сопровождалось перепрограммированием профиля экспрессии генов, вовлеченных в регуляцию иммунного ответа. Таким образом, данное исследование свидетельствует о том, что применение химиотерапии может изменять микроокружение опухоли и увеличивать эффективность последующей иммунотерапии.

### Онкогенные мутации в нормальных тканях

Мутации в онкогенах зачастую рассматриваются как перспективный маркер для ранней диагностики рака [8]. Несколько лет назад в распоряжении ученых появились методики, которые позволяют достоверно изучать геном исчезающе малых количеств биологического материала, включая единичные клетки. Эти исследования достоверно показывают, что присутствие соматических мутаций вообще, и онкогенных мутаций в частности, может быть совместимым с нормальным фенотипом клеток и тканей [33]. В целом, это утверждение вполне согласуется с представлениями о молекулярных механизмах канцерогенеза, в соответствии с которыми появление опухолевых очагов требует сочетанного повреждения нескольких онкогенов и супрессорных генов, а не единичных генетических событий [10]. Накопление соматических мутаций особенно характерно для органов, которые контактируют с внешней средой, особенно с канцерогенами, при этом мутационная нагрузка коррелирует с пролиферативной активностью ткани и заметно увеличивается с возрастом [33]. В целом, определенный уровень накопления мутаций следует рассматривать как вариант нормы: по-видимому, полная защита от мутационных процессов требует неадекватного напряжения защитных систем клетки и мешает адаптации клеток к изменяющимся внешним условиям. Более того, в то время как присутствие мутаций в онкогенах и супрессорных генах является необходимым условием для злокачественной трансформации, формирование анатомически различимого неопластического очага, вероятно, требует также определенных перmissive условий со стороны микроокружения будущей опухоли [21].

### Список литературы

1. Aleksakhina S.N., Kashyap A., Imyanitov E.N. Mechanisms of acquired tumor drug resistance // *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. – 2019. – Vol. 1872, № 2. – P. 1883-10.
2. Angus L., Smid M., Wilting S.M., van Riet J., Van Hoeck A., Nguyen L., Nik-Zainal S., Steenbruggen T.G., Tjan-Heijnen V.C.G., Labots M., van Riel J.M.G.H., Bloemendal H.J., Steeghs N., Lolkema M.P., Voest E.E., van de Werken H.J.G., Jager A., Cuppen E., Sleijfer S., Martens J.W.M. The genomic landscape of metastatic breast cancer highlights changes in mutation and signature frequencies // *Nat Genet*. – 2019. – Vol. 51, № 10. – P. 1450-1458.
3. Barria A. Dangerous liaisons as tumour cells form synapses with neurons // *Nature*. – 2019. – Vol. 573, № 7775. – P. 499-501.
4. Behan F.M., Iorio F., Picco G., Gonçalves E., Beaver C.M., Migliardi G., Santos R., Rao Y., Sassi F., Pinnelli M., Ansari R., Harper S., Jackson D.A., McRae R., Pooley R., Wilkinson P., van der Meer D., Dow D., Buser-Doepner C., Bertotti A., Trusolino L., Stronach E.A., Saez-Rodriguez J., Yusa K., Garnett M.J. Prioritization of cancer therapeutic targets using CRISPR-Cas9 screens // *Nature*. – 2019. – Vol. 568, № 7753. – P. 511-516.
5. Birkbak N.J., McGranahan N. Cancer Genome Evolutionary Trajectories in Metastasis // *Cancer Cell*. – 2020. – Vol. 37, № 1. – P. 8-19.
6. Bryant K.L., Stalnecker C.A., Zeitouni D., Klomp J.E., Peng S., Tikunov A.P., Gunda V., Pierobon M., Waters A.M., George S.D., Tomar G., Papke B., Hobbs G.A., Yan L., Hayes T.K., Diebl J.N., Goode G.D., Chaika N.V., Wang Y.,

Zhang G.F., Witkiewicz A.K., Knudsen E.S., Petricoin E.F. 3rd, Singh P.K., Macdonald J.M., Tran N.L., Lyssiotis C.A., Ying H., Kimmelman A.C., Cox A.D., Der C.J. Combination of ERK and autophagy inhibition as a treatment approach for pancreatic cancer // *Nat Med.* – 2019. – Vol. 25, № 4. – P. 628–640.

7. Canon J., Rex K., Saiki A.Y., Mobr C., Cooke K., Bagal D., Gaida K., Holt T., Knutson C.G., Koppada N., Lanman B.A., Werner J., Rapaport A.S., San Miguel T., Ortiz R., Osgood T., Sun J.R., Zhu X., McCarter J.D., Volak L.P., Houk B.E., Fakih M.G., O'Neil B.H., Price T.J., Falchook G.S., Desai J., Kuo J., Govindan R., Hong D.S., Ouyang W., Henary H., Arvedson T., Cee V.J., Lipford J.R. The clinical KRAS (G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity // *Nature.* – 2019. – Vol. 575, № 7781. – P. 217–223.

8. Cohen J.D., Li L., Wang Y., Thoburn C., Afsari B., Danilova L., Douville C., Javed A.A., Wong F., Mattox A., Hruban R.H., Wolfgang C.L., Goggins M.G., Dal Molin M., Wang T.L., Roden R., Klein A.P., Ptak J., Dobbyn L., Schaefer J., Silliman N., Popoli M., Vogelstein J.T., Browne J.D., Schoen R.E., Brand R.E., Tie J., Gibbs P., Wong H.L., Mansfield A.S., Jen J., Hanash S.M., Falconi M., Allen P.J., Zhou S., Bettegowda C., Diaz L.A. Jr., Tomasetti C., Kinzler K.W., Vogelstein B., Lennon A.M., Papadopoulos N. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test // *Science.* – 2018. – Vol. 359, № 6378. – P. 926–930.

9. Dummer R., Schadendorf D., Ascierto P.A., Arance A., Dutriaux C., Di Giacomo A.M., Rutkowski P., Del Vecchio M., Gutzmer R., Mandala M., Thomas L., Demidov L., Garbe C., Hogg D., Liszkay G., Queirolo P., Wasserman E., Ford J., Weill M., Sirulnik L.A., Jehl V., Bozón V., Long G.V., Flaberty K. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18, № 4. – P. 435–445.

10. Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis // *Cell.* – 1990. – Vol. 61, № 5. – P. 759–67.

11. Gay C.M., Parseghian C.M., Byers L.A. This Is Our Cells Under Pressure: Decreased DNA Damage Repair in Response to Targeted Therapies Facilitates the Emergence of Drug-Resistant Clones // *Cancer Cell.* – 2020. – Vol. 37, № 1. – P. 5–7.

12. Hallin J., Engstrom L.D., Hargis L., Calinisan A., Aranda R., Briere D.M., Sudhakar N., Bowcut V., Baer B.R., Ballard J.A., Burkard M.R., Fell J.B., Fischer J.P., Vigers G.P., Xue Y., Gatto S., Fernandez-Banet J., Pavlicek A., Velastagui K., Chao R.C., Barton J., Pierobon M., Baldelli E., Petricoin E.F. 3rd, Cassidy D.P., Marx M.A., Rybkin I.I., Johnson M.L., Ou S.I., Lito P., Papadopoulos K.P., Jänne P.A., Olson P., Christensen J.G. The KRAS (G12C) Inhibitor MRTX849 Provides Insight toward Therapeutic Susceptibility of KRAS-Mutant Cancers in Mouse Models and Patients // *Cancer Discov.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 54–71.

13. Herbst R.S., Schlessinger J. Small molecule combats cancer-causing KRAS protein at last // *Nature.* – 2019. – Vol. 575, № 7782. – P. 294–295.

14. Kaiser J. After decades, progress against an «undruggable» cancer target // *Science.* – 2019. – Vol. 366, № 6465. – P. 561.

15. Kim J.W., Marquez C.P., Kostyrko K., Koebne A.L., Marini K., Simpson D.R., Lee A.G., Leung S.G., Sayles L.C., Shragar J., Ferrer I., Paz-Ares L., Gephart M.H., Vicent S., Cochran J.R., Sweet-Cordero E.A. Antitumor activity of an engineered decoy receptor targeting CLCF1-CNTFR signaling in lung adenocarcinoma // *Nat Med.* – 2019. – Vol. 25, № 11. – P. 1783–1795.

16. Kinsey C.G., Camolotto S.A., Boespflug A.M., Guillen K.P., Foth M., Truong A., Schuman S.S., Shea J.E., Seipp M.T., Yap J.T., Burrell L.D., Lum D.H., Whisenant J.R., Gilcrease G.W. 3rd, Cavalieri C.C., Rebbein K.M., Cutler S.L., Affolter K.E., Welm A.L., Welm B.E., Scaife C.L., Snyder E.L., McMahon M. Protective autophagy elicited by RAF→MEK→ERK inhibition suggests a treatment strategy for RAS-driven cancers // *Nat Med.* – 2019. – Vol. 25, № 4. – P. 620–627.

17. Lander E.S. The Heroes of CRISPR // *Cell.* – 2016. – Vol. 164, № 1–2. – P. 18–28.

18. Lin A., Giuliano C.J., Palladino A., John K.M., Abramowicz C., Yuan M.L., Sausville E.L., Lukow D.A., Liu L., Chait A.R., Galluzzo Z.C., Tucker C., Sbeltzer J.M. Off-target toxicity is a common mechanism of action of cancer drugs undergoing clinical trials // *Sci Transl Med.* – 2019. – Vol. 11, № 509. – P. eaaw8412.

19. Massard C., Michiels S., Féré C., Le Deley M.C., Lacroix L., Hollebecque A., Verlingue L., Ileana E., Rosellini S., Ammari S., Ngo-Camus M., Bableda R., Gazzah A., Varga A., Postel-Vinay S., Lorient Y., Even C., Breuskin I., Auger N., Job B., De Baere T., Deschamps F., Vielh P., Scoazec J.Y., Lazar V., Richon C., Ribrag V., Deutsch E., Angevin E., Vassal G., Eggermont A., André F., Soria J.C. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial // *Cancer Discov.* – 2017. – Vol. 7, № 6. – P. 586–595.

20. McCormick F. Sticking it to KRAS: Covalent Inhibitors Enter the Clinic // *Cancer Cell.* – 2020. – Vol. 37, № 1. – P. 3–4.

21. Nik-Zainal S., Hall B.A. Cellular survival over genomic perfection // *Science.* – 2019. – Vol. 366, № 6467. – P. 802–803.

22. Pich O., Muñoz F., Lolkema M.P., Steeghs N., Gonzalez-Perez A., Lopez-Bigas N. The mutational footprints of cancer therapies // *Nat Genet.* – 2019. – Vol. 51, № 12. – P. 1732–1740.

23. Priestley P., Baber J., Lolkema M.P., Steeghs N., de Bruijn E., Shale C., Duyvesteyn K., Haidari S., van Hoeck A., Onstenk W., Roepman P., Voda M., Bloemendal H.J., Tjan-Heijnen V.C.G., van Herpen C.M.L., Labots M., Witteveen P.O., Smit E.F., Sleijfer S., Voest E.E., Cuppen E. Pan-cancer whole-genome analyses of metastatic solid tumours // *Nature.* – 2019. – Vol. 575, № 7781. – P. 210–216.

24. Rodon J., Soria J.C., Berger R., Miller W.H., Rubin E., Kugel A., Tsimberidou A., Saintigny P., Ackerstein A., Braña I., Lorient Y., Afsbar M., Miller V., Wunder F., Bresson C., Martini J.F., Raynaud J., Mendelsohn J., Batist G., Onn A., Tabernero J., Schilsky R.L., Lazar V., Lee J.J., Kurzrock R. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial // *Nat Med.* – 2019. – Vol. 25, № 5. – P. 751–758.

25. Russo M., Crisafulli G., Sogari A., Reilly N.M., Arena S., Lamba S., Bartolini A., Amodio V., Magri A., Novara L., Sarotto I., Nagel Z.D., Pietti C.G., Amatu A., Sartore-Bianchi A., Siena S., Bertotti A., Trusolino L., Corigliano M.,

Gberardi M., Lagomarsino M.C., Di Nicolantonio F., Bardelli A. Adaptive mutability of colorectal cancers in response to targeted therapies // *Science*. – 2019. – Vol. 366, № 6472. – P. 1473–1480.

26. Sicklick J.K., Kato S., Okamura R., Schwaederle M., Habn M.E., Williams C.B., De P., Krie A., Piccioni D.E., Miller V.A., Ross J.S., Benson A., Webster J., Stephens P.J., Lee J.J., Fanta P.T., Lippman S.M., Leyland-Jones B., Kurzrock R. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study // *Nat Med*. – 2019. – Vol. 25, № 5. – P. 744–750.

27. Tasdogan A., Faubert B., Ramesh V., Ubellacker J.M., Shen B., Solmonson A., Murphy M.M., Gu Z., Gu W., Martin M., Kasitinin S.Y., Vandergriff T., Mathews T.P., Zhao Z., Schadendorf D., DeBerardinis R.J., Morrison S.J. Metabolic heterogeneity confers differences in melanoma metastatic potential // *Nature*. – 2020. – Vol. 577, № 7788. – P. 115–120.

28. Venkataramani V., Tanev D.I., Strable C., Studier-Fischer A., Fankhauser L., Kessler T., Körber C., Kardorff M., Ratliff M., Xie R., Horstmann H., Messer M., Paik S.P., Knabbe J., Sabm F., Kurz F.T., Acikgöz A.A., Herrmannsdörfer F., Agarwal A., Bergles D.E., Chalmers A., Miletic H., Turcan S., Mawrin C., Hänggi D., Liu H.K., Wick W., Winkler F., Kuner T. Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression // *Nature*. – 2019. – Vol. 573, № 7775. – P. 532–538.

29. Venkatesh H.S. The neural regulation of cancer // *Science*. – 2019. – Vol. 366, № 6468. – P. 965.

30. Venkatesh H.S., Morishita W., Geraghty A.C., Silverbush D., Gillespie S.M., Arzt M., Tam L.T., Espenel C., Ponnuswami A., Ni L., Woo P.J., Taylor K.R., Agarwal A., Regev A., Brang D., Vogel H., Hervey-Jumper S., Bergles D.E., Svà M.L., Malenka R.C., Monje M. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits // *Nature*. – 2019. – Vol. 573, № 7775. – P. 539–545.

31. Voorwerk L., Slagter M., Horlings H.M., Sikorska K., van de Vijver K.K., de Maaker M., Nederlof I., Kluin R.J.C., Warren S., Ong S., Wiersma T.G., Russell N.S., Lalezari F., Schouten P.C., Bakker N.A.M., Ketelaars S.L.C., Peters D., Lange C.A.H., van Werkhoven E., van Tinteren H., Mandjes I.A.M., Kemper I., Onderwater S., Chababi M., Wilgenhof S., Haanen J.B.A.G., Salgado R., de Visser K.E., Sonke G.S., Wessels L.F.A., Linn S.C., Schumacher T.N., Blank C.U., Kok M. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial // *Nat Med*. – 2019. – Vol. 25, № 6. – P. 920–928.

32. Wellenstein M.D., Coffelt S.B., Duits D.E.M., van Miltenburg M.H., Slagter M., de Rink I., Henneman L., Kas S.M., Prekovic S., Hau C.S., Vrijland K., Drenth A.P., de Korte-Grimmerink R., Schut E., van der Heijden I., Zwart W., Wessels L.F.A., Schumacher T.N., Jonkers J., de Visser K.E. Loss of p53 triggers WNT-dependent systemic inflammation to drive breast cancer metastasis // *Nature*. – 2019. – Vol. 572, № 7770. – P. 538–542.

33. Yizhak K., Aguet F., Kim J., Hess J.M., Kübler K., Grimsby J., Frazer R., Zhang H., Haradhvala N.J., Rosebrock D., Livitz D., Li X., Arich-Landkof E., Shores N., Stewart C., Segrè A.V., Branton P.A., Polak P., Ardlie K.G., Getz G. RNA sequence analysis reveals macroscopic somatic clonal expansion across normal tissues // *Science*. – 2019. – Vol. 364, № 6444. – P. eaaw0726.

34. Zeng Q., Michael I.P., Zhang P., Saghafeina S., Knott G., Jiao W., McCabe B.D., Galván J.A., Robinson H.P.C., Zlobec I., Ciriello G., Hanahan D. Synaptic proximity enables NMDAR signalling to promote brain metastasis // *Nature*. – 2019. – Vol. 573, № 7775. – P. 526–531.

## References

1. Aleksakhina S.N., Kashyap A., Imyanitov E.N. Mechanisms of acquired tumor drug resistance. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019; 1872(2): 1883-10. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.188310.

2. Angus L., Smid M., Wilting S.M., van Riet J., Van Hoeck A., Nguyen L., Nik-Zainal S., Steenbruggen T.G., Tjan-Heijnen V.C.G., Labots M., van Riel J.M.G.H., Bloemendal H.J., Steeghs N., Lolkema M.P., Voest E.E., van de Werken H.J.G., Jager A., Cuppen E., Sleijfer S., Martens J.W.M. The genomic landscape of metastatic breast cancer highlights changes in mutation and signature frequencies. *Nat Genet*. 2019 Oct; 51(10): 1450-1458.

3. Barria A. Dangerous liaisons as tumour cells form synapses with neurons. *Nature*. 2019; 573(7775): 499-501. doi: 10.1038/d41586-019-02746-7.

4. Beban F.M., Iorio F., Picco G., Gonçalves E., Beaver C.M., Migliardi G., Santos R., Rao Y., Sassi F., Pinnelli M., Ansari R., Harper S., Jackson D.A., McRae R., Pooley R., Wilkinson P., van der Meer D., Dow D., Buser-Doepner C., Bertotti A., Trusolino L., Stronach E.A., Saez-Rodriguez J., Yusa K., Garnett M.J. Prioritization of cancer therapeutic targets using CRISPR-Cas9 screens. *Nature*. 2019 Apr; 568(7753): 511-516.

5. Birkbak N.J., McGranahan N. Cancer Genome Evolutionary Trajectories in Metastasis. *Cancer Cell*. 2020; 37(1): 8-19. doi: 10.1016/j.ccell.2019.12.004.

6. Bryant K.L., Stalnecker C.A., Zeitouni D., Klomp J.E., Peng S., Tikunov A.P., Gunda V., Pierobon M., Waters A.M., George S.D., Tomar G., Papke B., Hobbs G.A., Yan L., Hayes T.K., Diebl J.N., Goode G.D., Chaika N.V., Wang Y., Zhang G.F., Witkiewicz A.K., Knudsen E.S., Petricoin E.F. 3rd, Singh P.K., Macdonald J.M., Tran N.L., Lyssiotis C.A., Ying H., Kimmelman A.C., Cox A.D., Der C.J. Combination of ERK and autophagy inhibition as a treatment approach for pancreatic cancer. *Nat Med*. 2019 Apr; 25(4): 628-640.

7. Canon J., Rex K., Saiki A.Y., Mober C., Cooke K., Bagal D., Gaida K., Holt T., Knutson C.G., Koppada N., Lanman B.A., Werner J., Rapaport A.S., San Miguel T., Ortiz R., Osgood T., Sun J.R., Zhu X., McCarter J.D., Volak L.P., Houk B.E., Fakih M.G., O'Neil B.H., Price T.J., Falchook G.S., Desai J., Kuo J., Govindan R., Hong D.S., Ouyang W., Henary H.,



Arvedson T., Cee V.J., Lipford J.R. The clinical KRAS (G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature*. 2019 Nov; 575(7781): 217-223. doi: 10.1038/s41586-019-1694-1.

8. Cohen J.D., Li L., Wang Y., Thoburn C., Afsari B., Danilova L., Douville C., Javed A.A., Wong F., Mattox A., Hruban R.H., Wolfgang C.L., Goggins M.G., Dal Molin M., Wang T.L., Roden R., Klein A.P., Ptak J., Dobbyn L., Schaefer J., Silliman N., Popoli M., Vogelstein J.T., Browne J.D., Schoen R.E., Brand R.E., Tie J., Gibbs P., Wong H.L., Mansfield A.S., Jen J., Hanash S.M., Falconi M., Allen P.J., Zhou S., Bettegowda C., Diaz L.A. Jr., Tomasetti C., Kinzler K.W., Vogelstein B., Lennon A.M., Papadopoulos N. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018 Feb 23; 359(6378): 926-930.

9. Dummer R., Schadendorf D., Ascierto P.A., Arance A., Dutriaux C., Di Giacomo A.M., Rutkowski P., Del Vecchio M., Gutzmer R., Mandala M., Thomas L., Demidov L., Garbe C., Hogg D., Lischkay G., Queirolo P., Wasserman E., Ford J., Weill M., Sirulnik L.A., Jehl V., Bozón V., Long G.V., Flaherty K. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Apr; 18(4): 435-445. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30180-8.

10. Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990 Jun 1; 61(5): 759-67.

11. Gay C.M., Parseghian C.M., Byers L.A. This Is Our Cells Under Pressure: Decreased DNA Damage Repair in Response to Targeted Therapies Facilitates the Emergence of Drug-Resistant Clones. *Cancer Cell*. 2020; 37(1): 5-7. doi: 10.1016/j.ccell.2019.12.005.

12. Hallin J., Engstrom L.D., Hargis L., Calinisan A., Aranda R., Briere D.M., Sudbakar N., Bowcut V., Baer B.R., Ballard J.A., Burkard M.R., Fell J.B., Fischer J.P., Vigers G.P., Xue Y., Gatto S., Fernandez-Banet J., Pavlicek A., Velastagui K., Chao R.C., Barton J., Pierobon M., Baldelli E., Patricoin E.F. 3rd, Cassidy D.P., Marx M.A., Rybkin I.I., Johnson M.L., Ou S.I., Lito P., Papadopoulos K.P., Jänne P.A., Olson P., Christensen J.G. The KRAS (G12C) Inhibitor MRTX849 Provides Insight toward Therapeutic Susceptibility of KRAS-Mutant Cancers in Mouse Models and Patients. *Cancer Discov*. 2020 Jan; 10(1): 54-71.

13. Herbst R.S., Schlessinger J. Small molecule combats cancer-causing KRAS protein at last. *Nature*. 2019; 575(7782): 294-295. doi: 10.1038/d41586-019-03242-8.

14. Kaiser J. After decades, progress against an «undruggable» cancer target. *Science*. 2019; 366(6465): 561.

15. Kim J.W., Marquez C.P., Kostyrko K., Koebne A.L., Marini K., Simpson D.R., Lee A.G., Leung S.G., Sayles L.C., Shrager J., Ferrer I., Paz-Ares L., Gephart M.H., Vicent S., Cochran J.R., Sweet-Cordero E.A. Antitumor activity of an engineered decoy receptor targeting CLCF1-CNTFR signaling in lung adenocarcinoma. *Nat Med*. 2019 Nov; 25(11): 1783-1795. doi: 10.1038/s41591-019-0612-2.

16. Kinsey C.G., Camolotto S.A., Boespflug A.M., Guillen K.P., Foth M., Truong A., Schuman S.S., Shea J.E., Seipp M.T., Yap J.T., Burrell L.D., Lum D.H., Whisenant J.R., Gilcrease G.W. 3rd, Cavalieri C.C., Rehbein K.M., Cutler S.L., Affolter K.E., Welm A.L., Welm B.E., Scaife C.L., Snyder E.L., McMahon M. Protective autophagy elicited by RAF→MEK→ERK inhibition suggests a treatment strategy for RAS-driven cancers. *Nat Med*. 2019 Apr; 25(4): 620-627.

17. Lander E.S. The Heroes of CRISPR. *Cell*. 2016; 164(1-2): 18-28. doi: 10.1016/j.cell.2015.12.041.

18. Lin A., Giuliano C.J., Palladino A., John K.M., Abramowicz C., Yuan M.L., Sausville E.L., Lukow D.A., Liu L., Chait A.R., Galluzzo Z.C., Tucker C., Sbeltzer J.M. Off-target toxicity is a common mechanism of action of cancer drugs undergoing clinical trials. *Sci Transl Med*. 2019 Sep 11; 11(509): eaaw8412. doi: 10.1126/scitranslmed.aaw8412.

19. Massard C., Michiels S., Féré C., Le Deley M.C., Lacroix L., Hollebecque A., Verlingue L., Ileana E., Rosellini S., Ammari S., Ngo-Camus M., Bableda R., Gazzab A., Varga A., Postel-Vinay S., Lorient Y., Even C., Breuskin I., Auger N., Job B., De Baere T., Deschamps F., Vielh P., Scoazec J.Y., Lazar V., Richon C., Ribrag V., Deutsch E., Angevin E., Vassal G., Eggermont A., André F., Soria J.C. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discov*. 2017 Jun; 7(6): 586-595.

20. McCormick F. Sticking it to KRAS: Covalent Inhibitors Enter the Clinic. *Cancer Cell*. 2020; 37(1): 3-4. doi: 10.1016/j.ccell.2019.12.009.

21. Nik-Zainal S., Hall B.A. Cellular survival over genomic perfection. *Science*. 2019; 366(6467): 802-803. doi: 10.1126/science.aax8046.

22. Pich O., Muñoz F., Lolkema M.P., Steeghs N., Gonzalez-Perez A., Lopez-Bigas N. The mutational footprints of cancer therapies. *Nat Genet*. 2019; 51(12): 1732-1740.

23. Priestley P., Baber J., Lolkema M.P., Steeghs N., de Bruijn E., Shale C., Duyvesteyn K., Haidari S., van Hoeck A., Onstenk W., Roepman P., Voda M., Bloemendal H.J., Tjan-Heijnen V.C.G., van Herpen C.M.L., Labots M., Witteveen P.O., Smit E.F., Sleijfer S., Voest E.E., Cuppen E. Pan-cancer whole-genome analyses of metastatic solid tumours. *Nature*. 2019 Nov; 575(7781): 210-216.

24. Rodon J., Soria J.C., Berger R., Miller W.H., Rubin E., Kugel A., Tsimberidou A., Saintigny P., Ackerstein A., Braña I., Lorient Y., Afsbar M., Miller V., Wunder F., Bresson C., Martini J.F., Raynaud J., Mendelsohn J., Batist G., Onn A., Tabernero J., Schilsky R.L., Lazar V., Lee J.J., Kurzrock R. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. *Nat Med*. 2019 May; 25(5): 751-758. doi: 10.1038/s41591-019-0424-4.

25. Russo M., Crisafulli G., Sogari A., Reilly N.M., Arena S., Lamba S., Bartolini A., Amodio V., Magri A., Novara L., Sarotto L., Nagel Z.D., Piatt C.G., Amatu A., Sartore-Bianchi A., Siena S., Bertotti A., Trusolino L., Corigliano M., Gherardi M., Lagomarsino M.C., Di Nicolantonio F., Bardelli A. Adaptive mutability of colorectal cancers in response to targeted therapies. *Science*. 2019 Dec 20; 366(6472): 1473-1480.

26. Sicklick J.K., Kato S., Okamura R., Schwaederle M., Habn M.E., Williams C.B., De P., Krie A., Piccioni D.E., Miller V.A., Ross J.S., Benson A., Webster J., Stephens P.J., Lee J.J., Fanta P.T., Lippman S.M., Leyland-Jones B., Kurzrock R. Molecular

profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med.* 2019 May; 25(5): 744-750. doi: 10.1038/s41591-019-0407-5.

27. *Tasdogan A., Faubert B., Ramesh V., Ubellacker J.M., Shen B., Solmonson A., Murphy M.M., Gu Z., Gu W., Martin M., Kasitinon S.Y., Vandergriff T., Mathews T.P., Zhao Z., Schadendorf D., DeBerardinis R.J., Morrison S.J.* Metabolic heterogeneity confers differences in melanoma metastatic potential. *Nature.* 2020 Jan; 577(7788): 115-120.

28. *Venkataramani V., Tanev D.I., Strable C., Studier-Fischer A., Fankhauser L., Kessler T., Körber C., Kardorff M., Ratliff M., Xie R., Horstmann H., Messer M., Paik S.P., Knabbe J., Sabm F., Kurz F.T., Acikgöz A.A., Herrmannsdörfer F., Agarwal A., Bergles D.E., Chalmers A., Miletic H., Turcan S., Maurin C., Hänggi D., Liu H.K., Wick W., Winkler F., Kuner T.* Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. *Nature.* 2019 Sep; 573(7775): 532-538. doi: 10.1038/s41586-019-1564-x.

29. *Venkatesh H.S.* The neural regulation of cancer. *Science.* 2019; 366(6468): 965.

30. *Venkatesh H.S., Morishita W., Geraghty A.C., Silverbush D., Gillespie S.M., Arzt M., Tam L.T., Espenel C., Ponnuswami A., Ni L., Woo P.J., Taylor K.R., Agarwal A., Regev A., Brang D., Vogel H., Hervey-Jumper S., Bergles D.E., Suwà M.L., Malenka R.C., Monje M.* Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits. *Nature.* 2019 Sep; 573(7775): 539-545. doi: 10.1038/s41586-019-1563-y.

31. *Voorwerk L., Slagter M., Horlings H.M., Sikorska K., van de Vijver K.K., de Maaker M., Nederlof I., Kluin R.J.C., Warren S., Ong S., Wiersma T.G., Russell N.S., Lalezari F., Schouten P.C., Bakker N.A.M., Ketelaars S.L.C., Peters D., Lange C.A.H., van Werkhoven E., van Tinteren H., Mandjes I.A.M., Kemper I., Onderwater S., Chhabra M., Wilgenhof S., Haanen J.B.A.G., Salgado R., de Visser K.E., Sonke G.S., Wessels L.F.A., Linn S.C., Schumacher T.N., Blank C.U., Kok M.* Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial. *Nat Med.* 2019 Jun; 25(6): 920-928.

32. *Wellenstein M.D., Coffelt S.B., Duits D.E.M., van Miltenburg M.H., Slagter M., de Rink I., Henneman L., Kas S.M., Prekovic S., Hau C.S., Vrijland K., Drenth A.P., de Korte-Grimmerink R., Schut E., van der Heijden I., Zwart W., Wessels L.F.A., Schumacher T.N., Jonkers J., de Visser K.E.* Loss of p53 triggers WNT-dependent systemic inflammation to drive breast cancer metastasis. *Nature.* 2019 Aug; 572(7770): 538-542.

33. *Yizhak K., Aguet F., Kim J., Hess J.M., Kübler K., Grimsby J., Frazer R., Zhang H., Haradhvala N.J., Rosebrock D., Livitz D., Li X., Arich-Landkof E., Shores N., Stewart C., Segrè A.V., Branton P.A., Polak P., Ardlie K.G., Getz G.* RNA sequence analysis reveals macroscopic somatic clonal expansion across normal tissues. *Science.* 2019 Jun 7; 364(6444): eaaw0726. doi: 10.1126/science.aaw0726.

34. *Zeng Q., Michael I.P., Zhang P., Saghafinia S., Knott G., Jiao W., McCabe B.D., Galván J.A., Robinson H.P.C., Zlobec I., Ciriello G., Hanahan D.* Synaptic proximity enables NMDAR signalling to promote brain metastasis. *Nature.* 2019 Sep; 573(7775): 526-531.