

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И ТРАНСЛЯЦИОННАЯ ОНКОЛОГИЯ В 2023 ГОДУ: ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ИНТЕРЕСНЫХ ОТКРЫТИЙ

Е.Н. Имянитов

ADVANCES IN FUNDAMENTAL AND TRANSLATIONAL ONCOLOGY: THE YEAR 2023 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 ул., 68.

E.N. Imanyaitov

Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
N.N. Petrov Institute of Oncology.
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya ul., 68.

Данная статья является обзором наиболее примечательных событий 2023 года в фундаментальной и трансляционной онкологии.

Ключевые слова: гены, мутации, экспрессия генов, предиктивные маркеры.

This paper describes the most remarkable advances in the fundamental and translational oncology occurred within the year 2023.

Key words: genes, mutations, gene expression, predictive markers.

Новые подходы к лечению рака на примере карцином поджелудочной железы

Рак поджелудочной железы (РПЖ) отличается чрезвычайно агрессивным течением и крайне низкой эффективностью существующих методов лечения. J. Tintelnot et al. [1] проанализировали микробиом у пациентов с РПЖ, характеризующихся различным ответом на химиотерапию. Оказалось, что состав микроорганизмов кишечника у индивидуумов с чувствительностью и резистентностью к стандартным комбинациям цитостатиков значительно различается. Более того, фекальный перенос от больных с химиочувствительными опухолями сдерживал рост РПЖ у экспериментальных мышей, в то время как эта же процедура не приносила положительного эффекта, если в качестве доноров использовались больные с химиорезистентными новообразованиями. Метаболомное профилирование плазмы установило, что пациенты, ответившие на химиотерапию, отличаются повышенным содержанием индол-3-уксусной кислоты (indole-3-acetic acid, 3-IAA). Известно, что индол-3-уксусная кислота является метаболитом триптофана, при этом данное соединение продуцируется микробиотой кишечника. Дальнейший анализ установил, что главными источниками 3-IAA являются *Bacteroides fragilis* и *Bacteroides thetaiotaomicron*. Хотя триптофан может выступать в качестве предшественника 3-IAA, его избыток является опасным, т.к. продукты метаболизма этой

* Данная работа поддержана Российским научным фондом (грант 23-45-10038).

аминокислоты вызывают супрессию противоопухолевого иммунитета. Действительно, длительный (двухнедельный) прием триптофана ускорял рост новообразований у экспериментальных мышей. В то же время четырехдневное обогащение пищи триптофаном оказалось достаточным для повышения уровня индол-3-уксусной кислоты; при этом подобная диета сдерживала прогрессию карцином на фоне цитостатической терапии. Существенно, что данный эффект наблюдался только у тех животных, в отношении которых фекальный перенос выполнялся от пациентов с химиочувствительным РПЖ. Непосредственное добавление 3-IAA к пищевому рациону также способствовало эффективности химиотерапии у подопытных мышей. Более того, расширенное исследование на пациентах с РПЖ установило, что уровень индол-3-уксусной кислоты в плазме достоверно коррелирует с ответом на цитостатические препараты. Таким образом, 3-IAA является перспективным кандидатом для клинических испытаний [1, 2].

Нобелевская премия по физиологии и медицине 2023 г. была присуждена американским ученым Katalin Karikó и Drew Weissman за разработку РНК-вакцин [3]. Изготовление «обычных» вакцин сопряжено с достаточно длительной и трудоемкой процедурой наработки и очистки иммуногенных белков. Использование РНК-вакцины предусматривает инъекцию молекулы РНК, которая кодирует нужный антиген, при этом сама продукция иммуногенного белка в данном случае происходит непосредственно в организме пациента. Наработка РНК значительно проще наработки белков. Наибольшую известность РНК-вакцины получили в ходе борьбы с эпидемией COVID-19. Примечательно, что поворотным моментом в создании РНК-вакцин стала замена уридина на псевдоуридин, позволившая значительно увеличить стабильность молекул РНК. Благодаря простоте и скорости изготовления РНК-вакцины представляются чрезвычайно эффективным подходом для персонализированного лечения рака. L.A. Rojas et al. [4] испытали адъювантную РНК-вакцину на пациентах, у которых был диагностирован рак поджелудочной железы. Опухолевые антигены и индивидуальные варианты пептидов системы HLA были идентифицированы посредством экзомного и транскриптомного секвенирования. В исследование было включено 16 прооперированных пациентов, которые последовательно получали атезолизумаб, РНК-вакцину и стандартную химиотерапию. Экспансия противоопухолевых Т-лимфоцитарных клонов наблюдалась у 8 пациентов, при этом она сопровождалась значительным увеличением безрецидивного периода; фактически, на протяжении 18-месячного периода никто из этих индивидуумов не продемонстрировал рецидив заболевания, в то время как у пациентов без экспансии вакцино-индуцированных Т-лимфоцитов медиана данного показателя составила 13,4 месяца [4, 5].

Продукт «аэробного гликолиза» – лактат – является регулятором митоза

Опухолевые клетки отличаются от нормальных склонностью метаболизировать глюкозу по анаэробному пути даже в присутствии достаточного количества кислорода [6]. Эта особенность была установлена в прошлом веке великим немецким биохимиком Отто Варбургом и получила название «аэробного гликолиза». Хотя Отто Варбург рассматривал «аэробный гликолиз» как одну из возможных причин рака, современные представления о механизмах канцерогенеза отводят данному феномену не более чем вспомогательную роль. Считается, что «аэробный гликолиз» предпочтителен для быстро делящихся трансформированных и нормальных клеток, т.к. он в большей степени отвечает потребностям синтеза новых биологических молекул. «Аэробному гликолизу» обычно отводится исключительно энергетическая функция, заключающаяся в ускоренной продукции АТФ. Исследование W. Liu et al. [7] выявило неожиданную регуляторную роль продукта гликолитического распада глюкозы – лактата. W. Liu et al. установили, что лактат может взаимодействовать с SUMO-протеазой SENP1 и ингибировать ее. Это приводит к ремоделированию т.н. anaphase promoting complex (APC/C). В норме концентрация лактата подвержена физиологическим колебаниям. Опухолевые клетки характеризуются накоплением лактата, причем в особой степени увеличение концентрации данного метаболита характерно для новообразований с недостаточным уровнем васкуляризации. В результате трансформированные клетки теряют способность к сдерживанию клеточного деления. Например, назначение «митотических ядов» – ингибиторов микротрубочек, в частности, таксанов, – должно сопровождаться приостановкой митоза. Повышенная концентрация лактата приводит к тому, что опухолевые клетки не прекращают процесс деления даже при нарушении сборки микротрубочек. Взаимодействие лактата с регуляторами митоза представляется перспективной терапевтической мишенью [7, 8].

Соматическая инактивация PTEN сопровождается угнетением противоопухолевого иммунитета

Фосфатаза PTEN является одним из наиболее известных супрессорных генов. Наследственные мутации в гене PTEN вызывают Cowden-синдром, характеризующийся высоким уровнем предрасположенности к развитию гамартром и некоторых разновидностей рака [9]. Соматическая инактивация PTEN характерна для широкого спектра опухолей. Она способствует активации киназы PI3K, что сопровождается стимуляцией клеточного деления и увеличением устойчивости клеток к неблагоприятным воздействиям. Данный

сигнальный каскад получил значительную информационную поддержку благодаря появлению фармакологического ингибитора PI3K-alpha – препарата алпелисиб. J.S. Bergholz et al. [10] продемонстрировали причастность к опухолевой прогрессии другой разновидности киназы PI3K, а именно, PI3K-kappa-beta. Они установили, что инактивация PTEN сопровождается активацией PI3K-kappa-beta, причем данное событие не только способствует делению опухолевых клеток, но и сопровождается увеличением экспрессии транскрипционного фактора STAT3. STAT3 увеличивает продукцию молекул, формирующих перитуморальную иммуносупрессию. PI3K-beta-селективный ингибитор AZD6482 восстанавливал противотуморальный иммунитет и демонстрировал значительный синергизм с иммунотерапией в экспериментах на мышцах. Эта работа открывает новые перспективы для использования PI3K-антагонистов в онкологической практике [10, 11].

Роль симпатической нервной системы в опухолевой прогрессии

A.M. Globig et al. [12] изучали влияние симпатической нервной системы на противоопухолевый иммунитет. Они продемонстрировали, что катехоламины (в частности, норадреналин), вызывают истощение пула противоопухолевых CD8-T-лимфоцитов. Этот эффект опосредуется взаимодействием норадреналина с рецептором ADRB1, который экспрессируется CD8-положительными T-клетками. Данное наблюдение может иметь клиническую значимость, т.к. онкологические пациенты в целом отличаются повышенным уровнем катехоламинов. Примечательно, что использование бета-блокатора пропранолола демонстрировало синергизм с противоопухолевой иммунотерапией в экспериментах на лабораторных животных [12].

J. Zhu et al. [13] изучали роль агонистов альфа-2-адренергических рецепторов (α_2 -AR) в регуляции противоопухолевой иммунной защиты. Альфа-2-адренергические рецепторы наиболее хорошо изучены в отношении функционирования симпатической нервной системы, однако их экспрессия характерна для широкого спектра тканей и разновидностей клеток. Агонисты α_2 -AR, в частности, guanabenz (GBZ), clonidine (CLD) и guanfacine (GFC), демонстрировали заметную противоопухолевую активность у иммунокомпетентных мышей, тогда как у иммунодефицитных животных подобного эффекта не наблюдалось. Примечательно, что перечисленные вещества вызывали регресс опухолевых очагов как при использовании в качестве монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Механизм действия агонистов α_2 -AR предусматривает влияние на макрофаги, которые, в свою очередь, стимулируют T-лимфоциты [13].

Внутриопухолевая иерархия клеток в новообразованиях мозга: роль «водителей ритма»

D. Hausmann et al. [14] изучали биологические особенности глиобластом. Они обнаружили, что данные новообразования отличаются определенной клеточной иерархией. В частности, глиобластомы содержат участки, которые способны запускать «кальциевые волны» благодаря наличию особого вида опухолевых клеток – т.н. «водителей ритма» (pacemakers). Эти клетки обеспечивают межклеточную коммуникацию посредством кальциевых каналов, осуществляющих передачу сигналов от «водителей ритма» к периферийным клеткам. Подобное взаимодействие является необходимым для поддержания жизнеспособности опухолей. Примечательно, что использование препарата seniparos, который ингибирует ритмические изменения уровня кальция, останавливало рост глиобластом у экспериментальных мышей [14, 15].

Жидкостная биопсия в клинической онкологии

В 2023 г. журнал Nature опубликовал серию работ, посвященную результатам исследования TRACERx. Инициатива TRACERx подразумевала комплексное геномное профилирование различных биологических образцов, полученных от пациентов с подтвержденным раком легкого. Существенно, что для каждого из пациентов была доступна полная клиническая информация, включая результаты проспективного наблюдения; при этом молекулярно-генетическому анализу подвергались множественные образцы (различные участки первичной опухоли, метастазы, плазма и т.д.). Данное исследование внесло важный вклад в изучение фундаментальных механизмов опухолевой прогрессии. Интересные клинические результаты были получены в ходе анализа циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК). Пациенты, у которых цоДНК не выявлялась на дооперационном этапе, характеризовались хорошим прогнозом. Присутствие цоДНК через 4 месяца после операции наблюдалось у 25% больных; этот показатель достигал 49% для тех индивидуумов, у которых впоследствии отмечался рецидив заболевания. Проспективный мониторинг пациентов установил, что появление цоДНК в кровотоке является достоверным предвестником формирования видимых опухолевых очагов [16].

D. Kotani et al. [17] анализировали наличие цоДНК у пациентов с колоректальным раком, которые подверглись хирургическому вмешательству. Оказалось, что присутствие цоДНК через 4 недели после операции было ассоциировано с примерно десятикратным увеличением риска рецидива заболевания. Примечательно, что только цоДНК-позитивные пациенты демонстрировали эффективность адъювантной химиотерапии, в то время как послеоперационное использование цитостатиков представлялось неце-

лесообразным у цоДНК-негативных больных. Более того, анализ динамики уровня цоДНК оказался полезным для индивидуальной оценки эффективности адьювантного лечения колоректального рака [17].

Потенциальная эффективность «универсального» ингибитора KRAS

Активирующие мутации в гене KRAS являются одним из наиболее частых событий, характерных для различных видов новообразований. Создание специфических ингибиторов RAS затруднено малым размером этих белков и их высокой аффинностью к субстрату (ГТФ). В настоящее время в клиническую практику вошли только аллостерические ингибиторы мутированного KRAS, содержащего замену G12C. D. Kim et al. [18] сообщили о создании «универсального» ингибитора KRAS, который удерживает мутантные и нормальные изоформы данного белка в неактивном состоянии, при этом не влияя на функционирование других белков данного семейства – в частности, NRAS и HRAS. Существенно, что применение данного ингибитора у мышей продемонстрировало хорошую переносимость препарата и противоопухолевый эффект в отношении KRAS-мутированных новообразований [18].

Использование комплексного геномного профилирования для «агностического» назначения таргетной терапии

P.J. O'Dwyer et al. [19] обобщили результаты масштабного исследования NCI-MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice), в ходе которого комплексному геномному профилированию были подвергнуты более 6000 опухолей, а более 1500 пациентов получили «агностическую» терапию. Результаты NCI-MATCH в целом подтвердили «агностическое» значение хорошо известных мишеней – например, транслокаций рецепторной тирозинкиназы ALK, амплификаций онкогена HER2, микросателлитной нестабильности, аминокислотных замен в кодоне 600 гена BRAF и т.д. В то же время «сомнительные» мишени, для которых ранее не было достоверно продемонстрировано клинической эффективности того или иного препарата в отношении опухолей определенной локализации, оказались непригодными для «агностического» использования [19].

Новые молекулярные мишени PARP-ингибиторов

Ген SF3B1 участвует в регуляции сплайсинга. Его мутации встречаются с определенной частотой при различных лейкозах, в меланомах кожи и сетчатки, а также в карциномах легкого, предстательной железы, простаты, молочной железы и т.д. P. Bland et al. [20] в серии предклинических экспериментов установили, что мутации в гене SF3B1 ассоциированы с селективной чувствительностью опухолевых клеток к ингибиторам PARP. Подобное наблюдение может

иметь перспективы для организации соответствующих клинических испытаний.

Новый ген наследственного рака молочной железы

N. Wilcox et al. [21] сопоставили результаты экзомного секвенирования (анализа полной кодирующей последовательности генома) нормальной ДНК у 26,368 пациенток с раком молочной железы (РМЖ) и 217,673 здоровых женщин. Эта работа подтвердила хорошо известные данные о причастности инактивирующих мутаций в генах ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 и PALB2 к формированию предрасположенности к РМЖ. Помимо этого, был открыт новый ген наследственного РМЖ – MAP3K1 [21].

Детекция остаточной опухоли после неоадьювантной терапии рака молочной железы

Полный патологический ответ на предоперационную терапию является важным прогностическим маркером при лечении рака молочной железы; при этом в наибольшей степени эта закономерность проявляется для трижды-негативной формы заболевания. Поиск остаточных опухолевых клеток в хирургически иссеченном материале является достаточно трудной процедурой. A.P. Sokolenko et al. [22] пытались увеличить чувствительность детекции минимальной остаточной болезни после неоадьювантной терапии РМЖ. Они принимали во внимание тот факт, что практически все BRCA1-ассоциированные опухоли содержат мутацию в гене TP53. Для каждой пациентки был разработан индивидуализированный тест, основанный на использовании цифровой капельной ПЦР и способный выявлять одну трансформированную клетку в присутствии десяти тысяч нормальных клеток. Вопреки ожиданиям исследователей, применение ультрачувствительного метода детекции минимальной остаточной болезни не увеличило количество пациентов, у которых послеоперационный материал содержал следы опухоли. Действительно, все индивидуумы, у которых визуально был зарегистрирован полный морфологический ответ, оказались TP53-негативными при использовании цифровой капельной ПЦР, в то время как у всех женщин с морфологическими признаками остаточной опухоли в хирургически удаленных тканях выявлялись мутации TP53. Это означает, что пациентки с BRCA1-ассоциированным раком подразделяются на две примерно равные дискретные категории: у одних женщин даже краткосрочная предоперационная терапия приводит к немедленной и полной элиминации опухолевых клонов, в то время как у других пациенток неоадьювантное лечение неизбежно сопровождается формированием остаточной опухоли [22]. Возможно, данное явление связано с наличием или отсутствием персистирующих BRCA1-профицитных клеток в первичном опухолевом материале [23].

Список литературы

1. Tintelnot J., Xu Y., Lesker T.R., Schönlein M., Konczalla L., Giannou A.D., Pelczar P., Kyllies D., Puelles V.G., Bielecka A.A., Peschka M., Cortesi F., Riecken K., Jung M., Amend L., Bröring T.S., Trajkovic-Arsic M., Siveke J.T., Renné T., Zhang D., Boeck S., Strowig T., Uzunoglu F.G., Gungör C., Stein A., Izbicki J.R., Bokemeyer C., Sinn M., Kimmelman A.C., Huber S., Gagliani N. Microbiota-derived 3-IAA influences chemotherapy efficacy in pancreatic cancer // *Nature*. – 2023 Mar. – Vol. 615, № 7950. – P. 168–174.
2. Li L., McAllister F. A gut reaction can tune tumour fate during chemotherapy // *Nature*. – 2023 Mar. – Vol. 615, № 7950. – P. 36–37.
3. Krammer F., Palese P. Profile of Katalin Karikó and Drew Weissman: 2023 Nobel laureates in Physiology or Medicine // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2024 Feb 27. – Vol. 121, № 9. – P. e2400423121.
4. Rojas L.A., Sethna Z., Soares K.C., Olcese C., Pang N., Patterson E., Libm J., Ceglia N., Guasp P., Chu A., Yu R., Chandra A.K., Waters T., Ruan J., Amisaki M., Zebboudj A., Odgerel Z., Payne G., Derhovanessian E., Müller F., Rhee I., Yadav M., Dobrin A., Sadelain M., Luksza M., Cohen N., Tang L., Basturk O., Gönen M., Katz S., Do R.K., Epstein A.S., Momtaz P., Park W., Sugarman R., Varghese A.M., Won E., Desai A., Wei A.C., D'Angelica M.I., Kingham T.P., Mellman I., Merghoub T., Wolchok J.D., Sabin U., Türeci Ö., Greenbaum B.D., Jarnagin W.R., Drebin J., O'Reilly E.M., Balachandran V.P. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer // *Nature*. – 2023 Jun. – Vol. 618, № 7963. – P. 144–150.
5. Huff A.L., Zaidi N. Vaccine boosts T cells that target pancreatic tumours // *Nature*. – 2023 Jun. – Vol. 618, № 7963. – P. 37–38.
6. Hanaban D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer // *Cell*. – 2000 Jan 7. – Vol. 100, № 1. – P. 57–70.
7. Liu W., Wang Y., Bozi L.H.M., Fischer P.D., Jedrychowski M.P., Xiao H., Wu T., Darabedian N., He X., Mills E.L., Burger N., Shin S., Reddy A., Sprenger H.G., Tran N., Winther S., Hinshaw S.M., Shen J., Seo H.S., Song K., Xu A.Z., Sebastian L., Zhao J.J., Dhe-Paganon S., Che J., Gygi S.P., Arthanari H., Chouchani E.T. Lactate regulates cell cycle by remodelling the anaphase promoting complex // *Nature*. – 2023 Apr. – Vol. 616, № 7958. – P. 790–797.
8. Perez M., Meier J.L. Learning the metabolic language of cancer // *Nature*. – 2023 Apr. – Vol. 616, № 7958. – P. 670–671.
9. Imyanitov E.N., Kuligina E.S., Sokolenko A.P., Suspitsin E.N., Yanus G.A., Iyevleva A.G., Ivantsov A.O., Aleksakhina S.N. Hereditary cancer syndromes // *World J Clin Oncol*. – 2023 Feb 24. – Vol. 14, № 2. – P. 40–68.
10. Bergbolz J.S., Wang Q., Wang Q., Ramseier M., Prakadan S., Wang W., Fang R., Kabraji S., Zhou Q., Gray G.K., Abell-Hart K., Xie S., Guo X., Gu H., Von T., Jiang T., Tang S., Freeman G.J., Kim H.J., Shalek A.K., Roberts T.M., Zhao J.J. PI3K β controls immune evasion in PTEN-deficient breast tumours // *Nature*. – 2023 May. – Vol. 617, № 7959. – P. 139–146.
11. Ghebremedhin A., Varner J.A. Enzyme lights dual fires to promote cancer // *Nature*. – 2023 May. – Vol. 617, № 7959. – P. 42–43.
12. Globig A.M., Zhao S., Roginsky J., Maltez V.L., Guiza J., Avina-Ochoa N., Heeg M., Araujo Hoffmann F., Chaudbary O., Wang J., Senturk G., Chen D., O'Connor C., Pfaff S., Germain R.N., Schalper K.A., Emu B., Kaech S.M. The β_1 -adrenergic receptor links sympathetic nerves to T cell exhaustion // *Nature*. – 2023 Oct. – Vol. 622, № 7982. – P. 383–392.
13. Zhu J., Naulaerts S., Boudhan L., Martin M., Gatto L., Van den Eynde B.J. Tumour immune rejection triggered by activation of α_2 -adrenergic receptors // *Nature*. – 2023 Jun. – Vol. 618, № 7965. – P. 607–615.
14. Hausmann D., Hoffmann D.C., Venkataramani V., Jung E., Horschitz S., Tetzlaff S.K., Jabali A., Hai L., Kessler T., Azorin D.D., Weil S., Kourtesakis A., Sievers P., Habel A., Breckwoldt M.O., Karremann M.A., Ratliff M., Messmer J.M., Yang Y., Reyhan E., Wendler S., Löb C., Mayer C., Figarella K., Osswald M., Solecki G., Sahm F., Garaschuk O., Kumer T., Koch P., Schlesner M., Wick W., Winkler F. Autonomous rhythmic activity in glioma networks drives brain tumour growth // *Nature*. – 2023 Jan. – Vol. 613, № 7942. – P. 179–186.
15. Deneen B. Heartbeat of brain tumours targeted // *Nature*. – 2023 Jan. – Vol. 613, № 7942. – P. 29–30.
16. Abbosh C., Frankell A.M., Harrison T., Kisistok J., Garnett A., Johnson L., Veeriah S., Moreau M., Chesh A., Chauzawa T.L., Weiss J., Schroeder M.R., Ward S., Grigoriadis K., Shahpurwalla A., Litchfield K., Puttick C., Biswas D., Karasaki T., Black J.R.M., Martinez-Ruiz C., Bakir M.A., Pich O., Watkins T.B.K., Lim E.L., Huebner A., Moore D.A., Godin-Heymann N., L'Hernault A., Bye H., Odell A., Roberts P., Gomes F., Patel A.J., Manzano E., Hiley C.T., Carey N., Riley J., Cook D.E., Hodgson D., Stetson D., Barrett J.C., Kortlever R.M., Evan G.I., Hackshaw A., Daber R.D., Shaw J.A., Aerts H.J.W.L., Licon A., Stabl J., Jamal-Hanjani M.; TRACERx Consortium; Birckbak N.J., McGranahan N., Swanton C. Tracking early lung cancer metastatic dissemination in TRACERx using ctDNA // *Nature*. – 2023 Apr. – Vol. 616, № 7957. – P. 553–562.
17. Kotani D., Oki E., Nakamura Y., Yukami H., Mishima S., Bando H., Shirasu H., Yamazaki K., Watanabe J., Kotaka M., Hirata K., Akazawa N., Kataoka K., Sharma S., Aushev V.N., Aleshin A., Misumi T., Taniguchi H., Takemasa I., Kato T., Mori M., Yoshino T. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer // *Nat Med*. – 2023 Jan. – Vol. 29, № 1. – P. 127–134.
18. Kim D., Herdeis L., Rudolph D., Zhao Y., Böttcher J., Vides A., Ayala-Santos C.I., Pourfarjam Y., Cuevas-Navarro A., Xue J.Y., Mantoulidis A., Bröker J., Wumberg T., Schaaf O., Popow J., Wolkerstorfer B., Kropatsch K.G., Qu R., de Stanchina E., Sang B., Li C., McConnell D.B., Kraut N., Lito P. Pan-KRAS inhibitor disables oncogenic signalling and tumour growth // *Nature*. – 2023 Jul. – Vol. 619, № 7968. – P. 160–166.
19. O'Dwyer P.J., Gray R.J., Flaberty K.T., Chen A.P., Li S., Wang V., McShane L.M., Patton D.R., Tricoli J.V., Williams P.M., Iafrate A.J., Sklar J., Mitchell E.P., Takebe N., Sims D.J., Coffey B., Fu T., Routbort M., Rubinstein L.V., Little R.F., Arteaga C.L.,

Marinucci D., Hamilton S.R., Conley B.A., Harris L.N., Doroshow J.H. The NCI-MATCH trial: lessons for precision oncology // *Nat Med.* – 2023 Jun. – Vol. 29, № 6. – P. 1349–1357.

20. Bland P., Saville H., Wai P.T., Curnow L., Muirhead G., Nieminiuszczyc J., Ravindran N., John M.B., Hedayat S., Barker H.E., Wright J., Yu L., Mavrommati I., Read A., Peck B., Allen M., Gazinska P., Pemberton H.N., Gulati A., Nash S., Noor F., Guppy N., Roxanis I., Pratt G., Oldreive C., Stankovic T., Barlow S., Kalirai H., Coupland S.E., Broderick R., Alsafadi S., Houy A., Stern M.H., Pettit S., Choudhary J.S., Haider S., Niedzwiedz W., Lord C.J., Natrajan R. SF3B1 hotspot mutations confer sensitivity to PARP inhibition by eliciting a defective replication stress response // *Nat Genet.* – 2023 Aug. – Vol. 55, № 8. – P. 1311–1323.

21. Wilcox N., Dumont M., González-Neira A., Carvalho S., Joly Beauparlant C., Crotti M., Luccarini C., Soucy P., Dubois S., Nuñez-Torres R., Pita G., Gardner E.J., Dennis J., Alonso M.R., Alvarez N., Baynes C., Collin-Deschesnes A.C., Desjardins S., Becher H., Behrens S., Bolla M.K., Castelao J.E., Chang-Claude J., Cornelissen S., Dörk T., Engel C., Gago-Dominguez M., Guénel P., Hadjisavvas A., Habnen E., Hartman M., Herráez B; SGBCC Investigators; Jung A., Keeman R., Kiechle M., Li J., Loizidou M.A., Lush M., Michailidou K., Panayiotidis M.I., Sim X., Teo S.H., Tyrer J.P., van der Kolk L.E., Wablström C., Wang Q., Perry J.R.B., Benítez J., Schmidt M.K., Schmutzler R.K., Pharoah P.D.P., Droit A., Dunning A.M., Kvist A., Devilee P., Easton D.F., Simard J. Exome sequencing identifies breast cancer susceptibility genes and defines the contribution of coding variants to breast cancer risk // *Nat Genet.* – 2023 Sep. – Vol. 55, № 9. – P. 1435–1439.

22. Sokolenko A.P., Moiseyenko F.V., Iyevleva A.G., Ivantsov A.O., Dolmatov G.D., Shelekhova K.V., Gulo E.V., Topal A.X., Artemieva E.V., Abduloeva N.H., Rysev N.A., Barsova D.A., Levchenko N.V., Volkov N.M., Egorenkov V.V., Moiseyenko V.M., Imyanitov E.N. Discrimination between Complete versus Non-Complete Pathologic Response to Neoadjuvant Therapy Using Ultrasensitive Mutation Analysis: A Proof-of-Concept Study in BRCA1-Driven Breast Cancer Patients // *Int J Mol Sci.* – 2023 Jan 18. – Vol. 24, № 3. – P. 1870.

23. Sokolenko A.P., Savonevich E.L., Ivantsov A.O., Raskin G.A., Kuligina E.S., Gorodnova T.V., Preobrazhenskaya E.V., Kleshchov M.A., Tiurin V.I., Mukhina M.S., Kotiv K.B., Shulga A.V., Kuznetsov S.G., Berlev I.V., Imyanitov E.N. Rapid selection of BRCA1-proficient tumor cells during neoadjuvant therapy for ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers // *Cancer Lett.* – 2017 Jul 1. – Vol. 397. – P. 127–132.

References

1. Tintelnot J., Xu Y., Lesker T.R., Schönlein M., Konczalla L., Giannou A.D., Pelczar P., Kylies D., Puelles V.G., Bielecka A.A., Peschka M., Cortesi F., Riecken K., Jung M., Amend L., Bröring T.S., Trajkovic-Arsic M., Siveke J.T., Renné T., Zhang D., Boeck S., Strowig T., Uzumoglu F.G., Güngör C., Stein A., Izbic J.R., Bokemeyer C., Simm M., Kimmelman A.C., Huber S., Gagliani N. Microbiota-derived 3-IAA influences chemotherapy efficacy in pancreatic cancer. *Nature.* 2023 Mar; 615(7950): 168-174.

2. Li L., McAllister F. A gut reaction can tune tumour fate during chemotherapy. *Nature.* 2023 Mar; 615(7950): 36-37.

3. Krammer F., Palese P. Profile of Katalin Karikó and Drew Weissman: 2023 Nobel laureates in Physiology or Medicine. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2024 Feb 27; 121(9): e2400423121.

4. Rojas L.A., Sethna Z., Soares K.C., Olcese C., Pang N., Patterson E., Libm J., Ceglia N., Guasp P., Chu A., Yu R., Chandra A.K., Waters T., Ruan J., Amisaki M., Zeboudj A., Odgerel Z., Payne G., Derbovanessian E., Müller F., Rhee I., Yadav M., Dobrin A., Sadelain M., Łuksza M., Cohen N., Tang L., Basturk O., Gönen M., Katz S., Do R.K., Epstein A.S., Momtaz P., Park W., Sugarman R., Varghese A.M., Won E., Desai A., Wei A.C., D'Angelica M.I., Kingham T.P., Mellman I., Mergboub T., Wolchok J.D., Sabin U., Türeci Ö., Greenbaum B.D., Jarnagin W.R., Drebin J., O'Reilly E.M., Balachandran V.P. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature.* 2023 Jun; 618(7963): 144-150.

5. Huff A.L., Zaidi N. Vaccine boosts T cells that target pancreatic tumours. *Nature.* 2023 Jun; 618(7963): 37-38.

6. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000 Jan 7; 100(1): 57-70.

7. Liu W., Wang Y., Bozi L.H.M., Fischer P.D., Jedrychowski M.P., Xiao H., Wu T., Darabedian N., He X., Mills E.L., Burger N., Shin S., Reddy A., Sprenger H.G., Tran N., Winther S., Hinshaw S.M., Shen J., Seo H.S., Song K., Xu A.Z., Sebastian L., Zhao J.J., Dhe-Paganon S., Che J., Gygi S.P., Arthanari H., Chouchani E.T. Lactate regulates cell cycle by remodelling the anaphase promoting complex. *Nature.* 2023 Apr; 616(7958): 790-797.

8. Perez M., Meier J.L. Learning the metabolic language of cancer. *Nature.* 2023 Apr; 616(7958): 670-671.

9. Imyanitov E.N., Kuligina E.S., Sokolenko A.P., Suspitsin E.N., Yanus G.A., Iyevleva A.G., Ivantsov A.O., Aleksakhina S.N. Hereditary cancer syndromes. *World J Clin Oncol.* 2023 Feb 24; 14(2): 40-68.

10. Bergbolz J.S., Wang Q., Wang Q., Ramseier M., Prakadan S., Wang W., Fang R., Kabraji S., Zhou Q., Gray G.K., Abell-Hart K., Xie S., Guo X., Gu H., Von T., Jiang T., Tang S., Freeman G.J., Kim H.J., Shalek A.K., Roberts T.M., Zhao J.J. PI3K β controls immune evasion in PTEN-deficient breast tumours. *Nature.* 2023 May; 617(7959): 139-146.

11. Ghebremedhin A., Varner J.A. Enzyme lights dual fires to promote cancer. *Nature.* 2023 May; 617(7959): 42-43.

12. Globig A.M., Zhao S., Roginsky J., Maltez V.I., Guiza J., Avina-Ochoa N., Heeg M., Araujo Hoffmann F., Chaudhary O., Wang J., Senturk G., Chen D., O'Connor C., Pfaff S., Germain R.N., Schalper K.A., Emu B., Kaech S.M. The β_1 -adrenergic receptor links sympathetic nerves to T cell exhaustion. *Nature.* 2023 Oct; 622(7982): 383-392.

13. Zhu J., Naualaerts S., Boudhan L., Martin M., Gatto L., Van den Eynde B.J. Tumour immune rejection triggered by activation of $\alpha 2$ -adrenergic receptors. *Nature.* 2023 Jun; 618(7965): 607-615.

14. Hausmann D., Hoffmann D.C., Venkataramani V., Jung E., Horschitz S., Tetzlaff S.K., Jabali A., Hai L., Kessler T., Azorin D.D., Weil S., Kourtesakis A., Sievers P., Habel A., Breckwoldt M.O., Karreman M.A., Ratliff M., Messmer J.M., Yang Y., Reyhan E., Wendler S., Löb C., Mayer C., Figarella K., Osswald M., Solecki G., Sahm F., Garaschuk O., Kuner T.,

Koch P., Schlesner M., Wick W., Winkler F. Autonomous rhythmic activity in glioma networks drives brain tumour growth. *Nature*. 2023 Jan; 613(7942): 179-186.

15. Deneen B. Heartbeat of brain tumours targeted. *Nature*. 2023 Jan; 613(7942): 29-30.

16. Abbosh C., Frankell A.M., Harrison T., Kisistok J., Garnett A., Johnson L., Veeriah S., Moreau M., Chesb A., Chaunzwa T.L., Weiss J., Schroeder M.R., Ward S., Grigoriadis K., Shabpurwalla A., Litchfield K., Puttick C., Biswas D., Karasaki T., Black J.R.M., Martinez-Ruiz C., Bakir M.A., Pich O., Watkins T.B.K., Lim E.L., Huebner A., Moore D.A., Godin-Heymann N., L'Hernault A., Bye H., Odell A., Roberts P., Gomes F., Patel A.J., Manzano E., Hiley C.T., Carey N., Riley J., Cook D.E., Hodgson D., Stetson D., Barrett J.C., Kortlever R.M., Evan G.I., Hacksbaw A., Daber R.D., Shaw J.A., Aerts H.J.W.L., Licon A., Stabl J., Jamal-Hanjani M.; TRACERx Consortium; Birkbak N.J., McGranahan N., Swanton C. Tracking early lung cancer metastatic dissemination in TRACERx using ctDNA. *Nature*. 2023 Apr; 616(7957): 553-562.

17. Kotani D., Oki E., Nakamura Y., Yukami H., Mishima S., Bando H., Shirasu H., Yamazaki K., Watanabe J., Kotaka M., Hirata K., Akazawa N., Kataoka K., Sharma S., Aushev V.N., Aleshin A., Misumi T., Taniguchi H., Takemasa I., Kato T., Mori M., Yoshino T. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Nat Med*. 2023 Jan; 29(1): 127-134.

18. Kim D., Herdeis L., Rudolph D., Zhao Y., Böttcher J., Vides A., Ayala-Santos C.I., Pourfarjam Y., Cuevas-Navarro A., Xue J.Y., Mantoulidis A., Bröker J., Wunberg T., Schaaf O., Popov J., Wolkerstorfer B., Kropatsch K.G., Qu R., de Stanchina E., Sang B., Li C., McConnell D.B., Kraut N., Lito P. Pan-KRAS inhibitor disables oncogenic signalling and tumour growth. *Nature*. 2023 Jul; 619(7968): 160-166.

19. O'Dwyer P.J., Gray R.J., Flaberty K.T., Chen A.P., Li S., Wang V., McShane L.M., Patton D.R., Tricoli J.V., Williams P.M., Iafrate A.J., Sklar J., Mitchell E.P., Takebe N., Sims D.J., Coffey B., Fu T., Roubort M., Rubinstein L.V., Little R.F., Arteaga C.L., Marinucci D., Hamilton S.R., Conley B.A., Harris L.N., Doroshow J.H. The NCI-MATCH trial: lessons for precision oncology. *Nat Med*. 2023 Jun; 29(6): 1349-1357.

20. Bland P., Saville H., Wai P.T., Curnow L., Muirhead G., Nieminuszczy J., Ravindran N., John M.B., Hedayat S., Barker H.E., Wright J., Yu L., Mavrommati I., Read A., Peck B., Allen M., Gazinska P., Pemberton H.N., Gulati A., Nash S., Noor F., Guppy N., Roxanis I., Pratt G., Oldreive C., Stankovic T., Barlow S., Kalirai H., Coupland S.E., Broderick R., Alsafadi S., Houy A., Stern M.H., Pettit S., Choudhary J.S., Haider S., Niedzwiedz W., Lord C.J., Natrajan R. SF3B1 hotspot mutations confer sensitivity to PARP inhibition by eliciting a defective replication stress response. *Nat Genet*. 2023 Aug; 55(8): 1311-1323.

21. Wilcox N., Dumont M., González-Neira A., Carvalho S., Joly Beauparlant C., Crotti M., Luccarini C., Soucy P., Dubois S., Nuñez-Torres R., Pita G., Gardner E.J., Dennis J., Alonso M.R., Alvarez N., Baynes C., Collin-Deschesnes A.C., Desjardins S., Becher H., Behrens S., Bolla M.K., Castelao J.E., Chang-Claude J., Cornelissen S., Dörk T., Engel C., Gago-Dominguez M., Guénel P., Hadjisavvas A., Habnen E., Hartman M., Herráez B; SGBCC Investigators; Jung A., Keeman R., Kiechle M., Li J., Loizidou M.A., Lush M., Michailidou K., Panayiotidis M.I., Sim X., Teo S.H., Tyrer J.P., van der Kolk L.E., Wahlström C., Wang Q., Perry J.R.B., Benitez J., Schmidt M.K., Schmutzler R.K., Pharoah P.D.P., Droit A., Dunning A.M., Kvist A., Devilee P., Easton D.F., Simard J. Exome sequencing identifies breast cancer susceptibility genes and defines the contribution of coding variants to breast cancer risk. *Nat Genet*. 2023 Sep; 55(9): 1435-1439.

22. Sokolenko A.P., Moiseyenko F.V., Iyevleva A.G., Ivantsov A.O., Dolmatov G.D., Shelekhova K.V., Gulo E.V., Topal A.X., Artemieva E.V., Abduloeva N.H., Rysev N.A., Barsova D.A., Levchenko N.V., Volkov N.M., Egorenkov V.V., Moiseyenko V.M., Imyaninov E.N. Discrimination between Complete versus Non-Complete Pathologic Response to Neoadjuvant Therapy Using Ultrasensitive Mutation Analysis: A Proof-of-Concept Study in BRCA1-Driven Breast Cancer Patients. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 18; 24(3): 1870.

23. Sokolenko A.P., Savonevich E.L., Ivantsov A.O., Raskin G.A., Kuligina E.S., Gorodnova T.V., Preobrazhenskaya E.V., Kleshchov M.A., Tiurin V.I., Mukhina M.S., Kotiv K.B., Shulga A.V., Kuznetsov S.G., Berlev I.V., Imyaninov E.N. Rapid selection of BRCA1-proficient tumor cells during neoadjuvant therapy for ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers. *Cancer Lett*. 2017 Jul 1; 397: 127-132.