

ФГБУ «Национальный  
медицинский  
исследовательский центр  
онкологии  
им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России  
(Санкт-Петербург, Россия)

# ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ В 2021 ГОДУ: ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ИНТЕРЕСНЫХ ОТКРЫТИЙ\*

Е.Н. Имянитов

## ADVANCES IN FUNDAMENTAL ONCOLOGY: THE YEAR 2021 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. 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 ul., 68.*

Данная статья является обзором наиболее примечательных событий 2021 года в фундаментальной и трансляционной онкологии.

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

This paper describes the most remarkable advances in fundamental and translational oncology occurred within the year 2021.

**Keywords:** *Genes, mutations, gene expression, predictive markers.*

## Новый амбициозный проект по поиску противоопухолевых препаратов

Революция в методическом обеспечении молекулярно-генетических исследований рака привела к тому, что сейчас практически для каждой разновидности новообразований создан исчерпывающий каталог опухоль-специфических мутаций и экспрессионных нарушений. Для некоторых мутаций, открытых в ходе систематического скрининга изменений последовательности ДНК в трансформированных клетках, разработаны эффективные противоопухолевые препараты – в качестве наиболее демонстративного примера можно привести замены в кодоне 600 гена BRAF, которые были обнаружены в ходе систематического анализа генов киназ и послужили стартовой точкой для создания BRAF-ингибиторов [1]. Следует с сожалением отметить, что спектр активирующих мутаций в опухолях весьма узок, поэтому перспективы широкого клинического использования ингибиторов киназ или других онкобелков представляются ограниченными. Значительно чаще в новообразованиях наблюдаются инактивирующие события в генах, участвующих в регуляции репарации ДНК, клеточного цикла, программируемой клеточной гибели т.д. Трансформированные клетки, утратившие активность того или иного фермента, могут обладать повышенной чувствительностью к достаточно простым химическим агентам. Например, карциномы, характеризующиеся инактивацией генов BRCA1 или BRCA2, характеризуются хорошими клиническими ответами на производные платины,

\* Данная работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (грант 19-515-25001).

митомидин Ц, бифункциональные алкилирующие агенты, ингибиторы PARP и т.д. [2].

Учёные из двух учреждений, лидирующих в области генетического анализа опухолей – Wellcome Sanger Institute in Hinxton (Великобритания) и Broad Institute in Cambridge, Massachusetts (США) – стали инициаторами очень амбициозного проекта [3]. Они предполагают создать коллекцию клеточных линий, соответствующих наиболее распространённым разновидностям рака, и выполнить чрезвычайно масштабные эксперименты. В частности, для каждой линии предполагается создать «библиотеки» изогенных клеток, в каждой из которых посредством геномного редактирования будет инактивирован один из 22 000 генов человека. Ожидается, что этот скрининговый эксперимент выявит гены, подавление активности которых губительно для трансформированных, но не для здоровых клеток. В качестве примера можно привести некоторых участников клеточного метаболизма, которые сами по себе не являются мишенями для онкогенных мутаций, но при этом являются крайне необходимыми для поддержания жизнеспособности опухолей. Помимо этого, учёные планируют использовать библиотеки химических соединений, которые будут применяться как сами по себе, так и в комбинации с избирательными генными нокаутами. Ожидается, что эта инициатива приведёт к идентификации принципиально новых способов воздействия на раковые клетки.

### Новые представления о ранних этапах формирования опухолей

Процесс превращения нормальных клеток в опухолевые предусматривает последовательное накопление нескольких мутаций в онкогенах и генах-супрессорах. На протяжении многих лет первостепенное внимание уделялось особенностям внутриклеточных процессов, ассоциированных с повреждениями тех или иных генов [4]. Исследования последних лет демонстрируют, что мутации, возникающие в предопухолевых клетках, существенно изменяют характер их взаимодействия с нормальными клеточными клонами.

Yum et al. [5] изучали влияние мутаций в генах KRAS и PIK3CA на свойства клеток кишечного эпителия. Оказалось, что появление этих мутаций приводит к секреции клетками биологически активных субстанций, в частности, активаторов сигнального каскада BMP и ингибиторов сигнального пути WNT. Эти факторы вызывали дифференцировку, т.е. элиминацию, нормальных стволовых клеток, находящихся в непосредственной близости с мутированными клонами. Примечательно, что клетки стромы также начинали секретировать факторы дифференцировки, причём этот процесс сопровождался элиминацией нормальных, но не KRAS- или PIK3CA-мутированных стволовых клеток. В результате предопухолевые

клетки, содержащие перечисленные мутации, быстро замещали нормальный кишечный эпителий.

Сходные по своей биологической сути наблюдения были сделаны в исследованиях van Neerven et al. [6] и Flanagan et al. [7]. Ко-культивирование клеток, содержащих мутацию в гене APC, и нормальных клеток продемонстрировано, что мутированные клетки угнетают пролиферацию не содержащих мутацию клонов. Этот же процесс наблюдался в том случае, если к нормальным клеткам добавляли культуральную среду, в которой поддерживались клетки с мутацией APC. Дальнейшие эксперименты выявили, что эти эффекты опосредует секретируемый белок NOTUM, который является ингибитором сигнального пути WNT.

В целом, накоплена критическая масса наблюдений, свидетельствующих о том, что предопухолевые клетки не только опережают нормальные клоны по скорости накопления клеточной массы вследствие изменения баланса между пролиферацией и апоптозом, но и активно подавляют жизнедеятельность соседних, немутированных клеток. По-видимому, данный феномен играет существенную роль в опухолевой прогрессии [5-8].

### Прогресс в изучении механизмов метастазирования опухолей

Ранние исследования механизмов рака предполагали, что формирование метастазов является относительно простым процессом, связанным с миграцией и закреплением трансформированных клеток в других органах. Считалось, что сам факт попадания злокачественных клонов в печень, лёгкие, кости, мозг и т.д. неизбежно приводит к дальнейшему формированию метастатических опухолевых масс. Более современные исследования демонстрируют, что единичные опухолевые клетки, открепившиеся от первичного опухолевого очага и осевшие в других органах, длительное время могут находиться в dormantном состоянии.

Эксперименты последних лет свидетельствуют о том, что сдерживание клеток в dormantном состоянии может осуществляться одной из разновидностей иммунных клеток – т.н. натуральными киллерами (natural killers, NK). NK-клетки являются участниками защитных реакций, опосредуемых врождённым иммунитетом. Исследования, выполненные на онкологических пациентах, показывают, что увеличенное количество NK-клеток коррелирует со снижением риска метастазирования целого ряда опухолей [8].

Correia et al. [9] изучали экспрессионные профили микроокружения dormantных клеток рака молочной железы, персистирующих в печени мышей. Анализ транскриптомов выявил признаки активации иммунных механизмов, опосредуемых NK-клетками. Более того, миграция опухолевых клеток в печень сопровождалась увеличением количества натураль-

ных киллеров. Направленная элиминация NK-клеток стимулировала появление видимых метастазов. Напротив, стимуляция натуральных киллеров интерлейкином-15 сдерживала метастазирование. Correia et al. [9] установили, что индукция дормантного состояния осуществляется NK-клетками посредством секреции интерферона-гамма.

Помимо клеток иммунной системы, сдвиг баланса между дормантным состоянием и активным ростом метастазов может происходить в результате влияния т.н. звёздчатых клеток печени. Эта разновидность стромальных клеток является доминирующим компонентом ткани печени у пациентов с циррозом [8]. Звёздчатые клетки способны секретировать цитокин CXCL12. CXCL12 взаимодействует с рецептором CXCR4, расположенным на NK-лимфоцитах, и угнетает их противоопухолевую активность [9]. Данное исследование открывает достаточно широкие перспективы для лекарственного воздействия на процессы метастазирования посредством специфической интерференции с биологическими молекулами, вовлечёнными в этот процесс.

### **Биологические механизмы, лежащие в основе синергизма иммунотерапии и «абскопальной» радиотерапии**

Большое внимание клинических онкологов привлекают эффекты, наблюдаемый в ходе т.н. абскопальной радиотерапии. Известно, что у некоторых онкологических пациентов облучение отдельных опухолевых очагов может приводить к регрессу анатомически отдалённых метастазов, которые не были расположены в зоне радиотерапевтического воздействия. Считается, что этот феномен связан с радиоиндуцированной презентацией опухолеспецифических антигенов клеткам иммунной системы. Установлено, что назначение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа может увеличивать эффективность абскопальной радиотерапии [10].

Hou et al. [11] изучали механизмы синергизма, наблюдаемого при сочетанном назначении иммунотерапии и «абскопальной» радиотерапии. Они обратили внимание на клетки-предшественники эритроидного ростка CD45<sup>-</sup>Ter119<sup>+</sup>CD71<sup>+</sup>, которые продуцируют пептид артемин (ARTN) и стимулируют пролиферацию опухолевых клеток посредством активации рецептора RET. Примечательно, что опухоль-стимулирующее действие эритропоэтина, применяемого для лечения анемии у онкологических пациентов, связывают именно с этим механизмом. Применение как иммунотерапии, так и радиотерапии приводило к увеличению количества клеток CD45<sup>-</sup>Ter119<sup>+</sup>CD71<sup>+</sup> в селезёнке и повышению концентрации ARTN в плазме. Пациенты, получавшие радиоиммунотерапию, демонстрировали признаки угнетения спленоцитов CD45<sup>-</sup>Ter119<sup>+</sup>CD71<sup>+</sup> и продукции ARTN.

### **Микроорганизмы, присутствующие в опухоли, могут индуцировать противоопухолевый иммунитет**

Сам факт присутствия микроорганизмов в некоторых новообразованиях можно считать твёрдо доказанным явлением. Kalaoglu et al. [12] анализировали репертуар пептидов, которые могут распознаваться клетками иммунной системы за счёт взаимодействия с молекулами HLA. Учёные изучили 17 метастазов, полученных от 9 пациентов с меланомой, и обнаружили присутствие пептидов бактериального происхождения. Существенно, что эти пептиды продемонстрировали все признаки причастности к формированию естественного противоопухолевого иммунитета, а также к потенцированию лечебных эффектов иммунотерапии.

### **Рецептор DDR1 как потенциальная мишень для терапии рака**

Многие опухоли характеризуются отсутствием инфильтрирующих иммунных клеток – этот феномен называется «immune exclusion». Считается, что вытеснению опухолевых клеток может способствовать присутствие избыточного количества волокон в экстрацеллюлярном матриксе, окружающем опухолевые клетки.

Sun et al. [13] установили, что discoidin domain receptor 1 (DDR1) – рецептор, взаимодействующий с коллагеном и обладающий тирозинкиназной активностью, может опосредовать вытеснение иммунных клеток из опухолевого очага. Направленная инактивация DDR1 в трижды-негативных карциномах молочной железы приводила к появлению лимфоцитарной инфильтрации и регрессу новообразований в экспериментах на иммунокомпетентных мышах. В то же время, DDR1-нокаутные опухоли демонстрировали хорошую жизнеспособность у иммунодефицитных животных, что позволило сделать предположение о роли этого гена в формировании противоопухолевого иммунного ответа. Трижды-негативные РМЖ, полученные от пациенток с данным заболеванием, демонстрировали корреляцию между уровнем экспрессии DDR1-транскрипта и признаками «immune exclusion». Высокая экспрессия этого гена коррелировала с плохим прогнозом заболевания. Примечательно, что DDR1 опосредовал увеличение плотности экстрацеллюлярного матрикса не за счёт своей тирозинкиназной активности, а посредством взаимодействия экстрацеллюлярного домена данного белка с коллагеном. Использование антител к DDR1, нейтрализующих этот процесс, способствовало миграции иммунных клеток внутрь опухолевой массы и приводило к уменьшению размеров опухолевых очагов у экспериментальных животных.

Известно, что DDR1-экспрессирующие клетки могут продуцировать экстрацеллюлярный фрагмент

гена DDR1, который не связан с клеточной мембраной. По-видимому, в то время как тирозинкиназный рецептор DDR1 играет роль в регуляции внутриклеточных процессов, его экстрацеллюлярная часть может выполнять другие функции, в частности модулировать активность противоопухолевого иммунитета [13].

### **Активация рецептора андрогенов сдерживает рост эстроген-рецептор-позитивных карцином молочной железы**

Многие карциномы молочной железы экспрессируют рецептор андрогенов. Долгие годы считалось, что в отдельных случаях активация этого рецептора может способствовать росту опухолей данной локализации, при этом некоторые клинические исследования включали попытки использования антагонистов данного рецептора.

Hickey et al. [14] выполнили серию убедительных экспериментов, заставляющих пересмотреть роль рецептора андрогенов. Оказалось, что в контексте эстроген-чувствительного рака молочной железы (РМЖ) данный рецептор выполняет роль супрессора опухолевого роста. Стимуляция рецептора андрогенов сдерживала рост ER-позитивных карцином молочной железы, а его инактивация провоцировала опухолевую прогрессию и способствовала формированию резистентности к терапии. Существенно, что в распоряжении врачей уже имеются селективные модуляторы рецептора андрогенов, которые стимулируют его активность, но при этом не приводят к тяжёлым побочным эффектам, в частности, к вирилизации получающих лечение пациенток. Более того, рецептор андрогенов присутствует практически во всех ER-позитивных РМЖ, т.е. может рассматриваться как универсальная молекулярная мишень для этого заболевания.

### **Микрофлора кишечника может способствовать прибавке веса у людей, которые бросили курить**

Курение является одним из главных экзогенных факторов возникновения рака. Значительное количество курильщиков сообщают о желании расстаться с этой пагубной привычкой с целью сохранения здоровья. Помимо никотиновой зависимости, борьбе с курением препятствуют сведения о нежелательных последствиях, наблюдаемых у бывших курильщиков. В частности, прекращения курения зачастую ассоциировано со значительной прибавкой веса, при этом у некоторых бывших курильщиков величина этой прибавки достигает опасных значений [15].

Fluhr et al. [15] выполняли эксперименты на мышах и установили, что начало курения (ингаля-

ция табачного дыма) и отказ от курения вызывают значительные изменения в композиции кишечной микрофлоры. Эти процессы сопровождаются изменением соотношения метаболитов кишечной микробиоты, диметилглицина – вещества, способствующего набору веса – и N-ацетилглицина – субстанции, способствующей похуданию. Примечательно, что наличие изменений микробиоты у курильщиков было подтверждено в экспериментах на добровольцах. Эти наблюдения могут привести в разработке методов фармакологической поддержки людей, решившихся на отказ от курения.

### **Микрофлора кишечника может продуцировать андрогены у пациентов, подвергшихся гормональной абляции с целью лечения рака предстательной железы**

Удивительные наблюдения сделаны в работе Pernigoni et al. [16]. Исследователи установили, что как у экспериментальных мышей, так и у пациентов, подвергающихся антиандрогенной терапии, наблюдается изменение свойств микрофлоры кишечника, при этом активируются процессы, способствующие конверсии неактивных андрогенов в активные субстанции. Состав микробиоты характеризуется существенным половым диморфизмом, при этом концентрация тестостерона и дигидротестостерона в кишечнике у мужчин значительно превышает таковую в плазме. Примечательно, что андрогены могут абсорбироваться из кишечника в периферический кровоток [17, 18]. Pernigoni et al. [16] установили, что назначение антибиотиков замедляет формирование резистентности опухолей простаты к эндокринной терапии. Более того, перенос фекального материала от пациентов, опухоли которых контролируется гормональной абляцией, восстанавливает эффективность антиандрогенов в случае кастрат-резистентного рака.

### **Новый молекулярно-генетический тест для прогнозирования чувствительности опухолей к производным платины и PARP-ингибиторам**

Избирательная чувствительность новообразований к производным платины и PARP-ингибиторам была изначально продемонстрирована на наследственных раках, которые характеризуются биаллельной инактивацией генов BRCA1/2 и, как следствие, дефицитом восстановления двунитевых разрывов ДНК посредством гомологичной рекомбинации. Существенно, что в случае наследственных опухолевых синдромов мутация в одной из копий гена BRCA1/2 унаследована от родителей и присутствует

в каждой клетке. Опухолевые клеток характеризуются соматической утратой оставшегося аллеля гена BRCA1/2. Схожие биологические характеристики могут наблюдаться не только в наследственных, но и в спорадических новообразованиях. В редких случаях выявляются соматические инактивирующие мутации в обеих копиях BRCA1/2. В некоторых новообразованиях наблюдается метилирование цитозинов, расположенных в промоторе BRCA1. Иногда биаллельной инактивации подвергаются гены, сходные с BRCA1/2 по своим функциям, например, PALB2, RAD51C, RAD51D [2].

Выявления дефектов гомологичной рекомбинации ДНК сталкивается с большими техническими трудностями. Например, многие гены, участвующие в процессах репарации двунитевых разрывов ДНК, не являются критичными для этого процесса – в качестве примеров можно привести ATM и CHEK2, утрата которых не сопровождается приобретением опухоли чувствительности к производным платины и PARP-ингибиторам [19-21]. Современные методы лабораторной генетики не всегда позволяют достоверно дифференцировать случаи моноаллельной и биаллельной инактивации гена. В целом, молекулярные тесты, ориентированные на анализ статуса отдельных генов, представляются неоптимальным подходом к анализу статуса систем репарации ДНК,

т.к. они не позволяют выполнить комплексную оценку систем поддержания целостности генома.

Альтернативный способ выявления чувствительности новообразований к производным платины и PARP-ингибиторам основан на оценке последствий инактивации системы гомологичной рекомбинации ДНК. Опухоли, накапливающие двунитевые разрывы ДНК, характеризуются специфическим характером нарушений молекулярного кариотипа. Наиболее известная технология, предусматривающая комплексный анализ хромосомных нарушений, разработана американской компанией Myriad Genetics. Соответствующий тест, получивший название Homologous recombination deficiency (HRD) score, предусматривает анализ нескольких разновидностей хромосомных нарушений, при этом исключительное право на выполнение этого теста принадлежит фирме-разработчику данного протокола. Нашим коллективом предложена новая методика анализа HRD [22]. Она основана на выявлении частоты и распределения хромосомных разрывов при помощи секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) [23]. Эта методика достоверно позволяет дифференцировать между платиночувствительными и платинорезистентными карциномами. Существенно, что данная технология прошла клиническую валидацию и по своим характеристикам не уступает тесту Myriad Genetics.

## Литература

1. Davies H., Bignell G.R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S., Teague J., Woffendin H., Garnett M.J., Bottomley W., Davis N., Dicks E., Ewing R., Floyd Y., Gray K., Hall S., Hawes R., Hughes J., Kosmidou V., Menzies A., Mould C., Parker A., Stevens C., Watt S., Hooper S., Wilson R., Jayatilake H., Gusterson B.A., Cooper C., Shipley J., Hargrave D., Pritchard-Jones K., Maitland N., Chenevix-Trench G., Riggins G.J., Bigner D.D., Palmieri G., Cossu A., Flanagan A., Nicholson A., Ho J.W., Leung S.Y., Yuen S.T., Weber B.L., Seigler H.F., Darrow T.L., Paterson H., Marais R., Marshall C.J., Wooster R., Stratton M.R., Futreal P.A. Mutations of the BRAF gene in human cancer // *Nature*. – 2002. – Vol. 417, № 6892. – P. 949–54.
2. Aleksakhina S.N., Imyanitov E.N. Cancer Therapy Guided by Mutation Tests: Current Status and Perspectives // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22, № 20. – P. 10931.
3. Boehm J.S., Garnett M.J., Adams D.J., Francis H.E., Golub T.R., Hahn W.C., Iorio F., McFarland J.M., Parts L., Vazquez F. Cancer research needs a better map // *Nature*. – 2021. – Vol. 589, № 7843. – P. 514–516.
4. Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis // *Cell*. – 1990. – Vol. 61, № 5. – P. 759–767.
5. Yum M.K., Han S., Fink J., Wu S.S., Dabrowska C., Trendafilova T., Mustata R., Chatzeli L., Azzarelli R., Pshenichnaya I., Lee E., England F., Kim J.K., Stange D.E., Philpott A., Lee J.H., Koo B.K., Simons B.D. Tracing oncogene-driven remodelling of the intestinal stem cell niche // *Nature*. – 2021. – Vol. 594, № 7863. – P. 442–447.
6. van Neerven S.M., de Groot N.E., Nijman L.E., Scicluna B.P., van Driel M.S., Lecca M.C., Warmerdam D.O., Kakkar V., Moreno L.F., Vieira Braga F.A., Sanches D.R., Ramesh P., Ten Hoorn S., Aelvoet A.S., van Boxel M.F., Koens L., Krawczyk P.M., Koster J., Dekker E., Medema J.P., Winton D.J., Bijlsma M.F., Morrissey E., Léveillé N., Vermeulen L. Apc-mutant cells act as supercompetitors in intestinal tumour initiation // *Nature*. – 2021. – Vol. 594, № 7863. – P. 436–441.
7. Flanagan D.J., Pentimikko N., Luopajarvi K., Willis N.J., Gilroy K., Raven A.P., McGarry L., Englund J.I., Webb A.T., Scharaw S., Nasreddin N., Hodder M.C., Ridgway R.A., Minnee E., Sphyris N., Gilchrist E., Najumudeen A.K., Romagnolo B., Perret C., Williams A.C., Clevers H., Nummela P., Lähde M., Alitalo K., Hietakangas V., Hedley A., Clark W., Nixon C., Kirschner K., Jones E.Y., Ristimäki A., Leedham S.J., Fish P.V., Vincent J.P., Katajisto P., Sansom O.J. NOTUM from Apc-mutant cells biases clonal competition to initiate cancer // *Nature*. – 2021. – Vol. 594, № 7863. – P. 430–435.
8. Lopes N., Vivier E. Natural killer cells lull tumours into dormancy // *Nature*. – 2021. – Vol. 594, № 7864. – P. 501–502.
9. Correia A.L., Guimaraes J.C., Auf der Maur P., De Silva D., Trefny M.P., Okamoto R., Bruno S., Schmidt A., Mertz K., Volkmann K., Terracciano L., Zippelius A., Vetter M., Kurzeder C., Weber W.P., Bentires-Alj M. Hepatic stellate cells suppress NK cell-sustained breast cancer dormancy // *Nature*. – 2021. – Vol. 594, № 7864. – P. 566–571.

10. Janopaul-Naylor J.R., Shen Y., Qian D.C., Buchwald Z.S. The Abscopal Effect: A Review of Pre-Clinical and Clinical Advances // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 20. – P. 11061.
11. Hou Y., Liang H.L., Yu X., Liu Z., Cao X., Rao E., Huang X., Wang L., Li L., Bugno J., Fu Y., Chmura S.J., Wu W., Luo S.Z., Zheng W., Arina A., Jutzy J., McCall A.R., Vokes E.E., Pitroda S.P., Fu Y.X., Weichselbaum R.R. Radiotherapy and immunotherapy converge on elimination of tumor-promoting erythroid progenitor cells through adaptive immunity // *Sci Transl Med.* – 2021 Feb 24. – Vol. 13, № 582. – P. eabb0130.
12. Kalaora S., Nagler A., Nejman D., Alon M., Barbolin C., Barnea E., Ketelaars S.L.C., Cheng K., Vervier K., Sbental N., Bussi Y., Rotkopf R., Levy R., Benedek G., Trabish S., Dadosh T., Levin-Zaidman S., Geller L.T., Wang K., Greenberg P., Yagel G., Peri A., Fuks G., Bhardwaj N., Reuben A., Hermida L., Johnson S.B., Galloway-Peña J.R., Shropshire W.C., Bernatchez C., Haymaker C., Arora R., Roitman L., Eilam R., Weinberger A., Lotan-Pompan M., Lotem M., Admon A., Levin Y., Lawley T.D., Adams D.J., Levesque M.P., Besser M.J., Schachter J., Golani O., Segal E., Geva-Zatorsky N., Ruppin E., Kvistborg P., Peterson S.N., Wargo J.A., Straussman R., Samuels Y. Identification of bacteria-derived HLA-bound peptides in melanoma // *Nature.* – 2021. – Vol. 592, № 7852. – P. 138–143.
13. Sun X., Wu B., Chiang H.C., Deng H., Zhang X., Xiong W., Liu J., Rozeboom A.M., Harris B.T., Blommaert E., Gomez A., Garcia R.E., Zhou Y., Mitra P., Prevost M., Zhang D., Banik D., Isaacs C., Berry D., Lai C., Chaldekas K., Laibam P.S., Brantner C.A., Popratiloff A., Jin V.X., Zhang N., Hu Y., Pujana M.A., Curiel T.J., An Z., Li R. Tumour DDR1 promotes collagen fibre alignment to instigate immune exclusion // *Nature.* – 2021. – Vol. 599, № 7886. – P. 673–678.
14. Hickey T.E., Selth L.A., Chia K.M., Laven-Law G., Milioli H.H., Roden D., Jindal S., Hui M., Finlay-Schultz J., Ebrahimie E., Birrell S.N., Stelloo S., Iggo R., Alexandrou S., Caldon C.E., Abdel-Fatab T.M., Ellis I.O., Zwart W., Palmieri C., Sartorius C.A., Swarbrick A., Lim E., Carroll J.S., Tilley W.D. The androgen receptor is a tumor suppressor in estrogen receptor-positive breast cancer // *Nat Med.* – 2021. – Vol. 27, № 2. – P. 310–320.
15. Flubr L., Mor U., Kolodziejczyk A.A., Dori-Bachash M., Leshem A., Itav S., Cohen Y., Suez J., Zmora N., Moresi C., Molina S., Ayalon N., Valdés-Mas R., Hornstein S., Karbi H., Kviatcovsky D., Livne A., Bukimer A., Eliyahu-Müller S., Metz A., Brandis A., Mehlman T., Kuperman Y., Tsoory M., Stettner N., Harmelin A., Shapiro H., Elinav E. Gut microbiota modulates weight gain in mice after discontinued smoke exposure // *Nature.* – 2021 Dec. – Vol. 600, № 7890. – P. 713–719.
16. Pernigoni N., Zagato E., Calcinotto A., Troiani M., Mestre R.P., Cali B., Attanasio G., Troisi J., Minini M., Mosole S., Revandkar A., Pasquini E., Elia A.R., Bossi D., Rinaldi A., Rescigno P., Flohr P., Hunt J., Neeb A., Buroni L., Guo C., Welti J., Ferrari M., Grioni M., Gauthier J., Gharaibeh R.Z., Palmisano A., Lucchini G.M., D'Antonio E., Merler S., Bolis M., Grassi F., Esposito A., Bellone M., Briganti A., Rescigno M., Theurillat J.P., Jobin C., Gillissen S., de Bono J., Alimonti A. Commensal bacteria promote endocrine resistance in prostate cancer through androgen biosynthesis // *Science.* – 2021. – Vol. 374, № 6564. – P. 216–224.
17. Markle J.G., Frank D.N., Mortin-Toth S., Robertson C.E., Feazel L.M., Rolle-Kampczyk U., von Bergen M., McCoy K.D., Macpherson A.J., Danska J.S. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity // *Science.* – 2013. – Vol. 339, № 6123. – P. 1084–8.
18. McCulloch J.A., Trinchieri G. Gut bacteria enable prostate cancer growth. *Science.* 2021. – Vol. 374, № 6564. – P. 154–155.
19. Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Sokolenko A.P., Baskina S.V., Venina A.R., Anisimova E.I., Bizin I.V., Ivantsov A.O., Belysheva Y.V., Chernyakova A.P., Togo A.V., Imyanitov E.N. Somatic loss of the remaining allele occurs approximately in half of CHEK2-driven breast cancers and is accompanied by a border-line increase of chromosomal instability // *Breast Cancer Res Treat.* – 2022 (in press).
20. Lotan T.L., Kaur H.B., Salles D.C., Murali S., Schaeffer E.M., Lanchbury J.S., Isaacs W.B., Brown R., Richardson A.L., Cussenot O., Cancel-Tassin G., Timms K.M., Antonarakis E.S. Homologous recombination deficiency (HRD) score in germline BRCA2- versus ATM-altered prostate cancer // *Mod Pathol.* – 2021. – Vol. 34, № 6. – P. 1185–1193.
21. Stopsack K.H. Efficacy of PARP Inhibition in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer is Very Different with Non-BRCA DNA Repair Alterations: Reconstructing Prespecified Endpoints for Cohort B from the Phase 3 PROfound Trial of Olaparib // *Eur Urol.* – 2021. – Vol. 79, № 4. – P. 442–445.
22. Tellì M.L., Timms K.M., Reid J., Hennessy B., Mills G.B., Jensen K.C., Szallasi Z., Barry W.T., Winer E.P., Tung N.M., Isakoff S.J., Ryan P.D., Greene-Colozzi A., Gutin A., Sangale Z., Iliev D., Neff C., Abkevich V., Jones J.T., Lanchbury J.S., Hartman A.R., Garber J.E., Ford J.M., Silver D.P., Richardson A.L. Homologous Recombination Deficiency (HRD) Score Predicts Response to Platinum-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer // *Clin Cancer Res.* – 2016. – Vol. 22, № 15. – P. 3764–73.
23. Sokolenko A.P., Gorodnova T.V., Bizin I.V., Kuligina E.S., Kotiv K.B., Romanko A.A., Ermachenkova T.I., Ivantsov A.O., Preobrazhenskaya E.V., Sokolova T.N., Broyde R.V., Imyanitov E.N. Molecular predictors of the outcome of paclitaxel plus carboplatin neoadjuvant therapy in high-grade serous ovarian cancer patients // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2021. – Vol. 88, № 3. – P. 439–450.

## References

1. Davies H., Bignell G.R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S., Teague J., Woffendin H., Garnett M.J., Bottomley W., Davis N., Dicks E., Ewing R., Floyd Y., Gray K., Hall S., Hawes R., Hughes J., Kosmidou V., Menzies A., Mould C., Parker A., Stevens C., Watt S., Hooper S., Wilson R., Jayatilake H., Gusterson B.A., Cooper C., Shipley J., Hargrave D., Pritchard-Jones K., Maitland N., Chenevix-Trench G., Riggins G.J., Bigner D.D., Palmieri G., Cossu A., Flanagan A., Nicholson A., Ho J.W.,

Leung S.Y., Yuen S.T., Weber B.L., Seigler H.F., Darrow T.L., Paterson H., Marais R., Marshall C.J., Wooster R., Stratton M.R., Futreal P.A. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002; 417(6892): 949-54.

2. Aleksakhina S.N., Imyanitov E.N. Cancer Therapy Guided by Mutation Tests: Current Status and Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(20): 10931.

3. Boehm J.S., Garnett M.J., Adams D.J., Francies H.E., Golub T.R., Hahn W.C., Iorio F., McFarland J.M., Parts L., Vazquez F. Cancer research needs a better map. *Nature*. 2021; 589(7843): 514-516.

4. Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990; 61(5): 759-767.

5. Yum M.K., Han S., Fink J., Wu S.S., Dabrowska C., Trendafilova T., Mustata R., Chatzeli L., Azzarelli R., Pshenichnaya I., Lee E., England F., Kim J.K., Stange D.E., Philpott A., Lee J.H., Koo B.K., Simons B.D. Tracing oncogene-driven remodelling of the intestinal stem cell niche. *Nature*. 2021; 594(7863): 442-447.

6. van Neerven S.M., de Groot N.E., Nijman L.E., Scicluna B.P., van Driel M.S., Lecca M.C., Warmerdam D.O., Kakkar V., Moreno L.F., Vieira Braga F.A., Sanches D.R., Ramesh P., Ten Hoorn S., Aelvoet A.S., van Boxel M.F., Koens L., Krawczyk P.M., Koster J., Dekker E., Medema J.P., Winton D.J., Bijlsma M.F., Morrissey E., Léveillé N., Vermeulen L. Apc-mutant cells act as supercompetitors in intestinal tumour initiation. *Nature*. 2021; 594(7863): 436-441.

7. Flanagan D.J., Pentimikko N., Luopajarvi K., Willis N.J., Gilroy K., Raven A.P., MCGarry L., Englund J.I., Webb A.T., Scharaw S., Nasreddin N., Hodder M.C., Ridgway R.A., Minnee E., Sphyris N., Gilchrist E., Najumudeen A.K., Romagnolo B., Perret C., Williams A.C., Clevers H., Nummela P., Lähde M., Alitalo K., Hietakangas V., Hedley A., Clark W., Nixon C., Kirschner K., Jones E.Y., Ristimäki A., Leedham S.J., Fish P.V., Vincent J.P., Katajisto P., Sansom O.J. NOTUM from Apc-mutant cells biases clonal competition to initiate cancer. *Nature*. 2021; 594(7863): 430-435.

8. Lopes N., Vivier E. Natural killer cells lull tumours into dormancy. *Nature*. 2021; 594(7864): 501-502.

9. Correia A.L., Guimaraes J.C., Auf der Maur P., De Silva D., Trefny M.P., Okamoto R., Bruno S., Schmidt A., Mertz K., Volkmann K., Terracciano L., Zippelius A., Vetter M., Kurzeder C., Weber W.P., Bentires-Alj M. Hepatic stellate cells suppress NK cell-sustained breast cancer dormancy. *Nature*. 2021; 594(7864): 566-571.

10. Janopaul-Naylor J.R., Shen Y., Qian D.C., Buchwald Z.S. The Abcopal Effect: A Review of Pre-Clinical and Clinical Advances. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(20): 11061.

11. Hou Y., Liang H.L., Yu X., Liu Z., Cao X., Rao E., Huang X., Wang L., Li L., Bugno J., Fu Y., Chmura S.J., Wu W., Luo S.Z., Zheng W., Arina A., Jutzy J., McCall A.R., Vokes E.E., Pitroda S.P., Fu Y.X., Weichselbaum R.R. Radiotherapy and immunotherapy converge on elimination of tumor-promoting erythroid progenitor cells through adaptive immunity. *Sci Transl Med*. 2021 Feb 24; 13(582): eabb0130.

12. Kalaora S., Nagler A., Nejman D., Alon M., Barbolin C., Barnea E., Ketelaars S.L.C., Cheng K., Vervier K., Shental N., Bussi Y., Rotkopf R., Levy R., Benedek G., Trabish S., Dadosh T., Levin-Zaidman S., Geller L.T., Wang K., Greenberg P., Yagel G., Peri A., Fuks G., Bhardwaj N., Reuben A., Hermida L., Johnson S.B., Galloway-Peña J.R., Shropsire W.C., Bernatchez C., Haymaker C., Arora R., Roitman L., Eilam R., Weinberger A., Lotan-Pompan M., Lotem M., Admon A., Levin Y., Lawley T.D., Adams D.J., Levesque M.P., Besser M.J., Schachter J., Golani O., Segal E., Geva-Zatorsky N., Ruppin E., Kvistborg P., Peterson S.N., Wargo J.A., Straussman R., Samuels Y. Identification of bacteria-derived HLA-bound peptides in melanoma. *Nature*. 2021; 592(7852): 138-143.

13. Sun X., Wu B., Chiang H.C., Deng H., Zhang X., Xiong W., Liu J., Rozeboom A.M., Harris B.T., Blommaert E., Gomez A., Garcia R.E., Zhou Y., Mitra P., Prevost M., Zhang D., Banik D., Isaacs C., Berry D., Lai C., Chaldeckas K., Latham P.S., Brantner C.A., Popratiloff A., Jin V.X., Zhang N., Hu Y., Pujana M.A., Curiel T.J., An Z., Li R. Tumour DDR1 promotes collagen fibre alignment to instigate immune exclusion. *Nature*. 2021; 599(7886): 673-678.

14. Hickey T.E., Selth L.A., Chia K.M., Laven-Law G., Milioli H.H., Roden D., Jindal S., Hui M., Finlay-Schultz J., Ebrahimie E., Birrell S.N., Stelloo S., Iggo R., Alexandrou S., Caldon C.E., Abdel-Fatab T.M., Ellis I.O., Zwart W., Palmieri C., Sartorius C.A., Swarbrick A., Lim E., Carroll J.S., Tilley W.D. The androgen receptor is a tumor suppressor in estrogen receptor-positive breast cancer. *Nat Med*. 2021; 27(2): 310-320.

15. Fluhr L., Mor U., Kolodziejczyk A.A., Dori-Bachash M., Leshem A., Itav S., Cohen Y., Suez J., Zmora N., Moresi C., Molina S., Ayalon N., Valdés-Mas R., Hornstein S., Karbi H., Kviatcovsky D., Livne A., Bukimer A., Elyahu-Miller S., Metz A., Brandis A., Mehlman T., Kuperman Y., Tsoory M., Stettner N., Harmelin A., Shapiro H., Elinav E. Gut microbiota modulates weight gain in mice after discontinued smoke exposure. *Nature*. 2021 Dec; 600(7890): 713-719.

16. Pernigoni N., Zagato E., Calcinotto A., Troiani M., Mestre R.P., Cali B., Attanasio G., Troisi J., Minini M., Mosole S., Revandkar A., Pasquini E., Elia A.R., Bossi D., Rinaldi A., Rescigno P., Flobr P., Hunt J., Neeb A., Buroni L., Guo C., Welti J., Ferrari M., Grioni M., Gauthier J., Gharaiheb R.Z., Palmisano A., Lucchini G.M., D'Antonio E., Merler S., Bolis M., Grassi F., Esposito A., Bellone M., Briganti A., Rescigno M., Theurillat J.P., Jobin C., Gillissen S., de Bono J., Alimonti A. Commensal bacteria promote endocrine resistance in prostate cancer through androgen biosynthesis. *Science*. 2021; 374(6564): 216-224.

17. Markle J.G., Frank D.N., Mortin-Toth S., Robertson C.E., Feazel L.M., Rolle-Kampczyk U., von Bergen M., McCoy K.D., Macpherson A.J., Danks J.S. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science*. 2013; 339(6123): 1084-8.

18. McCulloch J.A., Trinchieri G. Gut bacteria enable prostate cancer growth. *Science*. 2021; 374(6564): 154-155.

19. Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Sokolenko A.P., Baskina S.V., Venina A.R., Anisimova E.I., Bizin I.V., Ivantsov A.O., Belysheva Y.V., Chernyakova A.P., Togo A.V., Imyanitov E.N. Somatic loss of the remaining allele occurs approximately in half of CHEK2-driven breast cancers and is accompanied by a border-line increase of chromosomal instability. *Breast Cancer Res Treat*. 2022 (in press).

20. Lotan T.L., Kaur H.B., Salles D.C., Murali S., Schaeffer E.M., Lanchbury J.S., Isaacs W.B., Brown R., Richardson A.L., Cussenot O., Cancel-Tassin G., Timms K.M., Antonarakis E.S. Homologous recombination deficiency (HRD) score in germline BRCA2- versus ATM-altered prostate cancer. *Mod Pathol.* 2021; 34(6): 1185-1193.

21. Stopsack K.H. Efficacy of PARP Inhibition in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer is Very Different with Non-BRCA DNA Repair Alterations: Reconstructing Prespecified Endpoints for Cohort B from the Phase 3 PROfound Trial of Olaparib. *Eur Urol.* 2021; 79(4): 442-445.

22. Telli M.L., Timms K.M., Reid J., Hennessy B., Mills G.B., Jensen K.C., Szallasi Z., Barry W.T., Winer E.P., Tung N.M., Isakoff S.J., Ryan P.D., Greene-Colozzi A., Gutin A., Sangale Z., Iliev D., Neff C., Abkevich V., Jones J.T., Lanchbury J.S., Hartman A.R., Garber J.E., Ford J.M., Silver D.P., Richardson A.L. Homologous Recombination Deficiency (HRD) Score Predicts Response to Platinum-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(15): 3764-73.

23. Sokolenko A.P., Gorodnova T.V., Bizin I.V., Kuligina E.S., Kotiv K.B., Romanko A.A., Ermachenkova T.I., Ivantsov A.O., Preobrazhenskaya E.V., Sokolova T.N., Broyde R.V., Imyanitov E.N. Molecular predictors of the outcome of paclitaxel plus carboplatin neoadjuvant therapy in high-grade serous ovarian cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021; 88(3): 439-450.