

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-2-8-28>

# Потенциальные возможности использования в онкологии ингибиторов обратной транскриптазы вирусов

О.А. Власова<sup>1</sup>, И.А. Антонова<sup>1</sup>, Х.М. Магомедова<sup>1,2</sup>, М.А. Усолкина<sup>2</sup>, К.И. Кирсанов<sup>1,3</sup>, Г.А. Белицкий<sup>1</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1,4</sup>, М.Г. Якубовская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет»; Россия, 119671 Москва, пр-кт Вернадского, 86;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Ольга Александровна Власова [olya\\_vlasov@mail.ru](mailto:olya_vlasov@mail.ru)

В работе проанализированы статьи, посвященные изучению функционирования фермента обратной транскриптазы эндогенных повторяющихся последовательностей LINE1, механизмов действия и противоопухолевой активности ингибиторов обратной транскриптазы вирусов, имеющиеся в информационных базах биомедицинской литературы SciVerse Scopus, PubMed, Web of Science и РИНЦ (Российский индекс научного цитирования). В обзоре использована информация 140 работ, 95 и 39 из которых были опубликованы в течение 10 и 3 последних лет соответственно; 2 работы представляют собой результаты клинических исследований, а в 45 описаны противоопухолевые свойства исследуемых соединений на различных моделях *in vitro* и *in vivo*.

Цель работы – на основании данных о функциональных свойствах фермента обратной транскриптазы эндогенных повторяющихся последовательностей LINE1 (long interspersed nuclear elements 1) проанализировать потенциальную возможность использования в онкологии ингибиторов обратной транскриптазы вирусов, представив их классификацию и основные механизмы действия.

Около 98 % генома человека составляют повторяющиеся последовательности, в основном мобильные генетические элементы, активация которых приводит к повышению нестабильности генома. В их число входят длинные (LINE) и короткие (short interspersed nuclear element, SINE) повторяющиеся последовательности ДНК, занимающие около 45 % генома человека. Повышение уровня экспрессии этих последовательностей в геноме выявлены при многих формах злокачественных новообразований. Их транспозиция происходит благодаря экспрессии кодируемой LINE1 обратной транскриптазы, гомологичной обратной транскриптазе вирусов. К настоящему времени разработаны и успешно применяются в клинической практике ингибиторы обратной транскриптазы вирусов нуклеозидной и нунуклеозидной структур. Эти препараты демонстрируют ингибирующее действие как на обратную транскриптазу LINE1, так и на теломеразу, которая обеспечивает способность опухолевой клетки преодолевать репликативное старение. Благодаря этим свойствам, данные соединения, как ожидается, должны проявлять собственную противоопухолевую активность и повышать чувствительность опухолевых клеток к проводимой терапии злокачественных новообразований, что экспериментально подтверждается на моделях злокачественных новообразований *in vitro* и *in vivo*. Таким образом, использование в комбинированной терапии ингибиторов обратной транскриптазы представляется целесообразным как для предотвращения дальнейших перестроек генома, вызываемых LINE1, так и для подавления выживаемости опухолевых клеток путем ингибирования теломеразной активности.

**Ключевые слова:** ингибиторы обратной транскриптазы, обратная транскриптаза, длинные диспергированные повторы LINE1, ингибиторы теломеразной активности

**Для цитирования:** Власова О.А., Антонова И.А., Магомедова Х.М. и др. Потенциальные возможности использования в онкологии ингибиторов обратной транскриптазы вирусов. Успехи молекулярной онкологии 2024;11(2):8–28.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-2-8-28>

## Potential to use of viral reverse transcriptase inhibitors in oncology

O.A. Vlasova<sup>1</sup>, I.A. Antonova<sup>1</sup>, Kh.M. Magomedova<sup>1,2</sup>, M.A. Usolkina<sup>2</sup>, K.I. Kirsanov<sup>1,3</sup>, G.A. Belitsky<sup>1</sup>, T.T. Valiev<sup>1,4</sup>, M.G. Yakubovskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University; 86 Vernadsky Prospekt, Moscow 119671, Russia;

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>4</sup>Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia

**Contacts:** Olga Aleksandrovna Vlasova [olya\\_vlasov@mail.ru](mailto:olya_vlasov@mail.ru)

In preparing the review, articles on the functioning of the reverse transcriptase enzyme of endogenous repeat sequences LINE1, the mechanisms of action and antitumor activity of viral reverse transcriptase inhibitors. Articles available in the biomedical literature information databases SciVerse Scopus, PubMed, Web of Science, Russian Science Citation Index (RSCI) were analyzed. The review used information from 140 publications, of which 95 and 39 were published, respectively, over the last ten and three years, 2 articles present the results of clinical studies, and 45 articles refer to results demonstrating the anticancer properties of the studied compounds in various models *in vitro* and *in vivo*.

**Aim.** Based on data on the functional properties of the reverse transcriptase enzyme of endogenous repeat sequences LINE1 (long interspersed nuclear elements 1), analyze the potential use of viral reverse transcriptase inhibitors in oncology, presenting their classification and main mechanisms of action.

About 98 % of the human genome consists of repetitive sequences, most of which are represented by mobil genetic elements, the activation of which leads to increased genome instability. These include long (LINE) and short (SINE) interspersed nuclear element repeated DNA sequences interspersed nuclear elements, respectively, which occupy about 45 % of the human genome. Increased expression levels of these sequences in the genome have been identified in many forms of malignant neoplasms. Their transposition occurs due to the expression of LINE1-encoded reverse transcriptase, which is homologous to viral reverse transcriptase. To date, reverse transcriptase inhibitors of viruses of nucleoside and non-nucleoside structure have been developed and are successfully used in the clinic. These drugs demonstrate an inhibitory effect on both LINE1 reverse transcriptase and telomerase, which provides the tumor cell with the ability to overcome replicative senescence. Due to these properties, these compounds are expected to exhibit both their own antitumor activity and increase the sensitivity of tumor cells to the therapy of malignant neoplasms, which is experimentally confirmed in models of malignant tumors *in vitro* and *in vivo*. Use of reverse transcriptase inhibitors in combination therapy seems advisable both to prevent further genome rearrangements caused by LINE1 and to suppress the survival of tumor cells by inhibiting telomerase activity.

**Keywords:** reverse transcriptase inhibitors, reverse transcriptase, LINE1 long dispersed repeats, telomerase activity inhibitors

**For citation:** Vlasova O.A., Antonova I.A., Magomedova Kh.M. et al. Potential to use of viral reverse transcriptase inhibitors in oncology. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2024;11(2):8–28. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-2-8-28>

### ВВЕДЕНИЕ

Традиционные методы терапии злокачественных новообразований (ЗНО) основаны либо на общем цитотоксическом влиянии на опухолевые клетки, либо на целевом воздействии препаратов на таргетные онкогенные белки-мишени. Совершенствование механизма действия противоопухолевых цитостатиков позволило излечить большое число пациентов и продлить жизнь многим больным, а включение таргетных препаратов, мишенями которых являются опухолеспецифичные белки, такие как BCR-ABL (хронический миелолейкоз), рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) (рак молочной железы), рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) (колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого), BRAF (меланома, гистиоцитоз из клеток Лангерганса), ALK (немелкоклеточный рак легкого),

в схемы противоопухолевого лекарственного лечения позволило успешно ввести в клиническую практику персонализированный подход к терапии ЗНО [1]. Однако, несмотря на расширение наших представлений о молекулярных основах онкогенеза, поиск общих невыявленных механизмов в развитии онкогенных событий при ЗНО все еще продолжается.

В рамках проекта «Атлас опухолевого генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA), направленного на системное секвенирование геномов при первичных онкологических заболеваниях, предприняты попытки выявить в опухолевых клетках мутационные события для использования этой информации в качестве основы для разработки эффективных универсальных методов лечения. Однако анализ данных глубокого секвенирования геномов этих клеток не обнаружил универсальных драйверных мутаций. Вместо этого были охарактеризованы весьма гетерогенные ландшафты

молекулярных изменений, что бросило вызов универсальности мутационной теории канцерогенеза [2]. Оказалось, что мутации, традиционно связываемые с канцерогенезом, обнаруживаются в различных тканях здоровых людей, включая кожу [3], пищевод [4], толстую кишку [5], головной мозг [6] и др. [7].

Проекты по глобальному анализу функционирования клетки в норме и при патологии позволили получить огромное количество новых данных и радикально изменили традиционный взгляд на функционирование генома. В рамках проекта «Энциклопедия элементов ДНК» (ENCODE) впервые было показано, что в клетке лишь чуть более 1 % генома транскрибируется с образованием матричных РНК (мРНК), кодирующих белки, тогда как большая часть транскрипта представлена некодирующими РНК, среди которых удалось выявить ключевые регуляторы экспрессии определенных генов, вовлеченных в онкогенез, а также РНК, транскрибируемых из областей повторяющихся последовательностей ДНК [8]. В рамках этого проекта посредством углубленного исследования характеристик доменов генома, ассоциаций транскрипционных факторов, структуры хроматина и модификации гистонов идентифицированы эпигенетические регуляторы транскрипции при ЗНО [9]. На основе полученных данных, в свою очередь, возникло представление о том, что ключевые признаки опухолевой клетки [10] могут быть сформированы и в результате изменений эпигенетической регуляции транскрипции [11] при отсутствии генетических нарушений. Помимо этого, тот факт, что изменения фенотипов метастазирующих опухолевых клеток зачастую обратимы, подразумевает вовлеченность эпигенетических механизмов, которые не влияют на первичные последовательности ДНК, но запускают обратимые изменения, такие как посттрансляционные модификации белков сигнальных каскадов, модификации ДНК и хроматина, определяющие транскриптом клетки [12]. В соответствии с этим измененная экспрессия или дисфункция модификаторов и ремоделеров хроматина встречается при самых разных видах ЗНО, что позволяет предположить большую роль эпигенетических изменений в их патогенезе [9].

Таким образом, результаты полногеномного секвенирования опухолевых и нормальных клеток пациентов с различными ЗНО позволяют предположить, что дисрегуляция эпигенома может лежать в основе как генеза опухоли, так и опухолевой прогрессии, даже при отсутствии на начальных стадиях вклада генетических нарушений. Понимание закономерностей эпигенетической регуляции экспрессии генов и ее роли в канцерогенезе открыло путь к формированию концепции эпигенетической терапии и разработке новых эпигенетических препаратов для препятствия опухолевой прогрессии с помощью цитостатических/дифференцирующих подходов, дополняющих традиционные методы химиотерапии [13]. В настоящее время эпигенетическая терапия применяется в лечении

острых миелоидных лейкозов [14]; также разрабатываются эпигенетические препараты для лечения солидных опухолей [15].

Одним из ключевых участников эпигенетической регуляции функционирования всего генома являются некодирующие РНК (нкРНК), которые составляют большую часть транскрипта клеток и вовлечены в регуляцию многих процессов клеточной жизнедеятельности и функционирования [16]. В то же время активация экспрессии нкРНК, включая микроРНК (миРНК) и длинные некодирующие РНК (днРНК), а также РНК-интермедиаты мобильных генетических элементов, может вызывать нестабильность генома, что способствует прогрессии опухоли. При этом факторы генетической нестабильности, обуславливающие грубые геномные перестройки, могут иметь даже более высокую прогностическую значимость по сравнению с точечными генетическими мутациями [2]. Влияние ретротранспозонов на стабильность генома реализуется благодаря экспрессии кодируемой ими обратной транскриптазы (ОТ) — фермента, обеспечивающего синтез ДНК на матрице РНК. Аналогичный фермент закодирован в геноме РНК-содержащих вирусов, что открывает возможность использования в онкологии антивирусных препаратов, действие которых основано на ингибировании ОТ.

В данном обзоре представлен анализ основных типов повторяющихся последовательностей ДНК в геноме человека, особое внимание уделено ретротранспозонам, которые содержат как некодирующую часть, так и открытые рамки считывания для белков, выполняющих роль шаперонов, эндонуклеазы и ОТ. Также описаны изменения в ретротранспозиции и экспрессии ОТ ретротранспозонов при ЗНО, рассмотрена возможность их использования в качестве прогностических маркеров и мишени химиотерапии, приведены современная классификация ингибиторов ОТ и результаты их воздействия на опухолевые клетки.

Цель работы — на основании данных о функциональных свойствах фермента ОТ эндогенных повторяющихся последовательностей LINE1 (long interspersed nuclear elements 1) проанализировать потенциальную возможность использования в онкологии ингибиторов ОТ вирусов, представив их классификацию и основные механизмы действия.

### ПОВТОРЯЮЩИЕСЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ДНК

Значительная часть генома включает различные семейства ретротранспозонов, которые являются основным источником структурных и функциональных геномных вариаций и все чаще признаются регуляторами геномных функций. Более того, подавляющее большинство всех геномных изменений, с которыми связывают происхождение человека, возникли в регионах, где не происходит транскрипция мРНК [17]. На сегодняшний день идентифицированы около 3000 таких участков [18], представляющих собой пул кандидатов,

среди которых проводится поиск регуляторных регионов со специфичной для человека активностью.

Геном человека содержит 4 основных семейства ретротранспозонов: 1) LTR-ретротранспозоны – длинные концевые повторы (long terminal repeats); 2) LINE1 – длинные диспергированные повторы 1 (long interspersed nuclear elements 1); 3) Alu – короткие диспергированные повторы (short interspersed nuclear element, SINE), содержащие последовательность распознавания рестриктазы AluI; 4) SVA (SINE-VNTR-Alu) – короткие диспергированные повторы, включающие варьируемое число тандемных повторов (VNTR) и последовательность Alu. В совокупности эти семейства составляют около 45 % генома человека [19]. С точки зрения эволюции и структурной гетерогенности ретротранспозоны могут быть разделены на LTR-содержащие (в том числе эндогенные ретровирусы) и не содержащие LTR (non-LTR ретротранспозоны) [20]. Non-LTR ретротранспозоны отличаются тем, что они обратнo транскрибируют свои РНК в ядре, используя никированную геномную ДНК в качестве праймеров для запуска ОТ. К ним относятся LINEs, обычно встречающиеся у позвоночных [21], специфичные для приматов Alu-элементы, семейство повторяющихся последовательностей, занимающих не менее 3 % их генома и присутствующих в нескольких сотнях тысяч копий [22], и специфичные для гоминидов составные ретротранспозоны SVA [23].

Alu и LINE1 являются крупнейшими подсемействами ретротранспозонов, составляющими около 10 и 17 % генома человека соответственно [24]. Элементы LINE1 кодируют собственную ОТ – фермент, выполняющий ретротранскрипцию и, следовательно, РНК-зависимую мобилизацию как LINE1, так и неавтономных Alu и SVA. Несмотря на это, распределение LINE1, Alu и SVA рибонуклеопротеида в клетке, динамика ретротранспозиции в геноме и характер транспозиций данных ретротранспозонов различаются [25]. Семейство LINE1 насчитывает около 500 тыс. последовательностей, подавляющее большинство которых усечены и не способны к ретротранспозиции; только субпопуляция из 80–100 копий LINE1 является полноразмерной и ретротранспозиционно компетентной [26].

Семейства Alu и LINE1 влияют на изменения в транскрипции генома. Во многих исследованиях подчеркивается роль обоих семейств в канцерогенезе [27, 28]. Ретротранспозиции LINE1 являются основной причиной перестройки генома с потенциальными мутагенными эффектами [29]. Так, LINE1 могут являться потенциальными драйверами онкогенеза, вызывать трансформацию клетки [30] или оказывать существенное воздействие на процесс канцерогенеза [31], влияя на экспрессию близлежащих генов [32]. У 53 % пациентов с ЗНО имеется хотя бы одно соматическое событие ретротранспозиции LINE1; чаще всего транспозиции происходят при раке толстой кишки (93 %) и легкого (75 %).

Массивное гипометилирование LINE1 считается признаком большинства трансформированных клеток и часто наблюдается при канцерогенезе, поскольку оно приводит к реактивации ретроэлементов и последующей геномной нестабильности [33]. Геномная нестабильность и метаболическое перепрограммирование являются характерными признаками опухолевых клеток и способствуют резистентности клеток к применяемым препаратам [34]. Геномная нестабильность определяется как повышенная частота точечных генных и геномных мутаций, накопление которых связано с увеличением повреждений ДНК за счет различных механизмов: снижения точности репликации и нарушения системы репарации, увеличения уровня активных форм кислорода и нарушения работы генов-супрессоров, позволяющих избежать активации апоптоза при выраженном повреждении генома клеток и активации эндогенных ретротранспозонов [34, 35]. При анализе паттернов и механизмов соматической ретротранспозиции 2658 геномов опухолей 38 нозологических форм ЗНО в рамках проекта Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG) было установлено, что нарушения ретробиома представляют собой частое явление при различных вариантах ЗНО, которое, вероятно, служит следствием глобального эпигенетического перепрограммирования в опухолевых клетках [36]. При aberrантных интеграциях LINE1 может происходить удаление целых областей хромосом, что приводит к сложным транслокациям и крупномасштабным перестройкам, а иногда – к потере генов-супрессоров опухолевого роста. Соматические ретротранспозиции также способны инициировать циклы разрывов и негомологичного воссоединения концов (non-homologous end joining, NHEJ), что зачастую вызывает активную амплификацию онкогенов [36].

Количество исследований, указывающих на инсерции LINE1 при широком спектре клеточных аномалий и патологий, в том числе ЗНО, постоянно увеличивается [37]. Были идентифицированы и картированы характерные инсерции LINE1 в геномах клеток рака легкого [38], колоректального рака [39], рака пищевода [40], поджелудочной железы [41], желудка [42], яичников [43], в глиобластомах, множественной миеломе [44] и гепатобластомах [45].

### АКТИВАЦИЯ ПОВТОРЯЮЩИХСЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Процесс регуляции активности LINE1 в процессе канцерогенеза сложен. В нормальных клетках существуют механизмы контроля активности экспрессии LINE1 на всех стадиях процесса ретротранспозиции: 1) с помощью метилирования ДНК, влияющей на их доступность для ферментов биосинтеза нуклеиновых кислот; 2) путем внесения посттрансляционных модификаций гистонов и формирования зон гетеро-

хроматина; 3) с помощью посттранскрипционной деградации новых копий РНК LINE1; 4) путем ингибирования трансляции ORF1 и ORF2; 5) за счет связывания LINE1 рибонуклеопротеида и блокирования их транспортировки в ядро; 6) с помощью репарации ДНК на этапе интеграции новой копии элемента LINE1 в геном [46].

Кроме того, многокомпонентная система контроля экспрессии последовательностей РНК-транскриптов LINE1 может включать механизмы компартиментализации ядра, в том числе структурные изменения состояния хроматина на различных уровнях. Так, было показано, что нокдаун линкерных гистонов, приводящий к комбинированному истощению вариантов H1.2 и H1.4, сопровождается повышением экспрессии LINE1 и приводит к активации интерферона (IFN) 1-го типа, о чем свидетельствует активация многих IFN-стимулируемых генов (ISG). Нокдаун H1.2 и H1.4 также способствует появлению сайтов доступности по всему геному, особенно в сателлитах и других повторяющихся последовательностях, из-за чего ответ IFN связывают с экспрессией РНК-интермедиатами ретротранспозонов, находящихся в гетерохроматине [47]. Примечательно, что в целом районы, обогащенные линкерными гистонами H1, характерные для областей гетерохроматина, также значительно перекрываются с повторяющимися последовательностями, включая LINE, SINE и повторы, содержащие эндогенные ретровирусы ERV [48]. Данные события приводят к крупномасштабным перестройкам в геноме, когда в ядре клетки появляется 2000 новых РНК-транскриптов, которые служат матрицей для их же ОТ. В результате резко увеличивается геномная нестабильность, возникают делеции, транслокации, инсерции и амплификации.

Еще одним важнейшим фактором контроля экспрессии РНК-транскриптов из областей повторяющихся последовательностей является эпигенетическая регуляция. Посттрансляционные модификации гистонов H4K20me3 и H3K9me3, по-видимому, играют очень большую роль в подавлении экспрессии ретротранспозонов, о чем свидетельствуют высокий уровень активации ретротранспозиции при нокдауне специфических гистоновых метилтрансфераз и индукция экспрессии мутантных гистонов H3.1K9R и H4K20R, являющихся неметилируемыми [49]. Была показана корреляция посттрансляционных модификаций H3K9me3 как с областями конститутивного гетерохроматина, содержащими основные сателлитные повторяющиеся последовательности и эндогенные ретровирусы, так и с эухроматином, включающим способные к ретротранспозиции полноразмерные LINE1 [50]. Происходящие события способствуют повышению частоты генетических перестроек.

Таким образом, эпигенетические активаторы транскрипции, такие как ингибиторы гистоновых деацетилаз и ДНК-метилтрансфераз, одобренные для использования в лечении ЗНО человека [51, 52], требуют

дополнительных исследований с целью выяснения всех последствий их активирующего воздействия на экспрессию LINE1. Интересно, что ингибиторы PARP, применяемые в терапии рака молочной железы, яичников, меланомы, немелкоклеточного рака легкого и глиобластомы [53], могут, напротив, помимо непосредственного воздействия на процессы репарации ДНК в опухолевых клетках опосредованно снижать активность ретротранспозиции LINE1 [46].

### ОБРАТНАЯ ТРАНСКРИПТАЗА – ПЕРСПЕКТИВНАЯ МИШЕНЬ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Ретротранспозоны LINE1 содержат гены двух белков: ORF1p, выполняющего функции шаперона РНК-интермедиатов LINE1 во время цикла ретротранспозиции [54], и ORF2p, который обладает эндонуклеазной и обратнотранскриптазной активностями, необходимыми для инсерции LINE1 в геном. ORF2p транслируется посредством нетрадиционного механизма терминирования/повторной инициации, что ограничивает его экспрессию относительно ORF1p [55]. Соотношение белков ORF2p и ORF1p составляет 1:27 [56].

В течение цикла ретротранспозиции ORF1p и ORF2p связывают РНК, транскрибируемую с LINE1 в цитоплазме, образуя рибонуклеопротеиновый комплекс (рибонуклеопротеид). Затем рибонуклеопротеид транспортируется из цитоплазмы в ядро посредством недостаточно изученного механизма. В ядре ORF2p вносит одноцепочечный разрыв в геномной ДНК с вырожденной консенсусной последовательностью (например, 5'-TTTT/A-3' или вариантами этой последовательности) с помощью эндонуклеазного домена [57]. Полученная 3'-гидроксильная группа используется доменом ОТ ORF2p для запуска синтеза комплементарной ДНК (кДНК) LINE1, который обычно начинается на 3'-поли(А)-последовательности РНК LINE1 [40], что и создает возможность инсерции LINE1 путем целевой праймированной обратной транскрипции [58].

Гиперэкспрессия ORF1p выявлена в опухолях толстой кишки, почек, печени, легких, молочной железы, поджелудочной железы, лимфомах и злокачественных герминогенных опухолях у детей [59]. Транскриптомный анализ клеток различных карцином, сарком и культивируемых *in vitro* линий лейкозов позволил обнаружить мРНК ORF2p [60, 61], при этом в транскриптомах нормальных клеток она отсутствовала. Активация экспрессии ORF2p продемонстрирована иммуногистохимически в опухолях желудка и их метастазах в лимфатические узлы [62], а также в опухолях молочной железы [63]. При этом ядерная локализация ORF1p и ORF2p коррелировала со снижением показателей общей выживаемости больных [63]. Ранняя экспрессия ORF2p и увеличение его количества с прогрессией опухоли, а также ядерная локализация белка были продемонстрированы на модели рака молочной железы на Р<sub>у</sub>-MMTV трансгенных мышях [64]. Однако

выявление белка ORF2p является сложной задачей в силу ряда обстоятельств, что привело к некоторой противоречивости результатов исследований, посвященных анализу экспрессии этого белка. Интересно, что экспрессия ORF2p обнаружена и при гиперплазии толстой кишки и простаты, что хорошо коррелировало с ранним появлением массивного геномного гипометилирования и активацией экспрессии ретротранспозонов [65].

Активация ОТ LINE1, т. е. ORF2p, сопровождается не только повышением нестабильности генома за счет транспозиции ретроэлементов и нарушением регуляции функционирования генома некодирующими РНК в связи с образованием гетеродуплексов РНК/ДНК [66], но и синтезом теломерных последовательностей, обеспечивающим иммортализацию клеток [67]. Так, нокдаун LINE-1 в опухолевых клетках коррелировал с уменьшением длины теломер и снижением теломеразной активности. Вышеописанные эффекты активации ORF2p являются проканцерогенными, приводящими к более быстрому развитию рецидивов. Применение ингибиторов ОТ LINE1 на мышиной модели рака молочной железы продемонстрировало их противоопухолевое действие, причем прекращение воздействия ингибиторов приводило к возобновлению роста опухоли [68].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что активация ОТ LINE1 является характерным признаком многих вариантов ЗНО, независимо от их гистологического происхождения; при подавлении экспрессии LINE1 или ингибировании их ОТ наблюдался противоопухолевый эффект. В целом эти данные позволяют рассматривать ОТ LINE1 в качестве универсальной терапевтической мишени при различных неоплазиях человека.

В настоящее время трехмерная структура ORF2p еще не описана, так как очистка этого белка человека является чрезвычайно сложной задачей [58], что препятствует получению данных о специфичности структур молекул, которые потенциально могут связывать каталитический домен фермента. Необходимы дополнительные исследования для получения надежной 3D-структуры ORF2p млекопитающих, что может стать основой для разработки сильнодействующих и высокоспецифичных ингибиторов этого белка. Активные LINE1 человека высококонсервативны (на 99,99 % идентичны на уровне нуклеотидов) [26]. Это позволяет предположить, что ингибиторы ORF2p будут эффективно подавлять ретротранспозицию любого человеческого LINE1, присутствующего в геноме всех клеток организма, в том числе опухолевых.

В последние годы разработан ряд противовирусных препаратов, действие которых направлено на ингибирование вирусной ОТ. Анализ эффектов этих лекарственных средств на опухолевые клетки свидетельствует о перспективности их использования в качестве ингибиторов ОТ LINE1 при лечении ЗНО.

## ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ РНК-СОДЕРЖАЩИХ ВИРУСОВ

### Классификация и основные механизмы действия.

К 2016 г. для борьбы с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) в качестве терапевтических противовирусных препаратов Управление по санитарному контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило около 30 препаратов [69], среди которых большая часть была представлена ингибиторами ОТ (ИОТ) – ключевого фермента репликации ВИЧ. Обычно эти лекарственные средства применяют в комбинации с другими противовирусными препаратами. Высокоактивная антиретровирусная терапия включает не менее 3 препаратов, влияющих одновременно на несколько стадий жизненного цикла ВИЧ. Ингибиторы ОТ вирусов делятся на 2 основных класса: нуклеотидные/нуклеозидные и нунуклеозидные ИОТ. В 2016 г. одобрены такие лекарственные средства, как азвудин, тенофовира алафенамид fumarate, доравирин, элсульфавирин и дапивиридин (табл. 1) [70].

**Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы.** Нуклеозидные/нуклеотидные ИОТ (НИОТ) в организме метаболизируются до активных производных – дифосфатов или трифосфатов. Они действуют как антиметаболиты, поскольку похожи на нуклеотиды, от которых отличаются лишь небольшим изменением в структуре рибозы, и могут быть включены в синтезируемые нити ДНК. Встраивание НИОТ в цепь ДНК приводит к прекращению ее синтеза из-за неспособности этого соединения образовывать фосфодиэфирную связь за счет структурных особенностей рибозы [71]. Таким образом, они действуют как терминаторы цепи, конкурентно блокируя фермент вируса обратной транскриптазы и ДНК-полимеразы  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  вирусов ВИЧ, вируса гепатита В и гепатита С, цитомегаловируса, вируса ветряной оспы (ГВЧ-3, герпесвирус человека 3-го типа) и простого герпеса.

Среди НИОТ выделяют группы аналогов нуклеотидов и нуклеозидов (см. табл. 1). В клинической практике принято использовать комбинации препаратов, являющихся аналогами различных нуклеотидов и нуклеозидов, поскольку препараты, представляющие собой аналоги одного и того же компонента биосинтеза нуклеиновой кислоты, конкурируют за включение в структуру биополимера.

**Нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы вирусов.** Нунуклеозидные ИОТ (ННИОТ) вирусов представляют собой структурно разнообразное семейство соединений, которые характеризуются связыванием с ОТ в непосредственной близости от участка присоединения нуклеозидов, что опосредует изменение конформации и подвижности ОТ. Данные препараты напрямую и неконкурентно ингибируют ОТ, не нуждаясь во внутриклеточной активации, в отличие от НИОТ [72]. К 1-му поколению ННИОТ

**Таблица 1.** Ингибиторы обратной транскриптазы (ОТ), одобренные Управлением по санитарному контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для применения в антиретровирусной терапии

**Table 1.** Reverse transcriptase (RT) inhibitors approved by the Food and Drug Administration for use in antiretroviral therapy

Особенности структуры Structure peculiarities	Препарат Drug	Год одобрения Year of approval
<b>Нуклеозидные ингибиторы ОТ вирусов</b> Nucleoside RT inhibitors of viruses		
Аналоги нуклеотида/нуклеозида: Nucleotide/nucleoside analogues:  аденин adenine	Адефовир Adefovir	2002
	Тенофовира дизопроксил фумарат Tenofovir disoproxil fumarate	2001
	Тенофовира алафенамид фумарат Tenofovir alafenamide fumarate	2016
урацил uracil	Софосбувир Sofosbuvir	2013
тимин thymine	Фосфазид Phosphazide	1999
аденозин adenosine	Диданозин Didanosine	2000
	Ислатравир* Islatravir*	—
уридин uridine	Фиалуридин** Fialuridine**	—
тимидин thymidine	Зидовудин Zidovudine	1987
	Ставудин*** Stavudine***	1994
	Телбивудин*** Telbivudine***	2006
	Клевудин* Clevudine*	2006
цитидин cytidine	Зальцитабин** Zalcitabine**	1992
	Ламивудин Lamivudine	1995
	Эмтрицитабин Emtricitabine	2003
	Рацивир* Racivir*	—
	Азвудин Azvudine	2021
гуанозин guanosine	Абакавир Abacavir	1998
	Энтекавир Entecavir	2008

Окончание табл. 1  
End of table 1

Особенности структуры Structure peculiarities	Препарат Drug	Год одобрения Year of approval
<b>Ненуклеозидные ингибиторы ОТ вирусов</b> Non-nucleoside viral RT inhibitors		
Малые молекулы, взаимодействующие с активным центром ОТ вирусов и конкурентно ингибирующие синтез ДНК Small molecules interacting with the active center of reverse transcriptase of viruses, competitively inhibiting DNA synthesis	Невапирин Nevapirin	1996
	Невапирин пролонг Nevapirin prolonged	2011
	Делавирдин Delavirdine	1997
	Эфавиренз Efavirenz	1998
	Этравирин Etravirine	2008
	Рилпивирин Ralpivirine	2011
	Доравирин Doravirine	2018
	Элсульфавирин Elsulfavirine	2017
	Дапивирин Dapivirine	2020

\*Препараты, находящиеся на стадии клинических испытаний. \*\*Препараты, изъятые из производства и продажи или исследования которых были прекращены. \*\*\*Препараты, которые применяют с осторожностью и лишь в случаях, когда другие антиретровирусные лекарственные средства неэффективны.

\*Drugs currently in clinical trial. \*\*Drugs withdrawn from production and sale or whose research has been discontinued. \*\*\*Drugs used with caution and only in cases where other antiretroviral drugs are not effective.

относятся невапирин, эфавиренз и делавирдин, ко 2-му — этравирин, рилпивирин, доравирин и одобренный в России элсульфавирин [72].

**Побочные эффекты применения ингибиторов обратной транскриптазы.** В целом НИОТ довольно безопасны и хорошо переносятся пациентами, поскольку эукариотические ядерные ДНК-полимеразы, которые реплицируют и восстанавливают ядерную ДНК, слабее взаимодействуют с трифосфатами НИОТ, чем ОТ ВИЧ. Так, аффинность зидовудина к ОТ ВИЧ в 100 раз выше, чем к ДНК-полимеразе  $\alpha$  [73], для эмтрицитабина также показано предпочтительное связывание именно с вирусной ДНК [74].

Однако препараты описываемой группы влияют на синтез митохондриальной ДНК (мтДНК), что опосредует их побочные эффекты. Нуклеозидные/нуклеотидные ИОТ трифосфаты ингибируют эукариотическую репликасу мтДНК — полимеразу  $\rho\text{I}$   $\gamma$ , что

приводит к истощению мтДНК, окислительному стрессу и ингибированию TERT (telomerase reverse transcriptase) в митохондриях с последующим угнетением костного мозга, лактат-ацидозом, полинейропатией, панкреатитом, липоатрофией, особенно при применении на ранних стадиях синдрома приобретенного иммунодефицита человека (СПИД) [75]. Кроме того, влияние на синтез мтДНК происходит за счет ингибирования тимидинкиназы 2-го типа (ТК-2) с последующим нарушением синтеза пиримидиновых нуклеотидов, необходимых для мтДНК [76]. Нарушения нормальной работы митохондрий, такие как окислительный стресс и дефекты мтДНК, могут наблюдаться у пациентов, получавших лечение по поводу ВИЧ-инфекции в течение десятилетий [77]. Эти изменения в метаболических процессах способны снижать жизнеспособность иммунных клеток и иммунные реакции [78].

Нуклеозидные/нуклеотидные ИОТ существенно отличаются друг от друга по выраженности токсического действия на митохондрии. Митохондриальная токсичность НИОТ возрастает следующим образом: зальцитабин = диданозин = фиалуридин = ставудин > ламивудин > тенофовир > зидовудин > карбовир [79]. Так, ингибирование мтДНК-полимеразы pol  $\gamma$  зальцитабином опосредует периферическую нейропатию как побочный эффект. По этой причине в 2006 г. его использование было прекращено [75]. Токсический эффект клефудина, связанный с митохондриальной миопатией, также привел к прекращению исследований данного препарата [80]. Самое сильное повреждение митохондрий печени отмечено при использовании фиалуридина, который был отменен после нескольких смертельных исходов из-за печеночной недостаточности, лактат-ацидоза и панкреатита, возникших через 2–3 мес после начала терапии во время исследований фазы II на людях. Из-за высокой долгосрочной токсичности ставудин и диданозин применяют лишь в случаях, когда другие антиретровирусные препараты были испробованы и не показали значимых эффектов [81].

В то же время ряд НИОТ, проявляющих менее выраженное митохондриальное воздействие, можно включить в арсенал широко применяемых антиретровирусных средств: клинические испытания ислатравира в комбинации с доравирином или ламивудином демонстрируют выраженную противовирусную активность с легкими побочными эффектами [82]. Энтекавир и тенофовир показали минимальный риск развития лекарственной устойчивости у пациентов, ранее не принимавших аналоги нуклеозидов. Тенофовир также имеет очень низкий уровень лекарственной устойчивости у больных, которым были назначены аналоги нуклеозидов [83]. Из-за высокого уровня мутаций, опосредующих устойчивость к препаратам, а также частых нежелательных явлений, возникающих при лечении, ламивудин, адефовир и телбивудин в настоящее время не используют в качестве противовирусной терапии 1-й линии в соответствии с последними международными рекомендациями по лечению ВИЧ-инфекции [84].

Применение ННИОТ приводит к меньшим побочным эффектам, чем использование НИОТ в связи с высокой специфичностью к ОТ ВИЧ [72]. Однако взаимодействие ННИОТ и НИОТ с одним и тем же «карманом» активного центра фермента опосредует перекрестную резистентность к этим ингибиторам при наличии точечных мутаций фермента [85]. Наряду с этим гепатотоксичность препаратов 1-го поколения имеет более выраженный эффект по сравнению с препаратами 2-го поколения и обусловлена возникновением реакций гиперчувствительности и меньшим потенциалом индукции печеночных ферментов. Поэтому неврирапин и эфавиренз не рекомендуются на начальных этапах лечения ВИЧ. При применении эфавиренза у 48 % пациентов зафиксировано значительное

повышение уровня печеночных ферментов, тем не менее их продолжают использовать у некоторых больных со СПИДом в связи с высокой эффективностью, хорошим метаболическим профилем, удобством и низкой стоимостью [72]. Результаты использования ННИОТ 1-го поколения привели к разработке препаратов 2-го поколения, сохранение действия которых против ОТ с большинством точечных мутаций обусловлено подковообразной конформацией, являющейся более гибкой и позволяющей эффективнее связывать белок ОТ. При этом ННИОТ 2-го поколения обладают низкой гепатотоксичностью (1–4 % случаев).

Разработанные для комбинированной антивирусной терапии ИОТ были исследованы в отношении ингибирующего действия на синтез ДНК митохондрий моноцитов, поскольку эти клетки являются высокочувствительными к митохондриальной токсичности препаратов. Эфавиренз и абакавир вызывали значительную дисфункцию митохондрий моноцитов, в то время как эмтрицитабин, тенофовир и ламивудин не обладали таким побочным действием [86].

**Действие ингибиторов на обратную транскриптазу LINE1.** Клеточные фосфорилированные аналоги нуклеозидов ингибируют различные типы ретровирусных ОТ за счет конкурентного субстратного ингибирования и обрыва цепи удлиняющихся при обратной транскрипции кДНК. Таким образом, ингибирующая эффективность этих лекарственных средств зависит от активности их клеточного поглощения, фосфорилирования клеточными киназами, связывания с ОТ, определяющих интенсивность включения препарата в синтезируемую ДНК [87].

В многочисленных исследованиях показано, что некоторые ИОТ, используемые для лечения СПИДа, могут ингибировать мобилизацию ретротранспозонов дозозависимым образом. В частности, НИОТ, такие как зидовудин, ставудин, ламивудин, 2',3'-дидезоксицитидин-5'-трифосфат, а также ННИОТ эфавиренз и делавирдин способны ингибировать ОТ LINE1 человека в экспериментальных системах *in vitro* [88]. R. V. Jones и соавт. продемонстрировали, что ставудин, зидовудин, тенофовир и ламивудин ингибируют ретротранспозицию LINE1 на клетках HeLa, в то время как неврирапин — нуклеозидный аналог ОТ ВИЧ — не оказывает влияния на ретротранспозицию LINE1 [89]. В исследовании G. Banuelos-Sanchez и соавт. [90] проанализированы 33 аналога нуклеозидов на специфичность и ингибирующую способность в отношении активных LINE1 человека и мыши, а также активных эндогенных ретровирусов мыши. Значительное ингибирование ретротранспозиции LINE1 человека показали зидовудин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, неврирапин, тенофовир и абакавир. Интересно, что в другой работе продемонстрировано увеличение экспрессии мРНК LINE1 ORF1 и ORF2 клетках линий рака предстательной железы PC3 и LNCaP при использовании абакавира [91].

Активация ретротранспозонов не только способствует росту генетической нестабильности, но и приводит к хроническому воспалению, связанному со старением, а применение НИОТ способно подавлять LINE1-опосредованное воспаление. У мышей с дефицитом белка SIRT6, являющихся моделью преждевременного старения, наблюдалось повышение уровня содержания цитоплазматической кДНК LINE1, вызывавшей активацию интерферона 1-го типа. Применение НИОТ, а именно ламивудина и ставудина, которые ингибируют ретротранспозицию LINE1, значительно повышало продолжительность жизни мышей с инактивацией гена *SIRT6* нокаутом и полностью восстанавливало LINE1-индуцируемую активацию интерферона 1-го типа в дополнение к значительному снижению маркеров повреждения ДНК – двуниевых разрывов, фокусов  $\gamma$ H2AX и 53BP1 [92].

Принципиальная возможность использования НИОТ для профилактики нестабильности генома, вызванной LINE1, продемонстрирована ранее в модели ОТ-опосредованных ретротранспозиций перичентромерных повторов ДНК [93].

**Противоопухолевая активность ингибиторов обратной транскриптазы вирусов.** Использование большей части рассмотренных ИОТ приводит к подавлению

роста опухолевых клеток за счет ингибирования пролиферации, повышения клеточной адгезии и снижения миграционной активности, а также остановки клеточного цикла, индукции апоптоза и дифференцировки опухолевых клеток (табл. 2). Кроме того, некоторые ИОТ повышают чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии/лучевой терапии (см. табл. 2). Согласно данным последних работ с применением метаанализа, НИОТ, такие как энтекавир и тенофовир, могут быть использованы для профилактики гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с гепатитом В и С [94]. Эфавиренз успешно прошел II фазу клинических испытаний по оценке эффективности и безопасности при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы [95]. В ходе доклинических исследований установлена эффективность ламивудина на моделях колоректального рака с мутацией в гене *P53* [96]. На основании этих результатов начаты клинические исследования противоопухолевого действия данного препарата, и в настоящее время проходит II фаза клинических испытаний противоопухолевого эффекта этого препарата у пациентов с метастатическим колоректальным раком с мутацией в гене *P53* [96].

**Таблица 2.** Противоопухолевая активность ингибиторов обратной транскриптазы

Table 2. Antitumor activity of reverse transcriptase inhibitors

Препарат Drug	Эффект Effect	Продemonстрированное влияние Description of demonstrated impact	Использованная модель Model used	Источник Source
<b>Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы</b> Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors				
Адефовир Adefovir	Противо-опухолевый эффект Anticancer effect	Ингибирование пролиферации клеток и остановка клеточного цикла в фазе G2 Inhibition of cell proliferation and cell cycle arrest in G2 phase	Линии клеток рака толстой кишки HCT116 и HT29 Colon cancer cell lines HCT116 and HT29	[97]
	Сенсибилизация к химиотерапии Sensitization to chemotherapy	Сенсибилизация резистентных клеток рака толстой кишки и опухолевых ксенотрансплантатов к ингибитору BRAF-киназы вемурафенибу Sensitization of resistant colon cancer cells and tumor xenografts to the BRAF kinase inhibitor vemurafenib	Линии рака толстой кишки HCT116 и HT29. Мышиная модель ксенографта клеток рака толстой кишки HCT116 и HT29 Colon cancer lines HCT116 and HT29. Mouse xenograft model of HCT116 and HT29 colon cancer cells	[97]
Тенофовир Tenofovir	Противо-опухолевый эффект Anticancer effect	Сильное цитотоксическое действие Strong cytotoxic effect	Линия клеток аденокарциномы молочной железы MCF-7 Breast adenocarcinoma cell line MCF-7	[98]
		Ингибирование пролиферации клеток, индукция окислительного стресса и воспаления Inhibition of cell proliferation, induction of oxidative stress and inflammation	Крысиная модель индуцированного колоректального рака, вызванного 1,2-диметилгидразином или диетой с высоким содержанием жиров Rat model of 1,2-dimethylhydrazine- or high-fat diet-induced colorectal cancer	[99]

Продолжение табл. 2

Continuation of table 2

Препарат Drug	Эффект Effect	Продемонстрированное влияние Description of demonstrated impact	Используемая модель Model used	Источник Source
		Противоопухолевый эффект, снижение уровня маркеров окислительного стресса и сигнальных белков Notch (Notch1, JAG1 и HES1), ингибирование пролиферации (оцениваемой по уровню циклин-D1 и Ki-67), индукция апоптоза и аутофагии Anticancer effect, reduction in the level of oxidative stress markers and Notch signaling proteins (Notch1, JAG1 and HES1), inhibition of proliferation (assessed by the level of cyclin D1 and Ki-67), induction of apoptosis and autophagy	Мышиная модель индуцированной 7,12-диметилбенз(а)антраценом карциномы молочной железы Mouse model of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma	[100]
Софосбувир Sofosbuvir	Проканцерогенное действие Procarcinogenic effect	Активация пролиферации и миграции клеток Activation of cell proliferation and migration	Линии клеток гепатоцеллюлярной карциномы OR-6 и Huh 7.5.1 Hepatocellular carcinoma cell lines OR-6 and Huh 7.5.1	[101]
Диданозин Didanosine	Противоопухолевый эффект Anticancer effect	Индукция значительного укорочения теломер, накопления $\gamma$ H2AX, фосфорилирования p53 и апоптоза клеток при длительном совместном применении с низкими дозами зидовудина Induction of significant telomere shortening, $\gamma$ H2AX accumulation, p53 phosphorylation and cell apoptosis during long-term co-incubation with low doses of zidovudine	Линии опухолевых клеток HCT-116, SkMel-28, MelJuso и Jurkat Tumor cell lines HCT-116, SkMel-28, MelJuso and Jurkat	[102]
		Трансплацентарная онкогенность: повышение риска развития рака головного мозга у детей Transplacental oncogenicity: increased risk of brain cancer in children	Эпидемиологические наблюдения за пациентами с синдромом приобретенного иммунного дефицита Epidemiological surveillance in patients with acquired immune deficiency syndrome	[103, 104]
Зидовудин Zidovudine	Сенсибилизация к радиационному облучению и $\gamma$ -излучению Sensitization to radiation exposure and $\gamma$ radiation	Увеличение радиационно-индуцированных повреждений ДНК, индукция апоптоза, ингибирование теломеразной активности Increased radiation-induced DNA damage, induction of apoptosis, inhibition of telomerase activity	Линии клеток плоскоклеточного рака пищевода Eca109 и Eca9706 Esophageal squamous cell carcinoma cell lines Eca109 and Eca9706	[105]
		Ингибирование активности теломеразы Inhibition of telomerase activity	Линия клеток злокачественной глиомы человека U251 Human malignant glioma cell line U251	[106]
	Увеличение цитотоксического эффекта при действии цисплатина Increased cytotoxic effect with cisplatin	Линии клеток меланомы человека Mel Juso, 518A2 и A375 Human melanoma cell lines Mel Juso, 518A2 and A375	[107]	
	Увеличение цитотоксического эффекта при действии 5-фторурацила Increased cytotoxic effect under the influence of 5-fluorouracil	Линия клеток колоректального рака человека HT-29 Human colorectal cancer cell line HT-29	[108]	
	Усиление антипролиферативного эффекта эфавиренза Enhanced antiproliferative effect of efavirenz	Линии клеток гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 и колоректального рака HT29 Hepatocellular carcinoma cell lines HepG2 and colorectal cancer HT29	[109]	
Противоопухолевый эффект Anticancer effect	Ингибирование клоногенности, пролиферативной активности и индукция апоптоза Inhibition of clonogenicity, proliferative activity and induction of apoptosis	Линии клеток аденокарциномы легкого A549 и гепатокарциномы HepG2 A549 lung adenocarcinoma and HepG2 hepatocarcinoma cell lines	[110]	

Продолжение табл. 2  
Continuation of table 2

Препарат Drug	Эффект Effect	Продemonстрированное влияние Description of demonstrated impact	Использованная модель Model used	Источник Source
Ставудин Stavudine	Сенсибилизация к химиотерапии Sensitization to chemotherapy	Усиление индукции апоптоза и ингибирования миграции клеток при применении с паклитакселом Enhances induction of apoptosis and inhibition of cell migration when used with paclitaxel	Линия клеток аденокарциномы молочной железы MCF-7 Breast adenocarcinoma cell line MCF-7	[98]
	Противоопухолевый эффект Anticancer effect	Не влияет на возникновение опухолей, но демонстрирует задержку в появлении рецидивов опухоли, что значительно увеличивает показатели выживаемости без прогрессирования заболевания Does not affect the occurrence of tumors, but demonstrates a delay in the appearance of tumor relapses, which significantly prolongs progression-free survival	Мышиная модель рака молочной железы и нейробластомы MMTV-HER2/Neu и Th-MYCN Mouse model of breast cancer and neuroblastoma MMTV-HER2/Neu and Th-MYCN	[111]
Ламивудин Lamivudine	Сенсибилизация к химиотерапии и радиационному облучению Sensitization to chemotherapy and radiation exposure	В комбинации с сорафенибом торможение роста опухоли, резистентной к этому препарату In combination with sorafenib, inhibition of tumor growth resistant to sorafenib	Мышиная модель ксенографта гепатобластомы HepG2.215 Mouse xenograft model of hepatoblastoma HepG2.215	[112]
		Увеличение радиационно-индуцированных повреждений ДНК, индукция апоптоза, ингибирование теломеразной активности Increased radiation-induced DNA damage, induction of apoptosis, inhibition of telomerase activity	Линии клеток плоскоклеточного рака пищевода Eca109 и Eca9706 Esophageal squamous cell carcinoma cell lines Eca109 and Eca9706	[105]
Азвудин Azvudine	Противоопухолевый эффект Anticancer effect	Антипролиферативная активность, индукция апоптоза, остановка клеточного цикла в фазах G1/S или G2/M <i>in vitro</i> . Торможение роста ксенографтов Antiproliferative activity, induction of apoptosis, cell cycle arrest in G1/S or G2/M phases <i>in vitro</i> . Inhibition of xenograft growth	Линия клеток мантийно-клеточной лимфомы JeKo-1, мышиная модель ксенографта клеток JeKo-1T JeKo-1 mantle cell lymphoma cell line, JeKo-1T cell xenograft mouse model	[113]
		Снижение способности опухолевых клеток к адгезии, миграции и инвазии <i>in vitro</i> Reduced ability of tumor cells to adhere, migrate and invade <i>in vitro</i>	Линии клеток лимфомы Беркитта Raji и мантийно-клеточной лимфомы JeKo-1 Raji Burkitt lymphoma and JeKo-1 mantle cell lymphoma cell lines	[114]
		Антипролиферативная активность, индукция апоптоза, снижение способности опухолевых клеток к инвазии и метастазированию <i>in vitro</i> . Торможение роста ксенографтов Antiproliferative activity, induction of apoptosis, reduction in the ability of tumor cells to invade and metastasize <i>in vitro</i> . Inhibition of xenograft growth	Линия клеток немелкоклеточного рака легкого H460, модель рака легкого у мышей Льюиса, мышиная модель ксенографта клеток H460 H460 non-small cell lung cancer cell line, lewis mouse lung cancer model, H460 cell xenograft mouse model	[115]
		Антипролиферативное действие, остановка клеточного цикла в фазах G1 и S. Торможение роста ксенографтов Antiproliferative effect, cell cycle arrest in G1 and S phases. Inhibition of xenograft growth	Линии клеток (В-клеточной неходжкинской лимфомы, аденокарциномы легкого A549 и острого миелоидного лейкоза HL-60), мышиные модели ксенографта клеток гепатокарциномы (H22), саркомы (S180) и рака желудка (SGC7901) Cell lines (B-cell non-Hodgkin's lymphoma, lung adenocarcinoma A549 and acute myeloid leukemia HL-60), mouse xenograft models of hepa-tocarcinoma (H22), sarcoma (S180) and gastric cancer (SGC7901) cells	[116]

Продолжение табл. 2

Continuation of table 2

Препарат Drug	Эффект Effect	Продемонстрированное влияние Description of demonstrated impact	Использованная модель Model used	Источник Source
Абакавир Abacavir	Сенсибилизация к химиотерапии и радиационному облучению Sensitization to chemotherapy and radiation exposure	Увеличение радиационно-индуцированных повреждений ДНК, индукция апоптоза, ингибирование активности теломеразы Increased radiation-induced DNA damage, induction of apoptosis, inhibition of telomerase activity	Линии клеток плоскоклеточного рака пищевода Eca109 и Eca9706 Esophageal squamous cell carcinoma cell lines Eca109 and Eca9706	[105]
		В комбинации с паклитакселом усиление индукции апоптоза и ингибирование миграционной активности In combination with paclitaxel, increased induction of apoptosis and inhibition of migratory activity	Линия клеток аденокарциномы молочной железы MCF-7 Breast adenocarcinoma cell line MCF-7	[98]
	Противоопухолевый эффект Anticancer effect	Антипролиферативное и цитотоксическое действие, снижение способности клеток к миграции и инвазии, остановка клеточного цикла в фазе S, индукция репликативного старения Antiproliferative and cytotoxic effect, reduction in the ability of cells to migrate and invade, arrest of the cell cycle in the S-phase, induction of replicative senescence	Линии клеток рака предстательной железы PC3 и LNCaP PC3 and LNCaP prostate cancer cell lines	[91]
		Антипролиферативное действие и индукция дифференцировки клеток Antiproliferative effect and induction of cell differentiation	Линии клеток медуллобластомы Daoy и D283-MED Daoy and D283-MED medulloblastoma cell lines	[117]
<b>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</b> Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors				
Невирапин Nevirapine	Противоопухолевый эффект Anticancer effect	Цитотоксическое действие Cytotoxic effect	Линия клеток рака поджелудочной железы BxPC-3 Pancreatic cancer cell line BxPC-3	[118]
		Антипролиферативное действие, индукция дифференцировки клеток, остановка клеточного цикла в фазе G0/G1. Торможение роста ксенографтов Antiproliferative effect, induction of cell differentiation, arrest of the cell cycle in the G0/G1 phase. Inhibition of xenograft growth	Первичные бласты пациентов с острым миелолейкозом, а также на линиях острого миелолейкоза (NB4, HL60 и Kasumi-1), клетки меланомы A-375 и карциномы простаты PC3, клетки недифференцированной карциномы щитовидной железы ARO и FRO. Мышиная модель ксенографта клеток карциномы простаты PC3 и колоректального рака HT29 Primary blasts from patients with acute myeloid leukemia, as well as acute myeloid leukemia lineages (NB4, HL60 and Kasumi-1), A-375 melanoma and PC3 prostate carcinoma cells, ARO and FRO undifferentiated thyroid carcinoma cells. Mouse xenograft model of PC3 prostate carcinoma and HT29 colorectal cancer cells	[60, 61, 119, 120]
		Снижение способности к миграции, инвазии и метастазированию <i>in vitro</i> . Торможение роста ксенографтов Reduced ability to migrate, invade and metastasize <i>in vitro</i> . Inhibition of xenograft growth	Линия клеток рака щитовидной железы WRO 82-1. Мышиная модель ксенографта с использованием клеточной культуры WRO 82-1 Thyroid cancer cell line WRO 82-1. Mouse xenograft model using cell culture WRO 82-1	[121]

Продолжение табл. 2

Continuation of table 2

Препарат Drug	Эффект Effect	Продemonстрированное влияние Description of demonstrated impact	Использованная модель Model used	Источник Source
Эфавиренз Efavirenz		Индукция репликативного старения Induction of replicative senescence	Линия клеток рака шейки матки HeLa HeLa cervical cancer cell line	[122]
		Антипролиферативное действие. Торможение роста ксенографтов, снижение активности метаболизма и активация местного иммунного ответа Antiproliferative effect. Inhibition of xenograft growth, reduction of metabolic activity and activation of local immune response	Линии клеток плоскоклеточного рака легкого NCI-H520, A549, H1299, NCI-H460 и NCI-H446. Мышиная модель NOD/SCID ксенографта плоскоклеточного рака легкого Squamous cell lung cancer cell lines NCI-H520, A549, H1299, NCI-H460 and NCI-H446. Mouse model of NOD/SCID xenograft of squamous cell lung cancer	[123]
	Противоопухолевый эффект Anticancer effect	Антипролиферативное действие, индукция дифференцировки клеток, остановка клеточного цикла в фазе G0/G1 Antiproliferative effect, induction of cell differentiation, arrest of the cell cycle in the G0/G1 phase	Линии клеток недифференцированной карциномы щитовидной железы ARO и FRO, меланомы A-375, аденокарциномы молочной железы MCF7 и карциномы предстательной железы PC3 ARO and FRO undifferentiated thyroid carcinoma, A-375 melanoma, MCF7 breast adenocarcinoma and PC3 prostate carcinoma cell lines	[61, 120, 124]
		Цитотоксическое и антипролиферативное действие на опухолевые клетки при отсутствии влияния на первичные фибробласты Cytotoxic and antiproliferative effect on tumor cells without affecting primary fibroblasts	Линии клеток глиобластомы T98G, U87, карциномы толстого кишечника HCT-15, карциномы поджелудочной железы BxPC-3, Panc-1, острого миелоидного лейкоза Jurkat, меланомы A-375, рака предстательной железы PC3 и остеосаркомы Saos-2, первичные фибробласты Glioblastoma cell lines T98G, U87, colon carcinoma HCT-15, pancreatic carcinoma BxPC-3, Panc-1, acute myeloid leukemia Jurkat, melanoma A-375, prostate cancer PC3 and osteosarcoma Saos-2, primary fibroblasts	[118, 125, 126]
		Антипролиферативное действие, индукция апоптоза, нормализация морфологии клеток на эпителиоподобный фенотип Antiproliferative effect, induction of apoptosis, normalization of cell morphology to an epithelial-like phenotype	Линии клеток трижды негативного рака молочной железы MCF10AT и MCF10CA1α Triple negative breast cancer cell lines MCF10AT and MCF10CA1α	[127]
		Антипролиферативное действие <i>in vitro</i> . Торможение роста ксенографта, снижение активности метаболизма в клетках опухоли и активация местного иммунного ответа Antiproliferative effect <i>in vitro</i> . Inhibition of xenograft growth, reduction of metabolic activity in tumor cells and activation of the local immune response	Линии клеток плоскоклеточного рака легкого NCI-H520, A549, H1299, NCI-H460 и NCI-H446. Мышиная модель NOD/SCID ксенографта плоскоклеточного рака легкого Squamous cell lung cancer cell lines NCI-H520, A549, H1299, NCI-H460 and NCI-H446. Mouse model of NOD/SCID xenograft of squamous cell lung cancer	[123, 128]
		Индукция апоптоза Induction of apoptosis	Линии клеток лейкозов IM9, HL60 и Jurkat Leukemia cell lines IM9, HL60 and Jurkat	[129]

Окончание табл. 2

End of table 2

Препарат Drug	Эффект Effect	Продemonстрированное влияние Description of demonstrated impact	Использованная модель Model used	Источник Source
		Антипролиферативное действие Antiproliferative effect	Линия клеток метастатической карциномы предстательной железы PC3 Metastatic prostate carcinoma cell line PC3	[130]
		Снижение клоногенной активности, антипролиферативное действие и индукция апоптоза Reduced clonogenic activity, antiproliferative effect and induction of apoptosis	Линии клеток аденокарциномы легкого A549 и гепатокарциномы HepG2 A549 lung adenocarcinoma and HepG2 hepatocarcinoma cell lines	[110]
Этравирин Etravirine	Сенсибилизация к химиотерапии Sensitization to chemotherapy	При применении с паклитакселом торможение формирования сферидов и снижение активности метастазирования When used with paclitaxel, inhibition of spheroid formation and reduction of metastasis activity	Мышиная модель ортотопического ксенотрансплантата рака яичников Mouse model of orthotopic xenograft ovarian cancer	[131]
	Противоопухолевый эффект Anticancer effect	Цитотоксическое действие Cytotoxic effect	Линия клеток рака поджелудочной железы BxPC-3 Pancreatic cancer cell line BxPC-3	[118]
Рилпивирин Rilpivirine	Сенсибилизация к химиотерапии Sensitization to chemotherapy	Антипролиферативное действие, снижение способности клеток к миграции и инвазии Antiproliferative effect, reducing the ability of cells to migrate and invade	Линии клеток рака яичников A2780, A2780-ADR, SKOV3, OVCAR8 Ovarian cancer cell lines A2780, A2780-ADR, SKOV3, OVCAR8	[131]
		Увеличение антипролиферативного действия цитарабина Increased antiproliferative effect of cytarabine	Линии клеток острого миелоидного лейкоза HL60, NB4, K-562, U-937 и KG1a Acute myeloid leukemia cell lines HL60, NB4, K-562, U-937, and KG1a	[132]
	Противоопухолевый эффект Anticancer effect	Цитотоксическое действие Cytotoxic effect	Линия клеток рака поджелудочной железы BxPC-3 Pancreatic cancer cell line BxPC-3	[118]
		Антипролиферативное действие, снижение активности киназы Авроры А Antiproliferative effect, decrease in Aurora A kinase activity	Линия клеток рака молочной железы T47D T47D breast cancer cell line	[132]
		Антипролиферативное действие, остановка клеточного цикла в фазе G2/M, индукция апоптоза <i>in vitro</i> . Торможение роста опухоли на мышинной модели без изменений массы тела или других клинических признаков токсичности Antiproliferative effect, cell cycle arrest in the G2/M phase, induction of apoptosis <i>in vitro</i> . Inhibition of tumor growth in a mouse model without changes in body weight or other clinical signs of toxicity	Линии клеток острого миелоидного лейкоза (HL60, NB4, K-562, U-937, KG1a). Мышиные модели ксенографта HL-60 Acute myeloid leukemia cell lines (HL60, NB4, K-562, U-937, KG1a). Mouse models of HL-60 xenograft	[132]

**Взаимодействие ингибиторов обратной транскриптазы вирусов с теломеразой.** Теломераза представляет собой РНК-зависимую ДНК-полимеразу, которая катализирует добавление нуклеотидов TTAGGG к теломерам [133]. В норме в соматических клетках активность теломеразы подавляется, и длина теломер укорачивается с каждым делением клетки, однако в гемопоэтических стволовых и опухолевых клетках данный фермент гиперэкспрессирован, что позволяет избежать укорочения концевых участков и, следовательно, репликативного старения клеток [134]. Каталитическая субъединица фермента теломеразы – теломеразная обратная транскриптаза (hTERT (у человека)) вместе с теломеразным РНК-компонентом (TERC) составляет наиболее важный компонент теломеразного комплекса. Ингибиторы ОТ обладают высоким сродством к hTERT и при взаимодействии с ней подавляют ее активность, что приводит к ингибированию удлинения теломер [135]. Поскольку теломераза играет непосредственную роль в организации структуры и репарации ДНК, ее ингибирование не только приводит к сокращению размеров теломерных последовательностей, но и вызывает апоптоз и увеличение экспрессии  $\gamma$ H2AX и pChk2 – важных маркеров повреждения ДНК для контрольной точки фазы G2 клеточного цикла [102]. Представленные данные свидетельствуют о весьма сложных и многообразных процессах, происходящих в геноме клетки при воздействии на какие-либо ДНК-контролирующие ферменты. Промотор гена *hTERT* содержит множество сайтов для нескольких факторов транскрипции, что указывает на высокий уровень его участия в регуляции многих клеточных процессов. Онкобелки c-MYC, KLF4, Sp1, HIF-1, AP2 и другие являются факторами транскрипции, активирующими *hTERT*, в то время как многие белки-супрессоры опухолевого роста, такие как P53, WT1 и Menin, продуцируют факторы, подавляющие активность экспрессии *hTERT* [136]. Интересно, что непосредственно сами последовательности LINE1 являются транскрипционными факторами *hTERT*, связываясь с теми же сайтами на промоторе, что и c-MYC и KLF4, а активация экспрессии LINE1 влияет на мРНК этих белков [67].

Таким образом, роль ОТ LINE1 в регуляции hTERT указывает на целесообразность использования ИОТ для ингибирования теломеразной активности в опухолевых клетках различных ЗНО как непосредственным ингибированием активности фермента, так и опосредованно – через ингибирование LINE1. Было показано, что подавление экспрессии LINE1 нокдауном в клетках линий HCT116 и MG-63 приводит к снижению стабильности теломер, снижению уровня мРНК и белка hTERT [67].

Опухолевые клеточные линии с высокой активностью hTERT проявляют большую резистентность в отношении лучевой терапии и чаще локально рецидивируют, чем опухоли с низкой активностью фермента. Зидовудин ингибирует активность hTERT, тем самым

снижая скорость восстановления длины теломер и разрывов цепей ДНК, и таким образом повышает радиочувствительность опухолевых клеток [105]. В опухолевых клетках линий HCT-116, SkMel-28, MelJuso и Jurkat длительное совместное применение низких доз зидовудина и диданозина также вызывало значительное укорочение теломер. Обработка клеток обоими ИОТ приводила к значительному накоплению  $\gamma$ H2AX, фосфорилированию P53 и активации апоптоза во всех клеточных линиях. Было установлено, что при высоких концентрациях (>100 мкМ) и кратковременном применении (2–3 дня) зидовудин вызывал укорочение теломер и остановку клеточного цикла [102]. Продемонстрированы эффекты ингибирования роста клеток линии рака пищевода TE-11 и острого миелоидного лейкоза KG1, связанные со снижением активности теломеразы, остановкой клеточного цикла в фазах S и G2/M и усиленным повреждением ДНК [135, 137].

Интересно также, что hTERT, помимо своей канонической функции в качестве каталитической субъединицы теломеразы, выступает как модулятор сигнального пути Wnt/ $\beta$ -catenin, что в конечном счете приводит к активации c-MYC и Cyclin D1.

Таким образом, ИОТ, связываясь с TERT, могут оказывать влияние не только на саму теломеразу, но и на клеточный цикл, миграцию опухолевых клеток и структуру цитоскелета, модулируя активность сигнального пути Wnt/ $\beta$ -catenin [138]. Были опубликованы данные о том, что на модели аденокарциномы молочной железы обработка клеток зидовудином действительно приводит к подавлению экспрессии генов *C-MYC* и *Cyc-D1* посредством влияния на TERT, что служит причиной увеличения времени деления клеток или ее остановки в фазах G2/M или S, а также снижению миграционной активности клеток [139]. Степень проявления эффектов ИОТ зависит в основном от концентрации препарата и времени обработки клеток. Так, при длительной терапии зидовудином требуется снижение используемой дозы из-за гематологической токсичности, а при низких концентрациях он практически не оказывает эффекта на теломеразу [135].

Существуют альтернативные механизмы удлинения теломер, в том числе с помощью ретротранспозонов, которые часто встречаются у растений и насекомых. Активация этих механизмов также наблюдается в 30 % опухолей человека. В опухолевых клетках с низкой активностью теломеразы или ее отсутствием отмечена повышенная экспрессия LINE1 и ОТ LINE1, которая и выполняет функцию теломеразы [140]. В остеосаркомах U-2 OS и Saos-2 теломеры, как известно, поддерживаются благодаря активности ОТ LINE1, осуществляющей синтез теломерной ДНК по механизму скольжения. Обработка клеток зидовудином приводит к прогрессирующему укорочению теломер (до 50 %) и снижению активности синтеза ДНК (до 40 %). При этом происходят остановка клеточного цикла в фазе G2 и активация апоптоза [140].

Таким образом, все представленные данные свидетельствуют о том, что ингибирование теломеразы с помощью ИОТ должно оказывать противоопухолевое действие.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы ОТ вирусов активно используются в высокоактивной антиретровирусной терапии и терапии многих других вирусных заболеваний и показали высокую эффективность и безопасность. Исследования последних 10 лет продемонстрировали, что мишенями ИОТ, помимо вирусной ОТ, являются теломераза человека и ОТ длинных диспергированных повторов LINE1, составляющих значительную часть части генома человека. Благодаря этим активностям, данные соединения, как ожидается, должны как проявлять собственную противоопухолевую активность, так и повышать чувствительность опухолевых клеток к проводимой терапии.

На моделях различных опухолей *in vitro* и *in vivo* получено экспериментальное подтверждение ожидаемого

противоопухолевого эффекта для многих используемых в клинической практике антивирусных ИОТ. В большинстве случаев ЗНО на момент постановки диагноза опухолевые клетки могут уже содержать не только целый ряд драйверных мутаций, но и активированные ретротранспозоны. Выбор методов лечения зависит от клинических, морфологических и иммунологических особенностей опухоли и выявленных геномных нарушений в опухолевых клетках. Тем не менее использование в комбинированной терапии ИОТ представляется целесообразным как для предотвращения дальнейших перестроек генома, вызываемых LINE1, так и для подавления выживаемости опухолевых клеток путем ингибирования теломеразной активности. Несмотря на высокие показатели выживаемости, достигнутые в ходе лечения ряда опухолей, существуют ЗНО с низким куративным потенциалом. Использование ингибиторов ОТ вирусов в комбинированной терапии таких ЗНО представляется перспективным.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Haber D.A., Gray N.S., Baselga J. The evolving war on cancer. *Cell* 2011;145(1):19–24. DOI: 10.1016/j.cell.2011.03.026
- Heng J., Heng H.H. Genome chaos, information creation, and cancer emergence: searching for new frameworks on the 50<sup>th</sup> anniversary of the “War on Cancer.” *Genes (Basel)* 2021;13(1):101. DOI: 10.3390/genes13010101
- Martincorena I., Roshan A., Gerstung M. et al. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science* 2015;348(6237):880–6. DOI: 10.1126/science.aaa6806
- Yokoyama A., Kakiuchi N., Yoshizato T. et al. Age-related remodelling of oesophageal epithelia by mutated cancer drivers. *Nature* 2019;565(7739):312–7. DOI: 10.1038/s41586-018-0811-x
- Lee-Six H., Olafsson S., Ellis P. et al. The landscape of somatic mutation in normal colorectal epithelial cells. *Nature* 2019;574(7779):532–7. DOI: 10.1038/s41586-019-1672-7
- Keogh M.J., Wei W., Aryaman J. et al. High prevalence of focal and multifocal somatic genetic variants in the human brain. *Nat Commun* 2018;9(1):4257. DOI: 10.1038/s41467-018-06331-w
- Yizhak K., Aguet F., Kim J. et al. RNA sequence analysis reveals macroscopic somatic clonal expansion across normal tissues. *Science* 2019;364(6444):eaaw0726. DOI: 10.1126/science.aaw0726
- Maher B. ENCODE: the human encyclopaedia. *Nature* 2012;489(7414):46–8. DOI: 10.1038/489046a
- Nebbioso A., Tambaro F.P., Dell’Aversana C., Altucci L. Cancer epigenetics: moving forward. *PLoS Genet* 2018;14(6):e1007362. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007362
- Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov* 2022;12(1):31–46. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059
- Flavahan W.A., Gaskell E., Bernstein B.E. Epigenetic plasticity and the hallmarks of cancer. *Science* 2017;357(6348):eaal2380. DOI: 10.1126/science.aal2380
- Hendrix M.J.C., SefTOR E.A., SefTOR R.E.B. et al. Reprogramming metastatic tumour cells with embryonic microenvironments. *Nat Rev Cancer* 2007;7(4):246–55. DOI: 10.1038/nrc2108
- Lu Y., Chan Y.T., Tan H.Y. et al. Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy. *Mol Cancer* 2020;19(1):79. DOI: 10.1186/s12943-020-01197-3
- de Thé H. Differentiation therapy revisited. *Nat Rev Cancer* 2018;18(2):117–27. DOI: 10.1038/nrc.2017.103
- Fulgneri P., Stivala L.A., Sottile V. Modulating cell differentiation in cancer models. *Biochem Soc Trans* 2021;49(4):1803–16. DOI: 10.1042/BST20210230
- Holoch D., Moazed D. RNA-mediated epigenetic regulation of gene expression. *Nat Rev Genet* 2015;16(2):71–84. DOI: 10.1038/nrg3863
- Spadafora C. The epigenetic basis of evolution. *Prog Biophys Mol Biol* 2023;178:57–69. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2023.01.005
- Hubisz M.J., Pollard K.S. Exploring the genesis and functions of Human Accelerated Regions sheds light on their role in human evolution. *Curr Opin Genet Dev* 2014;29:15–21. DOI: 10.1016/j.gde.2014.07.005
- Lander E.S., Linton L.M., Birren B. et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409(6822):860–921. DOI: 10.1038/35057062
- Bourque G., Burns K.H., Gehring M. et al. Ten things you should know about transposable elements. *Genome Biol* 2018;19(1):199. DOI: 10.1186/s13059-018-1577-z
- Richardson S.R., Doucet A.J., Kopera H.C. et al. The influence of LINE-1 and SINE retrotransposons on mammalian genomes. *Microbiol Spectr* 2015;3(2):MDNA3-0061-2014. DOI: 10.1128/microbiolspec.MDNA3-0061-2014
- Houck C.M., Rinehart F.P., Schmid C.W. A ubiquitous family of repeated DNA sequences in the human genome. *J Mol Biol* 1979;132(3):289–306. DOI: 10.1016/0022-2836(79)90261-4
- Gianfrancesco O., Geary B., Savage A.L. et al. The role of SINE-VNTR-Alu (SVA) retrotransposons in shaping the human genome. *Int J Mol Sci* 2019;20(23):5977. DOI: 10.3390/ijms20235977
- Ivics Z. Genomic parasites and genome evolution. *Genome Biol* 2009;10(4):306. DOI: 10.1186/gb-2009-10-4-306
- Hancks D.C., Goodier J.L., Mandal P.K. et al. Retrotransposition of marked SVA elements by human L1s in cultured cells. *Hum Mol Genet* 2011;20(17):3386–400. DOI: 10.1093/hmg/ddr245
- Brouha B., Schustak J., Badge R.M. et al. Hot L1s account for the bulk of retrotransposition in the human population. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(9):5280–5. DOI: 10.1073/pnas.0831042100

27. Belancio V.P., Roy-Engel A.M., Deininger P.L. All y'all need to know 'bout retroelements in cancer. *Semin Cancer Biol* 2010;20(4):200–10. DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.06.001
28. Chénais B. Transposable elements and human diseases: mechanisms and implication in the response to environmental pollutants. *Int J Mol Sci* 2022;23(5):2551. DOI: 10.3390/ijms23052551
29. Moran J.V., DeBerardinis R.J., Kazazian H.H. Exon shuffling by L1 retrotransposition. *Science* 1999;283(5407):1530–4. DOI: 10.1126/science.283.5407.1530
30. Tubio J.M.C., Li Y., Ju Y.S. et al. Extensive transduction of non-repetitive DNA mediated by L1 retrotransposition in cancer genomes. *Science* 2014;345(6196):1251343. DOI: 10.1126/science.1251343
31. Ardeljan D., Steranka J.P., Liu C. et al. Cell fitness screens reveal a conflict between LINE-1 retrotransposition and DNA replication. *Nat Struct Mol Biol* 2020;27(2):168–78. DOI: 10.1038/s41594-020-0372-1
32. Faulkner G.J., Kimura Y., Daub C.O. et al. The regulated retrotransposon transcriptome of mammalian cells. *Nat Genet* 2009;41(5):563–71. DOI: 10.1038/ng.368
33. Hata K., Sakaki Y. Identification of critical CpG sites for repression of L1 transcription by DNA methylation. *Gene* 1997;189(2):227–34. DOI: 10.1016/S0378-1119(96)00856-6
34. Li H., Zimmerman S.E., Weyemi U. Genomic instability and metabolism in cancer. In: *International review of cell and molecular biology*. Ed. by U. Weyemi, L. Galluzzi. Vol. 364. Chromatin and Genomic Instability in Cancer. Academic Press, 2021. Pp. 241–265. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2021.05.004
35. Chen M., Linstra R., van Vugt M.A.T.M. Genomic instability, inflammatory signaling and response to cancer immunotherapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2022;1877(1):188661. DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188661
36. Rodriguez-Martin B., Alvarez E.G., Baez-Ortega A. et al. Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition. *Nat Genet* 2020;52(3):306–19. DOI: 10.1038/s41588-019-0562-0
37. Hancks D.C., Kazazian H.H. Roles for retrotransposon insertions in human disease. *Mob DNA* 2016;7:9. DOI: 10.1186/s13100-016-0065-9
38. Iskow R.C., McCabe M.T., Mills R.E. et al. Natural mutagenesis of human genomes by endogenous retrotransposons. *Cell* 2010;141(7):1253–61. DOI: 10.1016/j.cell.2010.05.020
39. Solyom S., Ewing A.D., Rahrmann E.P. et al. Extensive somatic L1 retrotransposition in colorectal tumors. *Genome Res* 2012;22(12):2328–38. DOI: 10.1101/gr.145235.112
40. Doucet-O'Hare T.T., Rodić N., Sharma R. et al. LINE-1 expression and retrotransposition in Barrett's esophagus and esophageal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(35):E4894–900. DOI: 10.1073/pnas.1502474112
41. Rodić N., Steranka J.P., Makohon-Moore A. et al. Retrotransposon insertions in the clonal evolution of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Med* 2015;21(9):1060–4. DOI: 10.1038/nm.3919
42. Ewing A.D., Gacita A., Wood L.D. et al. Widespread somatic L1 retrotransposition occurs early during gastrointestinal cancer evolution. *Genome Res* 2015;25(10):1536–45. DOI: 10.1101/gr.196238.115
43. Tang Z., Steranka J.P., Ma S. et al. Human transposon insertion profiling: analysis, visualization and identification of somatic LINE-1 insertions in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(5):E733–40. DOI: 10.1073/pnas.1619797114
44. Lee E., Iskow R., Yang L. et al. Landscape of somatic retrotransposition in human cancers. *Science* 2012;337(6097):967–71. DOI: 10.1126/science.1222077
45. Shukla R., Upton K.R., Muñoz-Lopez M. et al. Endogenous retro-transposition activates oncogenic pathways in hepatocellular carcinoma. *Cell* 2013;153(1):101–11. DOI: 10.1016/j.cell.2013.02.032
46. Protasova M.S., Andreeva T.V., Rogaev E.I. Factors regulating the activity of LINE1 retrotransposons. *Genes (Basel)* 2021;12(10):1562. DOI: 10.3390/genes12101562
47. Izquierdo-Bouldstridge A., Bustillos A., Bonet-Costa C. et al. Histone H1 depletion triggers an interferon response in cancer cells via activation of heterochromatic repeats. *Nucleic Acids Res* 2017;45(20):11622–42. DOI: 10.1093/nar/gkx746
48. Izzo A., Kamieniarz-Gdula K., Ramirez F. et al. The genomic landscape of the somatic linker histone subtypes H1.1 to H1.5 in human cells. *Cell Rep* 2013;3(6):2142–54. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.05.003
49. Hatanaka Y., Inoue K., Oikawa M. et al. Histone chaperone CAF-1 mediates repressive histone modifications to protect preimplantation mouse embryos from endogenous retrotransposons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(47):14641–6. DOI: 10.1073/pnas.1512775112
50. Heaton S.E., Pinto H.D., Mishra L.N. et al. H1 linker histones silence repetitive elements by promoting both histone H3K9 methylation and chromatin compaction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(25):14251–8. DOI: 10.1073/pnas.1920725117
51. Liu Y.M., Liou J.P. An updated patent review of histone deacetylase (HDAC) inhibitors in cancer. *Expert Opin Ther Pat* 2023;33(5):349–69. DOI: 10.1080/13543776.2023.2219393
52. Lopez M., Gilbert J., Contreras J. et al. Inhibitors of DNA methylation. *Adv Exp Med Biol* 2022;1389:471–513. DOI: 10.1007/978-3-031-11454-0\_17
53. Benafif S., Hall M. An update on PARP inhibitors for the treatment of cancer. *Onco Targets Ther* 2015;8:519–28. DOI: 10.2147/OTT.S30793
54. Khazina E., Truffault V., Büttner R. et al. Trimeric structure and flexibility of the L1ORF1 protein in human L1 retrotransposition. *Nat Struct Mol Biol* 2011;18(9):1006–14. DOI: 10.1038/nsmb.2097
55. Alish R.S., Garcia-Perez J.L., Muotri A.R. et al. Unconventional translation of mammalian LINE-1 retrotransposons. *Genes Dev* 2006;20(2):210–24. DOI: 10.1101/gad.1380406
56. Taylor M.S., LaCava J., Mita P. et al. Affinity proteomics reveals human host factors implicated in discrete stages of LINE-1 retrotransposition. *Cell* 2013;155(5):1034–48. DOI: 10.1016/j.cell.2013.10.021
57. Flasch D.A., Macia Á., Sánchez L. et al. Genome-wide *de novo* L1 retrotransposition connects endonuclease activity with replication. *Cell* 2019;177(4):837–51.e28. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.050
58. Cost G.J., Feng Q., Jacquier A. et al. Human L1 element target-primed reverse transcription *in vitro*. *EMBO J* 2002;21(21):5899–910. DOI: 10.1093/emboj/cdf592
59. Su Y., Davies S., Davis M. et al. Expression of LINE-1 p40 protein in pediatric malignant germ cell tumors and its association with clinicopathological parameters: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer Lett* 2007;247(2):204–12. DOI: 10.1016/j.canlet.2006.04.010
60. Mangiacasale R., Pittoggi C., Sciamanna I. et al. Exposure of normal and transformed cells to nevirapine, a reverse transcriptase inhibitor, reduces cell growth and promotes differentiation. *Oncogene* 2003;22(18):2750–61. DOI: 10.1038/sj.onc.1206354
61. Landriscina M., Fabiano A., Altamura S. et al. Reverse transcriptase inhibitors down-regulate cell proliferation *in vitro* and *in vivo* and restore thyrotropin signaling and iodine uptake in human thyroid anaplastic carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5663–5671. DOI: 10.1210/jc.2005-0367
62. Wang G., Gao J., Huang H. et al. Expression of a LINE-1 endonuclease variant in gastric cancer: its association with clinicopathological parameters. *BMC Cancer* 2013;13:265. DOI: 10.1186/1471-2407-13-265
63. Chen L., Dahlstrom J.E., Chandra A. et al. Prognostic value of LINE-1 retrotransposon expression and its subcellular localization in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136(1):129–42. DOI: 10.1007/s10549-012-2246-7

64. Gualtieri A., Andreola F., Sciamanna I. et al. Increased expression and copy number amplification of LINE-1 and SINE B1 retrotransposable elements in murine mammary carcinoma progression. *Oncotarget* 2013;4(11):1882–93.
65. De Luca C., Guadagni F., Sinibaldi-Vallebona P. et al. Enhanced expression of LINE-1-encoded ORF2 protein in early stages of colon and prostate transformation. *Oncotarget* 2015;7(4):4048–61. DOI: 10.18632/oncotarget.6767
66. Sciamanna I., De Luca C., Spadafora C. The reverse transcriptase encoded by LINE-1 retrotransposons in the genesis, progression, and therapy of cancer. *Front Chem* 2016;4:6. DOI: 10.3389/fchem.2016.00006
67. Aschacher T., Wolf B., Enzmann F. et al. LINE-1 induces hTERT and ensures telomere maintenance in tumour cell lines. *Oncogene* 2016;35(1):94–104. DOI: 10.1038/ncr.2015.65
68. Sciamanna I., Sinibaldi-Vallebona P., Serafino A. et al. LINE-1-encoded reverse Transcriptase as a target in cancer therapy. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2018;23(7):1360–9. DOI: 10.2741/4648
69. Prokofjeva M.M., Kochetkov S.N., Prassolov V.S. Therapy of HIV infection: current approaches and prospects. *Acta Naturae* 2016;8(4):23–32. DOI: 10.32607/20758251-2016-8-4-23-32
70. Li G., Wang Y., De Clercq E. Approved HIV reverse transcriptase inhibitors in the past decade. *Acta Pharm Sin B* 2022;12(4):1567–90. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.11.009
71. Young M.J. Off-target effects of drugs that disrupt human mitochondrial DNA maintenance. *Front Mol Biosci* 2017;4:74. DOI: 10.3389/fmolb.2017.00074
72. Benedicto A.M., Fuster-Martínez I., Tosca J. et al. NNRTI and liver damage: evidence of their association and the mechanisms involved. *Cells* 2021;10(7):1687. DOI: 10.3390/cells10071687
73. Furman P.A., Fyfe J.A., St Clair M.H. et al. Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83(21):8333–7. DOI: 10.1073/pnas.83.21.8333
74. Rousseau F.S., Wakeford C., Mommeja-Marin H. et al. Prospective randomized trial of emtricitabine *versus* lamivudine short-term monotherapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2003;188(11):1652–8. DOI: 10.1086/379667
75. Kuretu A., Arineitwe C., Mothibe M. et al. Drug-induced mitochondrial toxicity: risks of developing glucose handling impairments. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1123928. DOI: 10.3389/fendo.2023.1123928
76. McKee E.E., Bentley A.T., Hatch M. et al. Phosphorylation of thymidine and AZT in heart mitochondria. *Cardiovasc Toxicol* 2004;4(2):155–67. DOI: 10.1385/ct.4:2:155
77. Smith R.L., Tan J.M.E., Jonker M.J. et al. Beyond the polymerase- $\gamma$  theory: production of ROS as a mode of NRTI-induced mitochondrial toxicity. *PLoS One* 2017;12(11):e0187424. DOI: 10.1371/journal.pone.0187424
78. Mataramvura H., Bunders M.J., Duri K. Human immunodeficiency virus and antiretroviral therapy-mediated immune cell metabolic dysregulation in children born to HIV-infected women: potential clinical implications. *Front Immunol* 2023;14:1182217. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1182217
79. Lewis W., Day B.J., Copeland W.C. Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs: an integrated cellular perspective. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(10):812–22. DOI: 10.1038/nrd1201
80. Torres R.A., Lewis W. Aging and HIV/AIDS: pathogenetic role of therapeutic side effects. *Lab Invest* 2014;94(2):120–8. DOI: 10.1038/labinvest.2013.142
81. HIV 2014/15: www.hivbuch.de. Ed. by C. Hoffmann, J. Rockstroh. Medizin Fokus Verlag, 2014.
82. Rock A.E., Lerner J., Badowski M.E. Doravirine and its potential in the treatment of HIV: an evidence-based review of the emerging data. *HIV AIDS (Auckl)* 2020;12:201–10. DOI: 10.2147/HIV.S184018
83. Terrault N.A., Lok A.S., McMahon B.J. et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment and of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2018;67(4):1560. DOI: 10.1002/hep.29800
84. de Fraga R.S., Van Vaisberg V., Mendes L.C.A. et al. Adverse events of nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B: a systematic review. *J Gastroenterol* 2020;55(5):496–514. DOI: 10.1007/s00535-020-01680-0
85. Battini L., Bollini M. Challenges and approaches in the discovery of human immunodeficiency virus type-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Med Res Rev* 2019;39(4):1235–1273. DOI: 10.1002/med.21544
86. Wallace J., Gonzalez H., Rajan R. et al. Anti-HIV drugs cause mitochondrial dysfunction in monocyte-derived macrophages. *Antimicrob Agents Chemother* 2022;66(4):e01941–21. DOI: 10.1128/aac.01941-21
87. Arts E.J., Wainberg M.A. Mechanisms of nucleoside analog antiviral activity and resistance during human immunodeficiency virus reverse transcription. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(3):527–40. DOI: 10.1128/AAC.40.3.527
88. Dai L., Huang Q., Boeke J.D. Effect of reverse transcriptase inhibitors on LINE-1 and Tyl1 reverse transcriptase activities and on LINE-1 retrotransposition. *BMC Biochem* 2011;12:18. DOI: 10.1186/1471-2091-12-18
89. Jones R.B., Garrison K.E., Wong J.C. et al. Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors differentially inhibit human LINE-1 retrotransposition. *PLoS One* 2008;3(2):e1547. DOI: 10.1371/journal.pone.0001547
90. Banuelos-Sanchez G., Sanchez L., Benitez-Guijarro M. et al. Synthesis and Characterization of Specific Reverse Transcriptase Inhibitors for Mammalian LINE-1 Retrotransposons. *Cell Chem Biol* 2019;26(8):1095–1109.e14. DOI: 10.1016/j.chembiol.2019.04.010
91. Carlini F., Ridolfi B., Molinari A. et al. The reverse transcription inhibitor abacavir shows anticancer activity in prostate cancer cell lines. *PLoS One* 2010;5(12):e14221. DOI: 10.1371/journal.pone.0014221
92. Simon M., Meter M.V., Ablava J. et al. LINE1 derepression in aged wild type and SIRT6 deficient mice drives inflammation. *Cell Metab* 2019;29(4):871–85.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.02.014
93. Bersani F., Lee E., Kharchenko P.V. et al. Pericentromeric satellite repeat expansions through RNA-derived DNA intermediates in cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(49):15148–53. DOI: 10.1073/pnas.1518008112
94. Shao J., Wang Y., Hu L. et al. Lower risk of hepatocellular carcinoma with tenofovir than entecavir in antiviral treatment-naïve chronic hepatitis B patients: a systematic review and meta-analysis involving 90,897 participants. *Clin Exp Med* 2023;23(6):2131–40. DOI: 10.1007/s10238-023-00990-w
95. Houédé N., Pulido M., Mourey L. et al. A phase ii trial evaluating the efficacy and safety of efavirenz in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncologist* 2014;19(12):1227–8. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0345
96. Rajurkar M., Parikh A.R., Solovyov A. et al. Reverse transcriptase inhibition disrupts repeat element life cycle in colorectal cancer. *Cancer Discov* 2022;12(6):1462–81. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1117
97. Yang J., Xu W.W., Hong P. et al. Adefovir dipivoxil sensitizes colon cancer cells to vemurafenib by disrupting the KCTD12-CDK1 interaction. *Cancer Lett* 2019;451:79–98. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.02.050
98. Şekeroğlu Z.A., Şekeroğlu V. and Küçük N. Effects of reverse transcriptase inhibitors on proliferation, apoptosis, and migration in breast carcinoma cells. *Int J Toxicol* 2021;40(1):52–61. DOI: 10.1177/1091581820961498
99. Sherif D.A., Makled M.N., Suddek G.M. The HIV reverse transcriptase Inhibitor Tenofovir suppressed DMH/HFD-induced

- colorectal cancer in Wistar rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2021;35(6):940–54. DOI: 10.1111/fcp.12679
100. Abouelezz H.M., El-Kashef D.H., Abdelaziz R.R. et al. Tenofovir alone or combined with doxorubicin abrogates DMBA-induced mammary cell carcinoma: An insight into its modulatory impact on oxidative/Notch/apoptotic signaling. *Life Sci* 2023;326:121798. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121798
101. Tsai W.L., Cheng J.S., Liu P.F. et al. Sofosbuvir induces gene expression for promoting cell proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cells. *Aging (Albany NY)* 2022;14(14):5710–26. DOI: 10.18632/aging.204170
102. Aschacher T., Sampl S., Käser L. et al. The combined use of known antiviral reverse transcriptase inhibitors AZT and DDI induce anticancer effects at low concentrations. *Neoplasia* 2012;14(1):44–53. DOI: 10.1593/neo.11426
103. Horner M.J., Hazra R., Barnholtz-Sloan J.S. et al. Cancer risk among HIV-exposed uninfected children in the United States. *AIDS* 2023;37(3):549–51. DOI: 10.1097/QAD.0000000000003458
104. Hleyhel M., Goujon S., Delteil C. et al. Risk of cancer in children exposed to didanosine in utero. *AIDS* 2016;30(8):1245–56. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001051
105. Chen X., Wang C., Guan S. et al. Zidovudine, abacavir and lamivudine increase the radiosensitivity of human esophageal squamous cancer cell lines. *Oncol Rep* 2016;36(1):239–46. DOI: 10.3892/or.2016.4819
106. Zhou F.X., Liao Z.K., Dai J. et al. Radiosensitization effect of zidovudine on human malignant glioma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;354(2):351–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.12.180
107. Humer J., Ferko B., Waltenberger A. et al. Azidothymidine inhibits melanoma cell growth *in vitro* and *in vivo*. *Melanoma Res* 2008;18(5):314–21. DOI: 10.1097/CMR.0b013e32830aaaa6
108. Brown T., Sigurdson E., Rogatko A. et al. Telomerase inhibition using azidothymidine in the HT-29 colon cancer cell line. *Ann Surg Oncol* 2003;10(8):910–5. DOI: 10.1245/aso.2003.03.032
109. Schneider M.A., Buzdin A.A., Weber A. et al. Combination of antiretroviral drugs zidovudine and efavirenz impairs tumor growths in a mouse model of cancer. *Viruses* 2021;13(12):2396. DOI: 10.3390/v13122396
110. Giovinozzo A., Balestrieri E., Petrone V. et al. The concomitant expression of human endogenous retroviruses and embryonic genes in cancer cells under microenvironmental changes is a potential target for antiretroviral drugs. *Cancer Microenviron* 2019;12(2–3):105–18. DOI: 10.1007/s12307-019-00231-3
111. Novototskaya-Vlasova K.A., Neznanov N.S., Molodtsov I. et al. Inflammatory response to retrotransposons drives tumor drug resistance that can be prevented by reverse transcriptase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2022;119(49):e2213146119. DOI: 10.1073/pnas.2213146119
112. Zhang S., Li N., Sheng Y. et al. Hepatitis B virus induces sorafenib resistance in liver cancer via upregulation of cIAP2 expression. *Infect Agent Cancer* 2021;16(1):20. DOI: 10.1186/s13027-021-00359-2
113. Zhang Y., Zhang R., Ding X. et al. FNC efficiently inhibits mantle cell lymphoma growth. *PLoS One* 2017;12(3):e0174112. DOI: 10.1371/journal.pone.0174112
114. Zhang Y., Wang C.P., Ding X.X. et al. FNC, a novel nucleoside analogue, blocks invasion of aggressive non-Hodgkin lymphoma cell lines via inhibition of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(16):6829–35. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.16.6829
115. Jing X., Niu S., Liang Y. et al. FNC inhibits non-small cell lung cancer by activating the mitochondrial apoptosis pathway. *Genes Genomics* 2022;44(1):123–31. DOI: 10.1007/s13258-021-01179-9
116. Wang Q., Liu X., Wang Q. et al. FNC, a novel nucleoside analogue inhibits cell proliferation and tumor growth in a variety of human cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2011;81(7):848–55. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.01.001
117. Rossi A., Russo G., Puca A. et al. The antiretroviral nucleoside analogue abacavir reduces cell growth and promotes differentiation of human medulloblastoma cells. *Int J Cancer* 2009;125(1):235–43. DOI: 10.1002/ijc.24331
118. Hecht M., Erber S., Harrer T. et al. Efavirenz has the highest anti-proliferative effect of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors against pancreatic cancer cells. *PLoS One* 2015;10(6):e0130277. DOI: 10.1371/journal.pone.0130277
119. Sciamanna I., Landriscina M., Pittoggi C. et al. Inhibition of endogenous reverse transcriptase antagonizes human tumor growth. *Oncogene* 2005;24(24):3923–31. DOI: 10.1038/sj.onc.1208562
120. Dong J.J., Zhou Y., Liu Y.T. et al. *In vitro* evaluation of the therapeutic potential of nevirapine in treatment of human thyroid anaplastic carcinoma. *Mol Cell Endocrinol* 2013;370(1–2):113–8. DOI: 10.1016/j.mce.2013.02.001
121. Shang H., Zhao J., Yao J. et al. Nevirapine inhibits migration and invasion in dedifferentiated thyroid cancer cells. *Thorac Cancer* 2019;10(12):2243–52. DOI: 10.1111/1759-7714.13211
122. Stefanidis K., Loutradis D., Vassiliou L.V. et al. Nevirapine induces growth arrest and premature senescence in human cervical carcinoma cells. *Gynecol Oncol* 2008;111(2):344–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.08.006
123. Zhang R., Zhang F., Sun Z. et al. LINE-1 retrotransposition promotes the development and progression of lung squamous cell carcinoma by disrupting the tumor-suppressor gene FGGY. *Cancer Res* 2019;79(17):4453–65. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0076
124. Patnala R., Lee S.H., Dahlstrom J.E. et al. Inhibition of LINE-1 retrotransposon-encoded reverse transcriptase modulates the expression of cell differentiation genes in breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2014;143(2):239–53. DOI: 10.1007/s10549-013-2812-7
125. Hecht M., Harrer T., Büttner M. et al. Cytotoxic effect of efavirenz is selective against cancer cells and associated with the cannabinoid system. *AIDS* 2013;27(13):2031–40. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283625444
126. Sciamanna I., Gualtieri A., Cossetti C. et al. A tumor-promoting mechanism mediated by retrotransposon-encoded reverse transcriptase is active in human transformed cell lines. *Oncotarget* 2013;4(12):2271–87. DOI: 10.18632/oncotarget.1403
127. Chiou P.T., Ohms S., Board P.G. et al. Efavirenz as a potential drug for the treatment of triple-negative breast cancers. *Clin Transl Oncol* 2021;23(2):353–63. DOI: 10.1007/s12094-020-02424-5
128. Marima R., Hull R., Dlamini Z. et al. Efavirenz induces DNA damage response pathway in lung cancer. *Oncotarget* 2020;11(41):3737–48. DOI: 10.18632/oncotarget.27725
129. Brüning A., Jückstock J., Kost B. et al. Induction of DNA damage and apoptosis in human leukemia cells by efavirenz. *Oncol Rep* 2017;37(1):617–21. DOI: 10.3892/or.2016.5243
130. Bellisai C., Sciamanna I., Rovella P. et al. Reverse transcriptase inhibitors promote the remodelling of nuclear architecture and induce autophagy in prostate cancer cells. *Cancer Lett* 2020;478:133–45. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.02.029
131. Ly T.T.G., Yun J., Ha J.S. et al. Inhibitory effect of etravirine, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, via anterior gradient protein 2 homolog degradation against ovarian cancer metastasis. *Int J Mol Sci* 2022;23(2):944. DOI: 10.3390/ijms23020944
132. Islam S., Rahaman M.H., Yu M. et al. Anti-leukaemic activity of rilpivirine is mediated by Aurora A kinase inhibition. *Cancers (Basel)* 2023;15(4):1044. DOI: 10.3390/cancers15041044
133. Weinrich S.L., Pruzan R., Ma L. et al. Reconstitution of human telomerase with the template RNA component hTR and the catalytic protein subunit hTERT. *Nat Genet* 1997;17(4):498–502. DOI: 10.1038/ng1297-498

134. Calado R., Young N. Telomeres in disease. *F1000 Med Rep* 2012;4:8. DOI: 10.3410/M4-8
135. Wang H., Zhou J., He Q. et al. Azidothymidine inhibits cell growth and telomerase activity and induces DNA damage in human esophageal cancer. *Mol Med Rep* 2017;15(6):4055–60. DOI: 10.3892/mmr.2017.6549
136. Kyo S., Takakura M., Fujiwara T. et al. Understanding and exploiting hTERT promoter regulation for diagnosis and treatment of human cancers. *Cancer Sci* 2008;99(8):1528–38. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00878.x
137. Jin R.R., Chao R., Xi Y.M. et al. Effects of AZT on leukemia cell line KG-1a proliferation and telomerase activity. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2012;20(2):277–81.
138. Palamarchuk A.I., Kovalenko E.I., Streltsova M.A. Multiple actions of telomerase reverse transcriptase in cell death regulation. *Biomedicines* 2023;11(4):1091. DOI: 10.3390/biomedicines11041091
139. Hsieh Y., Tseng J.J. Azidothymidine (AZT) inhibits proliferation of human ovarian cancer cells by regulating cell cycle progression. *Anticancer Res* 2020;40(10):5517–27. DOI: 10.21873/anticancerres.14564
140. Bondarev I.E., Khavinson V.K. Suppression of alternative telomere lengthening in cancer cells with reverse transcriptase inhibitors. *Adv Gerontol* 2016;29(2):218–21. DOI: 10.1134/s2079057016040020

#### Вклад авторов

О.А. Власова: написание текста статьи, проведение системного анализа, обобщение данных;  
И.А. Антонова, Х.М. Магомедова: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи, редактирование;  
М.А. Усолкина: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;  
К.И. Кирсанов, Г.А. Белицкий, Т.Т. Валиев: проведение системного анализа, редактирование;  
М.Г. Якубовская: написание текста статьи, проведение системного анализа, редактирование.

#### Authors' contributions

O.A. Vlasova: article writing, conducting system analysis, summarizing data;  
I.A. Antonova, Kh.M. Magomedova: literature review on the topic of the article, article writing, editing;  
M.A. Usolkina: literature review on the topic of the article, article writing;  
K.I. Kirsanov, G.A. Belitsky, T.T. Valiev: conducting system analysis, editing;  
M.G. Yakubovskaya: article writing, conducting system analysis, editing.

#### ORCID авторов / ORCID authors

О.А. Власова / O.A. Vlasova: <https://orcid.org/0000-0002-1498-849X>  
И.А. Антонова / I.A. Antonova: <https://orcid.org/0009-0004-3482-8954>  
Х.М. Магомедова / Kh.M. Magomedova: <https://orcid.org/0009-0004-8514-3859>  
К.И. Кирсанов / K.I. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0002-8599-6833>  
Г.А. Белицкий / G.A. Belitsky: <https://orcid.org/0000-0002-3167-7204>  
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>  
М.Г. Якубовская / M.G. Yakubovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9710-8178>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-25-00276).

**Funding.** The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (project No. 23-25-00276).