

УДК 571.27:631.524.01

© Коллектив авторов, 2025

ПОТЕНЦИАЛ ПРИМЕНЕНИЯ МЕХАНИЗМА РНК-ИНТЕРФЕРЕНЦИИ В ТЕРАПИИ РАКА ЛЁГКОГО

**Пашков Е.А.^{1,2}, Куликова Л.А.^{1,2}, Богданова Е.А.², Бошнян Р.Е.², Усатова Г.Н.²,
Мурзина А.А.¹, Семенова И.Б.¹, Нагиева Ф.Г.¹, Свитич О.А.^{1,2}, Зверев В.В.^{1,2}**

¹ ФГБНУ НИИ ВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Рак легкого лидирует по заболеваемости (2,5 млн. случаев в 2022 г.) и смертности (1.8 млн. смертей) среди онкопатологий, что во многом обусловлено способностью опухоли индуцировать иммунную толерантность и ускользать от надзора. Такая высокая смертность при злокачественных новообразованиях легких обусловлена индукцией иммунной опухолевой толерантности, из-за которой происходит ускользание опухоли от иммунного ответа. Особое внимание на сегодняшний день уделяется роли иммунной системы в генезе и прогрессировании онкопатологии легких. В опухолевой микросреде выявлено присутствие большого количества различных иммуноинфильтрирующих клеток (tumor-infiltrating immune cells, ТИМ), среди которых выделяют CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты, CD4+ Т-хелперы, регуляторные Т-клетки (Treg), макрофаги, дендритные клетки и естественные киллеры (NK-клетки). К основным методам лечения злокачественных опухолей лёгких относится: хирургическое вмешательство, лекарственная терапия, а также лучевая терапия, однако важно учитывать, что использование подобных подходов несёт за собой высокую токсичность для сердечно-сосудистой, мочеполовой, пищеварительной, нервной и иммунной систем, риск развития психологических расстройств, а также длительный период реабилитации. Препятствием для консервативной терапии рака является неизбежное появление множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), опосредованное появлением дополнительных мутаций, обуславливающих появление обходных сигнальных путей и фенотипическую трансформацию, а также уменьшение аффинности связывания препаратов таргетной противоопухолевой терапии. Следовательно, в настоящее время актуальной задачей является вопрос создания терапевтических подходов в противоопухолевой терапии, способных преодолеть проблемы токсичности, развития осложнений, долгосрочной реабилитации и развития МЛУ, сопряжённых с классической противоопухолевой терапией. Подходов, позволяющих решить данную проблему, может стать использование явления РНК-интерференции. Однако важно учитывать, что эффективность использования миРНК как средство для терапии злокачественных новообразований зависит от ряда ключевых факторов. Среди них можно выделить необходимость выбора максимально релевантных мишеней для миРНК, нарушение экспрессии которых будет коррелировать с повышением выживаемости пациентов, их улучшенным прогнозом и чувствительностью к проводимой терапии.

Ключевые слова:

Рак легкого, РНК-интерференция, иммунотерапия, опухолевое микроокружение, иммунomodуляция, таргетная доставка, PD-L1 / ILT4, комбинированная терапия.

THE POTENTIAL OF RNA INTERFERENCE MECHANISM IN LUNG CANCER THERAPY

**Pashkov E.A.^{1,2}, Kulikova L.A.^{1,2}, Bogdanova E.A.², Boshyan R.E.², Usatova G.N.²,
Murzina A.A.¹, Semenova I.B.¹, Nagieva F.G.¹, Svitich O.A.^{1,2}, Zverev V.V.^{1,2}**

¹ I.I. Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Lung cancer leads in incidence (2.5 million cases in 2022) and mortality (1.8 million deaths) among oncopathologies, which is largely due to the ability of the tumor to induce immune tolerance and escape surveillance. Such high mortality in malignant neoplasms of the lungs is due to the induction of immune tumor tolerance, due to which the tumor escapes the immune response. Particular attention is currently paid to the role of the immune system in the genesis and progression of lung oncopathology. The tumor microenvironment has been found to contain a large number of various immunoinfiltrating cells (tumor-infiltrating immune cells, TIM), including CD8+ cytotoxic T-lymphocytes, CD4+ T-helpers, regulatory T-cells (Treg), macrophages, dendritic cells and natural killers (NK-cells). The main methods of treating malignant lung tumors include: surgery, drug therapy, and radiation therapy, but it is important to consider that the use of such approaches is associated with high toxicity for the cardiovascular, genitourinary, digestive, nervous and immune systems, the risk of developing psychological disorders, and a long period of rehabilitation. An obstacle to conservative cancer therapy is the inevitable emergence of multiple drug resistance (MDR), mediated by the emergence of additional mutations that cause the emergence of bypass signaling pathways and phenotypic transformation, as well as a decrease in the binding affinity of drugs for targeted antitumor therapy. Therefore, at present, an urgent task is the issue of creating therapeutic approaches in

antitumor therapy that can overcome the problems of toxicity, development of complications, long-term rehabilitation and the development of MDR associated with classical antitumor therapy. Approaches that can solve this problem can be the use of the phenomenon of RNA interference. However, it is important to consider that the effectiveness of using miRNA as a means for the treatment of malignant neoplasms depends on a number of key factors. Among them, one can highlight the need to select the most relevant targets for miRNA, the disruption of the expression of which will correlate with an increase in patient survival, their improved prognosis and sensitivity to the therapy.

Keywords:

Lung cancer, RNA interference, immunotherapy, tumor microenvironment, immunomodulation, targeted delivery, PD-L1 / ILT4, combination therapy

В настоящее время рак лёгких занимает первое место по частоте распространенности среди всех онкологических заболеваний в 2022 году (2.5 млн случаев в 2022 году). Настоящее заболевание также стоит на первом месте в мире среди иных форм злокачественных новообразований по числу летальных исходов (1,8 миллиона смертей, 18,7 процента от общего числа смертей от рака), далее следует колоректальный рак (900 000 смертей / 9,3 процента), рак печени (760 000 смертей / 7,8 процента), рак груди (670 000 смертей / 6,9 процента) и рак желудка (660 000 смертей / 6,8 процента) [11]. Такая высокая смертность при злокачественных новообразованиях легких обусловлена индукцией иммунной опухолевой толерантности, из-за которой происходит ускользание опухоли от иммунного ответа [26].

Особое внимание на сегодняшний день уделяется роли иммунной системы в генезе и прогрессировании онкопатологии легких. В опухолевой микросреде выявлено присутствие большого количества различных иммуноинфильтрирующих клеток (tumor-infiltrating immune cells, ТИМ), среди которых выделяют CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты, CD4⁺ Т-хелперы, регуляторные Т-клетки (Treg), макрофаги, дендритные клетки и естественные киллеры (NK-клетки) [3]. Наряду с этим, вне зависимости от пола и возраста, в индукции механизмов развития рака легкого также играют важную роль и факторы окружающей среды, генетики и особенностей образа жизни [44].

Злокачественные опухоли лёгких делятся на две крупные гистологические группы: нейроэндокринная мелкоклеточный рак лёгкого (МРЛ, нейроэндокринные опухоли) и немелкоклеточная карцинома легкого, он же немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ). В 85% всех зарегистрированных случаев рака лёгких отмечается НМРЛ, которая также подразделяется на ряд гистологических форм: 40% - аденокарциномы, 30% - плоскоклеточный рак, 15% - крупноклеточный рак. В остальных случаях зачастую регистрируется МРЛ [40,51]. В свою очередь, нейроэндокринные мелкоклеточные карциномы лёгкого также делятся на две группы: нейроэндокринные опухоли, включающие в себя типичные и

атипичные карциноиды, и полноценные карциноиды, подразделяющиеся на нейроэндокринные карциномы и мелкоклеточные карциномы [44].

К основным методам лечения злокачественных опухолей лёгких относится: хирургическое вмешательство, лекарственная терапия, а также лучевая терапия, однако важно учитывать, что использование подобных подходов несёт за собой высокую токсичность для сердечно-сосудистой, мочеполовой, пищеварительной, нервной и иммунной систем, риск развития психологических расстройств, а также длительный период реабилитации [40,51,48,7,8,52,38]. Параллельно с этим, дополнительным препятствием для консервативной терапии рака является неизбежное появление множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Чаще всего развитие МЛУ опосредовано появлением дополнительных мутаций, обуславливающих появление обходных сигнальных путей и фенотипическую трансформацию, а также уменьшение аффинности связывания препаратов таргетной противоопухолевой терапии [31]. Исходя из этого, в настоящее время актуальной задачей является вопрос создания терапевтических подходов в противоопухолевой терапии, способных преодолеть проблемы токсичности, развития осложнений, долгосрочной реабилитации и развития МЛУ, сопряжённых с классической противоопухолевой терапией. Одним из таких подходов, позволяющих решить данные проблемы, может стать использование явления РНК-интерференции.

РНК-интерференция (РНКи) – это процесс посттранскрипционного подавления экспрессии генов эукариотических клеток, приводящий к снижению продукции соответствующего белка. Механизм действия РНК-интерференции заключается в деградации целевого участка матричной РНК (мРНК) под действием малых интерферирующих РНК (миРНК). [1,43]. Во время этого процесса экзогенная двухцепочечная РНК (дцРНК) сегментируется ферментом-эндонуклеазой Dicer на короткие фрагменты длиной 19-25 пар нуклеотидов – миРНК. Далее миРНК интегрируются в белковый комплекс RISC (RNA-induced silencing complex), состоящий из белков Ago2, PACT и TRBP. Комплекс следует к комплемен-

тарному участку мРНК, вызывая его деструкцию и ингибирование последующей трансляции [13].

На рис. 1 представлена схема ключевых механизмов формирования иммуносупрессивного окружения и ускользания опухоли от иммунного надзора при наличии злокачественных новообразований дыхательной системы. Дополнительно показан потенциальный эффект от терапевтического подхода на основе РНК-интерференции. РНКи опосредованная модуляция экспрессии PD-L1, цитокинов и иных регуляторных генов позволит потенциально восстановить антигенпрезентацию и активность эффекторных Т-клеток, что способствует эффективному противоопухолевому иммунному ответу.

Достижение высокого противоопухолевого эффекта посредством миРНК-опосредованной терапии должно осуществляться за счёт комплексного влияния на ключевые молекулярные мишени. Постоянное совершенствование и модификация структуры миРНК и систем их доставки способствует увеличению их иммуномодулирующей активности при сохранении высокой таргетной специфичности. Исходя из этого, настоящий подход имеет значительные перспективы для развития онкоиммунотерапии, при котором принцип действия лекарственного препарата будет затра-

гивать как механизмы противоопухолевого иммунитета, так и пути регуляции опухолевой пролиферации.

При наличии зарегистрированных в настоящее время РНКи препаратов, Patisiran и Givosiran (разработаны компанией Alnylam Pharmaceuticals), применяемых для терапии амилоидной полинейропатии и острой интермиттирующей порфирии соответственно, имеется обоснованная надежда на создание аналогичных средств, но уже предназначенных для терапии злокачественных новообразований лёгких с дополнительным иммуномодулирующим эффектом. Тем более, в настоящее время существует ряд несколько перспективных миРНК-препаратов, находящихся на стадии клинических испытаний (ARO-HIF2 — разрабатывается для лечения светлоклеточной почечной карциномы и NUDT11i-001 — эффективен в отношении ретинобластомы и используется для модуляции адаптивного переноса CD39+CD103+CD8+ Т-клеток у пациентов с распространенными солидными опухолями) [47,17,28].

Основываясь на вышеизложенном, настоящая обзорная статья имеет своей целью анализ иммуномодулирующей и противоопухолевой активности миРНК с акцентом на их способность влиять

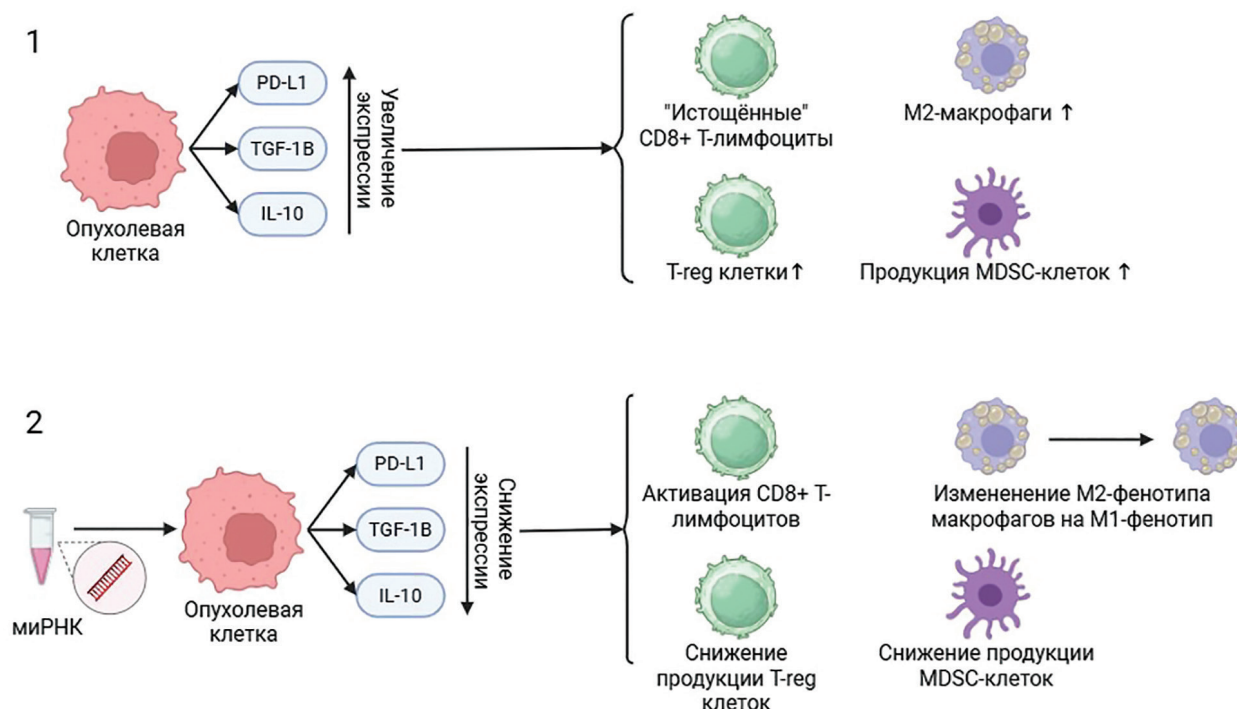


Рис. 1. Механизмы влияния миРНК на иммунную среду при раке лёгкого (на верхней части рисунка представлены механизмы ускользания новообразования от иммунного надзора и формирование опухолевого микроокружения; на нижней части представлены механизмы миРНК-опосредованной модуляции противоопухолевого иммунного ответа)

как на факторы активации иммунного ответа, так и на экспрессию генов, играющих ключевую роль в поддержании опухолевой пролиферации.

В одном из ранних исследований, посвященных изучению влияния РНКи на пролиферативную активность клеток немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ), рассматривались молекулярные механизмы регуляции альтернативного сплайсинга гена интерферон-регулирующего фактора 3 (IRF-3) с участием сплайсинговых факторов hnRNP A1/A2 и SF2/ASF. Rong Guo и авторами было показано, что подавление экспрессии hnRNP A1/A2 и SF2/ASF посредством специфических миРНК, приводит к исключению второго и третьего экзона из мРНК IRF-3, что снижает уровень белка IRF-3, а также количество его эффекторных молекул — IFN β и CXCL10 (IP-10). Снижение IRF-3 и молекул-эффекторов сопровождалось выраженным иммуномодулирующим эффектом: в клеточной культуре НМРЛ с периферическими мононуклеарными клетками крови (PBMC) наблюдалось усиление продукции провоспалительного цитокина TNF- α и подавление секреции противовоспалительного цитокина IL-10. Нокдаун hnRNP A1/A2 и SF2/ASF приводил к образованию провоспалительного микроклимата, связанного с активацией иммунного противоопухолевого ответа. Уменьшение количества белка IRF-3 коррелировало с изменением профиля цитокиновой сигнализации и ослаблением механизмов иммуносупрессии, характерных для микросреды опухоли. Следовательно, модуляция активности hnRNP A1/A2 и SF2/ASF в перспективе может рассматриваться как один из подходов онкоиммунотерапии НМРЛ, направленной на восстановление антигенпрезентации и активации Т-клеточного иммунного ответа. В качестве сравнения авторы продемонстрировали, что экспрессия генов IRF-3, hnRNP A1/A2 и SF2/ASF повышена в опухолевой ткани НМРЛ, в то время как в неопухолевых тканях экспрессия остаётся на низком уровне. Данный аспект указывает также на их потенциальную роль как биомаркеров и мишеней при НМРЛ [16].

В предыдущем исследовании было показано, что РНКи-опосредованная модуляция альтернативного сплайсинга позволяет подавлять онкогенные механизмы и активировать противоопухолевый иммунный ответ в результате изменения цитокинового профиля. Эффективность подобных подходов во многом зависит от совершенства средств и систем доставки самих миРНК в целевые опухолевые клетки [15]. В данном случае, перспективными представляются техноло-

гии, способствующие повышению биодоступности миРНК и усилению их иммуномодулирующего влияния на врожденное и адаптивное звено иммунной системы [30]. Одной из таких инновационных технологий является применение ультразвук-активированных нанобаллонов для целевой доставки миРНК в опухолевые M2-макрофаги, что представлено в исследовании Ming Li и соавт. В настоящей работе описан подход к модуляции опухолевого микроокружения при НМРЛ с использованием ультразвук-опосредованной доставки миРНК и магнитных наночастиц Fe₃O₄ с помощью модифицированных фолиевой кислотой нанобаллонов, к сигнальному регуляторному белку α (SIRP α), экспрессирующемуся на макрофагах. Своей целью же авторы ставили восстановление фагоцитарной активности опухолеассоциированных макрофагов (TAM) через ингибирование сигнального пути CD47/SIRP α и последующую активацию противоопухолевого иммунного ответа. Было показано, что миРНК-опосредованное снижение экспрессии SIRP α в TAM приводит к изменению их фенотипа с иммуносупрессивного M2-типа в провоспалительный M1-фенотип, что приводит к увеличению выработки IFN γ и TNF α и снижению продукции IL-10. Повышение количества и активности макрофагов типа M1 приводило к усилению их антигенпрезентирующей функции и стимуляции Т-лимфоцитов, что указывает на восстановление иммунного надзора за опухолью. Параллельно отмечался значительный противоопухолевый эффект, на модели *in vitro* заключавшийся в усилении фагоцитоза опухолевых клеток, а на модели *in vivo* – в снижении пролиферативной и метастатической активности опухоли. В заключении авторами отмечается, что ультразвук-опосредованная доставка SIRP α -специфической миРНК посредством модифицированных фолиевой кислотой нанобаллонов, представляет собой многообещающую стратегию для таргетной онкоиммунотерапии НМРЛ [42].

Опубликованная в издании Theranostics работа Xiaozheng Chen и соавт. подтверждает перспективность потенциала модуляции фенотипа TAM и восстановления функциональности противоопухолевого иммунитета при НМРЛ через применение миРНК к иммуноглобулин-подобному транскрипту 4 (ILT4). ILT4 – экспрессируемая на миелоидных клетках молекула, оказывающая подавляющий эффект на активность Т-лимфоцитов, а также чья повышенная экспрессия ассоциирована с низкой плотностью CD8⁺ Т-клеток и более тяжёлым клиническим течением заболевания

[49,14]. В исследовании продемонстрировано, что миРНК-опосредованное снижение экспрессии ILT4 приводило к выраженному изменению функционального состояния макрофагов, наблюдалась поляризация TAM из фенотипа M2 в фенотип M1, усилению антигенпрезентирующей функции и активации адаптивного иммунного ответа. Дополнительно наблюдалось повышение продукции провоспалительных IFN γ и TNF α и снижение иммуносупрессивных IL-10 и TGF β . Параллельно в доклинических моделях наблюдалось замедление метастазирования и опухолевого роста, коррелирующее с повышением активности CD8+ Т-лимфоцитов и снижением числа регуляторных Т-клеток в опухолевой ткани. Кроме того, проведенное исследование подчеркивает важность сочетания миРНК-онкоиммунотерапии с таргетными препаратами, такими как ингибиторы EGFR, особенно для пациентов с онкоген-зависимыми формами НМРА. Полученные результаты демонстрируют, что РНК-опосредованная модуляция экспрессии ILT4 позволяет повышать эффективность иммунного ответа, создавать условия для параллельной блокады контрольных точек и адаптивной Т-клеточной терапии [6].

Эффективность таргетной доставки миРНК в опухолевую среду с использованием ультразвуко-активируемых систем подтверждается в параллельном исследовании Ming Li и соавт. Ранее было показано, что таргетная доставка миРНК позволяет модулировать фенотип M2-макрофагов и реактивировать противоопухолевой иммунный ответ. Далее Ming Li и соавт. представляют работу, в которой описывают эффективность применения биосовместимых полимерных нанокapsул на основе поли(лактид-со-гликолид) (PLGA) для доставки miR-34a в НМРА модель. miR-34a – это микроРНК, обладающая способностью снижать экспрессию онкогенов BCL2, MYC и MET [29]. Авторы уделяют особое внимание её роли в модуляции иммунного ответа после введения нанокapsул с miR-34a, которая заключалась в активации CD8+ Т-лимфоцитов и увеличении продукции провоспалительных цитокинов IFN γ и TNF α , снижении уровня иммуносупрессивных цитокинов TGF β и IL-10, а также в уменьшении количества Treg-клеток и MDSC в среде опухолевого микроокружения. Параллельно также наблюдалось снижение пролиферативной и метастатической активности опухоли и индукция апоптоза в опухолевых клетках [23].

Как показано ранее, инновационные системы доставки способствуют эффективному снижению

экспрессии основных иммуносупрессорных молекул и повышению активации противоопухолевого иммунного ответа. Эти подходы позволяют целенаправленно модулировать окружение опухолевой среды, однако, несмотря на прогресс в разработке целевой доставки миРНК, высокую актуальность имеет вопрос выбора молекулярной мишени, воздействие на которую способствовало бы снижению опухолевой способности к ускользанию от иммунного надзора (снижение экспрессии МНС I, подавление апоптоза и формирование иммуносупрессивной среды) [45,33,24]. На фоне этого особый интерес представляет работа Bignoux M.J. и соавт., демонстрирующая, противоопухолевый и иммуномодулирующий эффект миРНК-опосредованный нокдаун LRP/LR. LRP/LR – это рецептор ламинина с молекулярной массой 114 кДа, играющий роль в метастазировании, ангиогенезе злокачественных новообразований, поддержании жизнеспособности раковых клеток, их уклонении от апоптоза [50,10,36]. Было установлено, что повышенная экспрессия LRP/LR приводит к увеличению активности теломеразы, а нокдаун LRP/LR приводит к обратному эффекту [37,9]. В самом исследовании описывается эффект целенаправленного миРНК-опосредованного ингибирования экспрессии LRP/LR в клеточной линии A549, выражающийся в снижении жизнеспособности опухолевых клеток, подавлении их миграционной активности и индукции апоптоза, что указывает на влияние на ключевые "холмарки" рака: ускользание от апоптоза, метастазирование и репликативное бессмертие. Наблюдающийся параллельно иммуномодулирующий эффект заключался в активации путей антигенпрезентации МНС I, повышении экспрессии таких ключевых молекул, как HLA-A, HLA-B, TAP1, PSMB8, PSMB9 и восстановлении способности опухолевых клеток представлять антигены CD8+ Т-лимфоцитам. Качественное антигенпрезентирование, в свою очередь, способствует эффективной рекогносцировке и уничтожению опухолевых клеток иммунной системой. Другим, не менее важным результатом исследования, стала демонстрация повышения экспрессии генов ISG15, IFIT1–3, OAS1/3, STAT1 и DDX58. Повышенная экспрессия этих генов может свидетельствовать о повышении иммунного надзора за опухолевым микроокружением [5,56,12,39]. Проведенное Bignoux M.J. и соавт. исследование позволяет сделать предположение, что миРНК-опосредованный нокдаун LRP/LR может применяться как часть сочетанных подходов для повышения эффективности имеющихся на

сегодняшний день методов противоопухолевой терапии либо же использоваться в качестве самостоятельной терапевтической стратегии [4].

В приведенной выше работе Vignoux M.J. было показано, что экспрессия HLA-I и транспортёра антигенов (TAP) занимает ключевое положение в определении чувствительности опухолевых клеток к Т-клеточно-опосредованному иммунному ответу. Было подчеркнуто, что повышение уровня TAP коррелирует с восстановлением способности опухолевых клеток представлять антигены CD8+ Т-лимфоцитам. Эти и другие имеющиеся данные подтверждают важность TAP как механизма восстановления противоопухолевой иммунореактивности [18,34,32]. В контексте результатов этих работ, особого внимания заслуживает исследование Kishu Ranjan, где подробно рассматриваются механизмы функционирования TAP2 в опухолевых клетках. Показано, что миРНК-опосредованное снижение уровня TAP2 приводит к развитию последующей опухолевой инвазии и формированию резистентности к терапии ингибиторами PD-1/PD-L1. Также сниженная экспрессия TAP2 сопровождается плохим ответом на иммунотерапию, более низкой общей выживаемостью модели *in vitro* и снижению уровня HLA-I на поверхности клеток, что ограничивает их распознавание CD8+ Т-лимфоцитами. Также было установлено, что секретируемый MDSCs-клетками IL-4 напрямую снижает экспрессию TAP2 в опухолевых клетках. В свою очередь восстановление экспрессии TAP2 приводило к усилению МНС I-презентации антигенов, повышению количества CD8+ Т-лимфоцитов и продукции провоспалительных IFN γ и TNF α . Параллельно наблюдалось снижение количества иммуносупрессивных MDSCs и Treg, а также подавлялась передача сигнала IL-4 к опухолевым клеткам. Следовательно, проведенное K. Ranjan и соавт. исследование ясно демонстрирует, что снижение посредством миРНК уровня TAP2 в опухолевых клетках является одним из ключевых механизмов ускользания злокачественного новообразования от иммунного надзора. В свою очередь миРНК-опосредованное восстановление TAP2-зависимой антигенпрезентации будет обеспечивать выраженный иммуномодулирующий и противоопухолевый эффект. Данные, полученные исследователями, открывают новые перспективы для разработки противоопухолевых лекарственных препаратов, чей механизм действия будет направлен на восстановление антигенпрезентации и повышение чувствительности к иммунотерапии у пациентов с НМРЛ [41].

В предыдущем исследовании демонстрировалась важность модуляции экспрессии TAP2, как одного из ключевых компонентов системы презентации антигенов, для повышения эффективности иммунотерапии. Однако не менее важным является поиск новых подходов, чей эффект направлен не только на усиление противоопухолевого иммунного ответа, но и на ингибирование механизмов иммуноинвазии со стороны опухолевых клеток, например PD-L1 — основного лиганда, взаимодействующего с рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах и обеспечивающего «сигнал торможения» иммунного ответа [54]. В работе Guixue Yang и соавт. демонстрируется иммуномодулирующий и противоопухолевый эффект, опосредованный использованием миРНК, специфически направленных к PD-L1 на модели *in vivo*. В качестве средства доставки использовались катионные наноконструкции на основе полиэтиленимида (PEI). Авторами было установлено, что нокдаун PD-L1 приводил к значительному снижению уровня противовоспалительных IL-10 и TGF- β в среде опухолевого микроокружения, а также приводил к увеличению продукции IFN- γ и TNF- α . Дополнительный иммуномодулирующий эффект заключался в снижении числа эффекторных Т-клеток, что свидетельствует об изменении баланса в сторону провоспалительного и противоопухолевого иммунного ответа. Также авторами наблюдалась задержка опухолевого роста, уменьшение массы образования и увеличение апоптоза опухолевых клеток. Результат исследования Guixue Yang и соавт. реализует эффективную опухолеспецифичную экспрессию иммуностимулирующих цитокинов, что является вариантом высокоэффективной и безопасной таргетной терапии [53].

Вместе с этим, актуальной также остается проблема поиска для РНК-интерференции вспомогательных молекулярных мишеней, опосредующих регуляторные взаимодействия между опухолью и её микроокружением. На этом фоне, особый интерес представляет исследование Ryu Kanzaki и соавт., который описывает роль экспрессируемого ассоциированными с опухолью фибробластами (CAF) Lim-домена (FHL2) в патогенезе лёгочной аденокарциномы, а также влияние этого фактора на стромальное remodelирование и формирование опухолевой микросреды. Работа сосредоточена на экспрессионном анализе FHL2 в опухолевых биоптатах пациентов, страдающих аденокарциномой лёгкого и перенесших хирургическое удаление опухоли. Изначально авторами показано, что повышенная экспрессия FHL2 отмечается

как в опухолевой ткани (опухолевый FHL2), так и в окружающей опухоль строме (стромальный FHL2). Высокие значения экспрессии FHL2, в свою очередь, коррелируют со значительным риском опухолевого метастазирования в лимфатические узлы, высокой плотностью микрососудистой сети и более тяжелым клиническим течением, что также находит подтверждение в другом независимом исследовании Yan Jiao и соавт [22]. Было продемонстрировано, что миРНК-опосредованный нокаут FHL2 на модели *in vitro* снижал индуцированную САФ миграцию клеточных линий аденокарциномы легкого человека A110L и H23 и индукцию образования трубок эндотелиальных клеток. Отмечалось также редуцирование САФ-зависимого метастазирования аденокарциномы легкого в ортотопической модели *in vivo*. Помимо противоопухолевого эффекта, авторами был показан также и иммуномодулирующий эффект, опосредованный миРНК-нокаутом FHL2. В опухолевой микросреде наблюдалось повышение концентрации следующих белков - CXCL16, IL-7, IL-1ra, I-309 по сравнению с контрольной группой; а также наблюдалось снижение продукции иммунных факторов, обеспечивающих выживание опухолевых клеток. Полученные авторами результаты демонстрируют, что FHL2 принимает важное участие в патогенезе аденокарциномы лёгкого, обеспечивая взаимодействие между опухолевыми и стромальными клетками, стимулируя ангиогенез и создавая условия для иммуносупрессии. Экспрессия стромального FHL2 может рассматриваться как один из прогностических критериев, а его миРНК-опосредованная модуляция экспрессии может являться основой для перспективных терапевтических стратегий, влияющих как на клетки опухоли, так и её микроокружения. Понимание существующих механизмов опухолевой инвазии и ангиогенеза, ремоделирования опухолевой среды представляет новые возможности для онкоиммунотерапии НМРЛ за счёт воздействия на FHL2 [25]. Структурированные данные проведенного анализа представлены в таблице 1.

Проведенный анализ научной литературы обуславливает роль миРНК в настоящей иммунотерапии злокачественных новообразований лёгких. Продемонстрирован их потенциал в качестве инструментов для целевого ингибирования ключевых онкогенных и иммуносупрессивных путей. Ключевым аспектом, рассматриваемым в настоящей обзорной статье, является рассмотрение потенциала возможности миРНК-зависимого влия-

ния на среду опухолевого микроокружения с целью преодоления механизмов иммуноинвазии новообразования и индукции противоопухолевого иммунного ответа. Показано, что воздействие на мишени hnRNP A1/A2, SF2/ASF, LRP/LR, TAP2, ILT4 и PD-L1, приводит не только к нарушению пролиферации, инвазии и метастазирования опухолевых клеток, но и редуцирует сниженную продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IFN γ и TNF- α . Параллельно отмечалось снижение продукции IL-10 и TGF β , противовоспалительных цитокинов, оказывающих тормозящий эффект на противоопухолевый иммунный ответ. Основываясь на наблюдаемых эффектах, можно сделать предположение, что всё это создаёт предпосылки для перепрограммирования опухолевого микроокружения из «холодного» состояния в «горячее», повышения чувствительности к блокаде контрольных опухолевых точек, стимуляции активности иммунного ответа.

В исследованиях Rong Guo, Bignoux M.J., Xiaozheng Chen и других авторов, было показано, что ингибирование экспрессии факторов сплайсинга, внеклеточных матриксных белков, иммуносупрессивных рецепторов приводит к изменению фенотипа макрофагов с опухолевого M1 на неопухолевый M2, повышению активности CD8+ Т-лимфоцитов и снижению числа T-reg клеток и MDSC [16,4,6]. Это указывает на тот факт, что миРНК также могут использоваться и как самостоятельные противоопухолевые средства либо комбинироваться с такими подходами, как таргетная терапия, химиотерапия и ингибиторы контрольных точек.

Однако важно учитывать, что эффективность использования миРНК как средство для терапии злокачественных новообразований зависит от ряда ключевых факторов. Среди них можно выделить необходимость выбора максимально релевантных мишеней для миРНК, нарушение экспрессии которых будет коррелировать с повышением выживаемости пациентов, их улучшенным прогнозом и чувствительностью к проводимой терапии [19]. Немаловажным является и вопрос создания и подбора максимально совершенных систем таргетной доставки, при применении которых не будет ухудшаться биодоступность, специфичность и стабильность миРНК, а также стратификации пациентов по уровню экспрессии HLA-I, статусу опухоль-ассоциированных антигенов и особенностям иммунного инфильтрата [27,2,21]. Дополнительно, модуляция экспрессии FHL2, TAP2 и LRP/LR потенциально может слу-

Таблица 1
Сводная таблица исследований по использованию миРНК в иммунотерапии опухолей легкого

Мишень	Имномодулирующий эффект	Противоопухолевый эффект	Клиническая значимость / потенциал	Ссылка
hnRNP A1/A2 и SF2/ASF	Повышение продукции TNF-α, снижение продукции IL-10; повышение MHC1 AГ-презентирующей функции	Подавление пролиферации и миграции опухолевых клеток	Альтернативные биомаркеры мишени при НМРЛ	[19]
SIRPα	Трансверсия фенотипа макрофагов с M2 на M1; увеличение выработки IFNγ и TNFα и снижение продукции IL-10; повышение AГ-презентирующей функции	<i>in vitro</i> – усиление фагоцитоза опухолевых клеток; <i>in vivo</i> – снижение пролиферативной и метастатической активности опухоли	Перспективно в комбинации с таргетной терапией	[22]
ILT4	Поляризация TAM из фенотипа M2- в фенотип M1; повышение активности CD8+ Т-лимфоцитов; снижение регуляторных Т-клеток в опухолевой ткани; повышение продукции IFNγ и TNFα и снижение IL-10 и TGFβ	Замедление метастазирования и опухолевого роста	Блокада контрольных точек и адаптивной Т-клеточной терапии	[25]
BCL2, MYC и MET	Активация CD8+ Т-лимфоцитов, увеличение продукции IFNγ и TNFα, снижение уровня TGFβ и IL-10; уменьшения количества Treg-клеток и MDSC	Снижение пролиферативной и метастатической активности опухоли; индукция апоптоза в опухолевых клетках	Перспективно в комбинации с таргетной терапией	[27]
LRP/LR	Активация путей антигенпрезентации MHC I, повышение экспрессии HLA-A, HLA-B, TAP1, PSMB8, PSMB9; повышение экспрессии ISG15, IFIT1-3, OAS1/3, STAT1 и DDX58; повышение иммунного надзора за опухолевым микроокружением	Снижение пролиферативной и метастатической активности опухоли; индукция апоптоза в опухолевых клетках	Повышение эффективности имеющихся на сегодняшний день методов противоопухолевой терапии; использование в качестве самостоятельной терапевтической стратегии	[40]
TAP2	Усиление MHC I-презентации антигенов; повышение CD8+ Т-лимфоцитов; увеличение продукции IFNγ и TNFα; снижение иммуносупрессивных MDSCs и Treg; подавление передачи сигнала IL-4 к опухолевым клеткам	Снижение пролиферативной и метастатической активности опухоли	Разработка противоопухолевых препаратов, чей механизм действия направлен на восстановление антигенпрезентации и повышение чувствительности к иммунотерапии у пациентов с НМРЛ	[44]
PD-L1	Значительное снижение IL-10 и TGF-β в среде опухолевого микроокружения; увеличение продукции IFN-γ и TNF-α; снижение числа эффекторных Т-клеток	Задержка опухолевого роста, уменьшение массы опухоли, увеличение апоптоза опухолевых клеток	Замена или дополнение к ингибиторам PD-L1	[46]
FHL2	Повышение CXCL16, IL-7, снижение факторов выживания опухолевых клеток	Редуцирование САГ-зависимого метастазирования аденокарциномы легкого на модели <i>in vivo</i>	Прогностический биомаркер и терапевтическая мишень	[48]

жить базой для разработки альтернативных прогностических биомаркеров либо целевых препаратов, направленных на нормализацию состояния опухолевого микроокружения. Однако важно учитывать, что описываемые выше в исследованиях подходы обладают временным эффектом и требуют повторного курса введения или же сочетанной терапии.

Будущие перспективы развития миРНК-терапии должны быть связаны с интеграцией подходов к доставке и дизайну молекул, включая использование PLGA-нанокапсул, ультразвук-активируемых систем и иных платформ, обеспечивающих высокую специфичность и сниженную системную токсичность [20,35,55]. Важным направлением является также применение миРНК в качестве сенсibiliзирующих средств перед началом иммунотерапии, особенно у пациентов с первичной или вторичной резистентностью к блокаде PD-1/PD-L1 [46]. Вместе со всем этим, последующий переход от доклинических и лабораторных испытаний также требует решения ряда задач: создания методов анализа экспрессии миРНК-мишеней в опухолевой ткани; оптимизация протоколов доставки миРНК с учетом анатомических, морфологических и физиологических особенностей отдельно взятого человека и его лёгочной ткани; создание стандартов безопасности и эффективности применения миРНК в клинической практике в качестве противоопухолевого средства.

Резюмируя всё вышесказанное, на сегодняшний день миРНК-опосредованная противоопухолевая терапия, сочетая в себе противоопухолевый и иммуномодулирующий эффекты, является многообещающим и стремительно развивающимся инструментом современной онкоиммунологии. Успешная реализация подобного подхода на клиническом уровне потребует междисциплинарного подхода, который будет объединять достижения современной молекулярной биологии, нанотехнологий, онкологии и иммунобиологии рака легкого. Учитывая нынешний прогресс в области РНК-интерференции и стремительно растущего количества препаратов, проходящих клинические и доклинические испытания, вполне логичным остается ожидать, что миРНК-зависимые подходы станут либо самостоятельной, либо комплексной стратегией в терапии злокачественных образований органов дыхательной системы в целом.

Литература

1. Agrawal N. [et al.] RNA interference: biology, mechanism, and applications // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2003. – Vol. 67, № 4. – P. 657–685. DOI: 10.1128/MMBR.67.4.657-685.2003.
2. Ashrafizadeh M., Zarrabi A., Hushmandi K. [et al.] Progress in Natural Compounds/siRNA Co-delivery Employing Nanovehicles for Cancer Therapy // *ACS Comb. Sci.* – 2020. – Vol. 22, № 12. – P. 669–700. DOI: 10.1021/acscombsci.0c00099.
3. Banat G.A., Tretyn A., Pullamsetti S.S. [et al.] Immune and Inflammatory Cell Composition of Human Lung Cancer Stroma // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 9. – Art. e0139073. DOI: 10.1371/journal.pone.0139073.
4. Bignoux M.J., Otgaar T.C., Bernert M., Weiss S.F.T., Ferreira E. Downregulation of LRP/LR with siRNA inhibits several cancer hallmarks in lung cancer cells // *FEBS Open Bio.* – 2023. – Vol. 13, № 2. – P. 323–340. DOI: 10.1002/2211-5463.13544.
5. Chang Y.C., Chi L.H., Chang W.M. [et al.] Glucose transporter 4 promotes head and neck squamous cell carcinoma metastasis through the TRIM24-DDX58 axis // *J. Hematol. Oncol.* – 2017. – Vol. 10. – Art. 11. DOI: 10.1186/s13045-016-0372-0.
6. Chen X., Gao A., Zhang F. [et al.] ILT4 inhibition prevents TAM- and dysfunctional T cell-mediated immunosuppression and enhances the efficacy of anti-PD-L1 therapy in NSCLC with EGFR activation // *Theranostics.* – 2021. – Vol. 11, № 7. – P. 3392–3416. DOI: 10.7150/thno.52435.
7. Curigliano G., Cardinale D., Dent S. [et al.] Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management // *CA Cancer J. Clin.* – 2016. – Vol. 66, № 4. – P. 309–325. DOI: 10.3322/caac.21341.
8. De Grado A., Cencini F., Priori A. Neurology of cancer immunotherapy // *Neurol. Sci.* – 2023. – Vol. 44, № 1. – P. 137–148. DOI: 10.1007/s10072-022-06297-0.
9. Desai S.D. ISG15: A double edged sword in cancer // *Oncoimmunology.* – 2015. – Vol. 4, № 12. – Art. e1052935. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1052935.
10. DiGiacomo V., Meruelo D. Looking into laminin receptor: critical discussion regarding the non-integrin 37/67-kDa laminin receptor/RPSA protein // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* – 2016. – Vol. 91, № 2. – P. 288–310. DOI: 10.1111/brv.12170.
11. Feng X., Zahed H., Onwuka J. [et al.] Cancer Stage Compared With Mortality as End Points in Randomized Clinical Trials of Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis // *JAMA.* – 2024. – Vol. 331, № 22. – P. 1910–1917. DOI: 10.1001/jama.2024.5814.
12. Fensterl V., Sen G.C. The ISG56/IFIT1 gene family // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 71–78. DOI: 10.1089/jir.2010.0101.
13. Fire A. [et al.] Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans* // *Nature.* – 1998. – Vol. 391, № 6669. – P. 806–811. DOI: 10.1038/35888.
14. Gao A., Sun Y., Peng G. ILT4 functions as a potential checkpoint molecule for tumor immunotherapy // *Biochim. Biophys. Acta, Rev. Cancer.* – 2018.

- Vol. 1869, № 2. – P. 278–285. DOI: 10.1016/j.bbcan.2018.04.001.
15. Ghasemiyeh P., Mohammadi-Samani S. siRNA-based delivery systems: Technologies, carriers, applications, and approved products // *Eur. J. Pharmacol.* – 2025. – Vol. 996. – Art. 177441. DOI: 10.1016/j.ejphar.2025.177441.
 16. Guo R., Li Y., Ning J. [et al.] HnRNP A1/A2 and SF2/ASF regulate alternative splicing of interferon regulatory factor-3 and affect immunomodulatory functions in human non-small cell lung cancer cells // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 4. – Art. e62729. DOI: 10.1371/journal.pone.0062729.
 17. Hazazi A., Khan F.R., Albloui F. [et al.] Signaling pathways in HPV-induced cervical cancer: Exploring the therapeutic promise of RNA modulation // *Pathol. Res. Pract.* – 2024. – Vol. 263. – Art. 155612. DOI: 10.1016/j.prp.2024.155612.
 18. Henle A.M., Nassar A., Puglisi-Knutson D. [et al.] Downregulation of TAP1 and TAP2 in early stage breast cancer // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 11. – Art. e0187323. DOI: 10.1371/journal.pone.0187323.
 19. Hu B., Zhong L., Weng Y. [et al.] Therapeutic siRNA: state of the art // *Signal Transduct. Target. Ther.* – 2020. – Vol. 5. – Art. 101. DOI: 10.1038/s41392-020-0207-x.
 20. Huang C., Li H., Duan X. [et al.] Inhaled non-viral delivery systems for RNA therapeutics // *Acta Pharm. Sin. B.* – 2025. – Vol. 15, № 5. – P. 2402–2430. DOI: 10.1016/j.apsb.2025.03.033.
 21. Jhunjhunwala S., Hammer C., Delamarre L. Antigen presentation in cancer: insights into tumour immunogenicity and immune evasion // *Nat. Rev. Cancer.* – 2021. – Vol. 21, № 5. – P. 298–312. DOI: 10.1038/s41568-021-00339-z..
 22. Jiao Y., Wei J., Li Z. [et al.] High FHL2 mRNA expression and its prognostic value in lung cancer // *Aging.* – 2022. – Vol. 14, № 19. – P. 7986–8000. DOI: 10.18632/aging.204328.
 23. Jordan M.A., Morschl J., Autenrieth S.E. Dendritic cells in multiple myeloma: from immune evasion to therapeutic potential // *Front. Immunol.* – 2025. – Vol. 16. – Art. 1575509. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1575509.
 24. Jovanovic K., Chetty C.J., Khumalo T. [et al.] Novel patented therapeutic approaches targeting the 37/67 kDa laminin receptor for treatment of cancer and Alzheimer's disease // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2015. – Vol. 25, № 5. – P. 567–582. DOI: 10.1517/13543776.2015.1014802.
 25. Kanzaki R., Reid S., Bolivar P. [et al.] FHL2 expression by cancer-associated fibroblasts promotes metastasis and angiogenesis in lung adenocarcinoma // *Int. J. Cancer.* – 2025. – Vol. 156, № 2. – P. 431–446. DOI: 10.1002/ijc.35174.
 26. Kumagai S., Momoi Y., Nishikawa H. Immunogenomic cancer evolution: A framework to understand cancer immunosuppression // *Sci. Immunol.* – 2025. – Vol. 10, № 105. – Art. eabo5570. DOI: 10.1126/sciimmunol.abo5570.
 27. Lee S.J., Kim M.J., Kwon I.C. [et al.] Delivery strategies and potential targets for siRNA in major cancer types // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2016. – Vol. 104. – P. 2–15. DOI: 10.1016/j.addr.2016.05.010.
 28. Li M., Li Y., Zheng J. [et al.] Ultrasound-responsive nanocarriers with siRNA and Fe₃O₄ regulate macrophage polarization and phagocytosis for augmented non-small cell lung cancer immunotherapy // *J. Nanobiotechnology.* – 2024. – Vol. 22. – Art. 605. DOI: 10.1186/s12951-024-02883-w.
 29. Li M., Zhu H., Hu X. [et al.] TMEM98, a novel secretory protein, promotes endothelial cell adhesion as well as vascular smooth muscle cell proliferation and migration // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 99, № 5. – P. 536–548. DOI: 10.1139/cjpp-2020-0280.
 30. Li Y., Yi J., Ma R. [et al.] A polymeric nanoplatform enhances the cGAS-STING pathway in macrophages to potentiate phagocytosis for cancer immunotherapy // *J. Control. Release.* – 2024. – Vol. 373. – P. 447–462. DOI: 10.1016/j.jconrel.2024.07.039.
 31. Lim Z.F., Ma P.C. Emerging insights of tumor heterogeneity and drug resistance mechanisms in lung cancer targeted therapy // *J. Hematol. Oncol.* – 2019. – Vol. 12. – Art. 134. DOI: 10.1186/s13045-019-0818-2.
 32. Liu W., Ma Q., Li C. [et al.] The association of TAP polymorphisms with non-small-cell lung cancer in the Han Chinese population // *Hum. Immunol.* – 2021. – Vol. 82, № 12. – P. 917–922. DOI: 10.1016/j.humimm.2021.07.014.
 33. Liu X., To K.K.W., Zeng Q. [et al.] Effect of Extracellular Vesicles Derived From Tumor Cells on Immune Evasion // *Adv. Sci.* – 2025. – Vol. 12, № 12. – Art. e2417357. DOI: 10.1002/advs.202417357.
 34. López-Albaitero A., Mailliard R., Hackman T. [et al.] Maturation pathways of dendritic cells determine TAP1 and TAP2 levels and cross-presenting function // *J. Immunother.* – 2009. – Vol. 32, № 5. – P. 465–473. DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181a1c24e.
 35. Matta J., Maalouf R. Delivery of siRNA therapeutics: PLGA nanoparticles approach // *Front. Biosci., Schol. Ed.* – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 56–74. DOI: 10.2741/S526.
 36. Naidoo K., Malindisa S.T., Otgaar T.C. [et al.] Knock-Down of the 37kDa/67kDa Laminin Receptor LRP/LR Impedes Telomerase Activity // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 11. – Art. e0141618. DOI: 10.1371/journal.pone.0141618.
 37. Otgaar T.C., Ferreira E., Malindisa S. [et al.] 37 kDa LRP::FLAG enhances telomerase activity and reduces senescent markers in vitro // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 49. – P. 86646–86656. DOI: 10.18632/oncotarget.21278.
 38. Pautier P., Motte-Rouge T., Lécuru F. [et al.] Prise en charge médicale de la récidence du cancer épithélial de l'ovaire: Medical management of recurrent epithelial ovarian cancer // *Bull. Cancer.* – 2021. – Vol. 108, № 9S1. – P. S22–S32. DOI: 10.1016/S0007-4551(21)00584-1.
 39. Pidugu V.K., Pidugu H.B., Wu M.M. [et al.] Emerging Functions of Human IFIT Proteins in Cancer // *Front. Mol. Biosci.* – 2019. – Vol. 6. – Art. 148. DOI: 10.3389/fmolb.2019.00148.
 40. Rami-Porta R., Bolejack V., Giroux D.J. [et al.] The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* –

2014. – Vol. 9, № 11. – P. 1618–1624. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000334.
41. Ranjan K., Rajendran B.K., Deen I.U. [et al.] IL-4 mediated TAP2 downregulation is a dominant and reversible mechanism of immune evasion and immunotherapy resistance in non-small cell lung cancer // *Mol. Cancer*. – 2025. – Vol. 24. – Art. 80. DOI: 10.1186/s12943-025-02276-z.
42. Sadeghi Z., Malekzadeh M., Sharifi M. [et al.] The role of miR-16 and miR-34a family in the regulation of cancers: A review // *Heliyon*. – 2025. – Vol. 11, № 4. – Art. e42733. DOI: 10.1016/j.heliyon.2025.e42733.
43. Sawyer K., Leahy S., Wood K.D. Progress with RNA Interference for the Treatment of Primary Hyperoxaluria // *BioDrugs*. – 2022. – Vol. 36, № 4. – P. 437–441. DOI: 10.1007/s40259-022-00533-x.
44. Schabath M.B., Cote M.L. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2019. – Vol. 28, № 10. – P. 1563–1579. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0221.
45. Shi S., Ou X., Liu C. [et al.] NF-κB signaling and the tumor microenvironment in osteosarcoma: implications for immune evasion and therapeutic resistance // *Front. Immunol.* – 2025. – Vol. 16. – Art. 1518664. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1518664.
46. Sristi, Gupta G., Abourehab M.A.S. [et al.] Recent advances in PD-L1 siRNA nanocarriers for cancer therapy // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2025. – Vol. 311, Pt 3. – Art. 143994. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2025.143994.
47. Sumimoto H., Yamagata S., Shimizu A. [et al.] Gene therapy for human small-cell lung carcinoma by inactivation of Skp-2 with virally mediated RNA interference // *Gene Ther.* – 2005. – Vol. 12, № 1. – P. 95–100. DOI: 10.1038/sj.gt.3302391.
48. Terwoord J.D., Beyer A.M., Gutterman D.D. Endothelial dysfunction as a complication of anti-cancer therapy // *Pharmacol. Ther.* – 2022. – Vol. 237. – Art. 108116. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108116.
49. Tian J., Ashique A.M., Weeks S. [et al.] ILT2 and ILT4 Drive Myeloid Suppression via Both Overlapping and Distinct Mechanisms // *Cancer Immunol. Res.* – 2024. – Vol. 12, № 5. – P. 592–613. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-23-0568.
50. Vania L., Morris G., Otgaar T.C. [et al.] Patented therapeutic approaches targeting LRP/LR for cancer treatment // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2019. – Vol. 29, № 12. – P. 987–1009. DOI: 10.1080/13543776.2019.1693543.
51. Wahbah M., Boroumand N., Castro C. [et al.] Changing trends in the distribution of the histologic types of lung cancer: a review of 4,439 cases // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2007. – Vol. 11, № 2. – P. 89–96. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2006.04.006.
52. Wudhikarn K., Perales M.A. Infectious complications, immune reconstitution, and infection prophylaxis after CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy // *Bone Marrow Transplant.* – 2022. – Vol. 57, № 10. – P. 1477–1488. DOI: 10.1038/s41409-022-01756-w.
53. Yang G., Zhou D., Dai Y. [et al.] Construction of PEI-EGFR-PD-L1-siRNA dual functional nano-vaccine and therapeutic efficacy evaluation for lung cancer // *Thorac. Cancer*. – 2022. – Vol. 13, № 21. – P. 2941–2950. DOI: 10.1111/1759-7714.14618.
54. Yang Z., Liu X., Zhu J. [et al.] Inhibiting intracellular CD28 in cancer cells enhances antitumor immunity and overcomes anti-PD-1 resistance via targeting PD-L1 // *Cancer Cell*. – 2025. – Vol. 43, № 1. – P. 86–102. e10. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.11.008
55. Yao Z., Liu T., Wang J. [et al.] Targeted delivery systems of siRNA based on ionizable lipid nanoparticles and cationic polymer vectors // *Biotechnol. Adv.* – 2025. – Vol. 81. – Art. 108546. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2025.108546.
56. Zhang Y., Liu Z. STAT1 in cancer: friend or foe? // *Discov. Med.* – 2017. – Vol. 24, № 130. – P. 19–29..

Контакты авторов:

Свитич О.А.

e-mail: svitichoa@yandex.ru**Конфликт интересов:** отсутствует