

Влияние ретроэлементов на онкогены и онкосупрессоры в канцерогенезе

Р.Н. Мустафин✉

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Аннотация

Анализ данных научной литературы показал, что ретротранспозоны при активации участвуют в канцерогенезе различными путями. Во-первых, они могут кодировать собственно онкогены. Примером является белок Np9, синтезируемый эндогенным ретровирусом HERV-K. Во-вторых, ретроэлементы (РЭ) используются в качестве альтернативных промоторов протоонкогенов. Соответственно, их активация способствует усиленной экспрессии онкогенов. Примерами являются гены *CSF1R*, *IRF5*, *MET*, *RAB3IP*, *CHRM3*. В-третьих, транспозоны располагаются в интронах некоторых генов и при активации образуют химерные транскрипты, такие как *LTR2-FABP7*, *LTR-ALK*, *LTR-ERBB4*, *LINE1-MET*, обладающие выраженной онкогенной активностью. В-четвертых, РЭ перемещаются в гены онкосупрессоров и инактивируют их, что связано с наличием в них горячих точек инсерционного мутагенеза. Данная особенность доказана в отношении известных онкосупрессорных генов (ОСГ) *APC*, *NF1*, *MSH2*, *PTEN*, *RB1*, *TSC2*, *STK11*, *VHL*. В результате стимулируются рост опухолей и выживаемость их клеток. Важно отметить, что белковые продукты таких ОСГ, как *TP53*, *RB1*, *VHL*, *BRCA1*, *ATM*, обладают способностью ингибировать активность РЭ. Соответственно, при инактивации даже одного ОСГ может срабатывать своеобразный «порочный круг», когда ослабляется контроль экспрессии РЭ. Последние в свою очередь инактивируют другие онкосупрессоры, содержащие горячие точки инсерционного мутагенеза. Этот процесс стимулирует новые пути канцерогенеза и выработку онкогенов, связанных с транспозонами. Таким образом, можно по-новому объяснить механизмы образования опухолей при наследственном опухолевом синдроме, поскольку ослабления функции онкосупрессора при герминативной гетерозиготной мутации может быть достаточно для запуска «порочного круга» с участием РЭ, онкогенов и других онкосупрессоров. Сходные механизмы вероятны для спорадического канцерогенеза. Однако инициирующим событием может стать непосредственная активация транспозонов под действием стрессоров, химических и физических канцерогенов. Помимо описанных событий активация РЭ вызывает геномную нестабильность, способствующую комплексным геномным перестройкам, часто наблюдаемым в злокачественных опухолях. Важную роль в эволюции опухолей играют также микроРНК и длинные некодирующие РНК, источниками которых являются РЭ. Их изучение перспективно для разработки таргетной терапии неоплазм.

Ключевые слова: вирусы, длинные некодирующие РНК, канцерогенез, микроРНК, онкогены, онкосупрессоры, ретроэлементы
Для цитирования: Мустафин Р.Н. Влияние ретроэлементов на онкогены и онкосупрессоры в канцерогенезе. Современная Онкология. 2021;23(4):666–673. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201199

REVIEW

Influence of retroelements on oncogenes and tumor suppressors in carcinogenesis: A review

Rustam N. Mustafin✉

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Analysis of scientific literature data has revealed several ways in which retrotransposons, when activated, are involved in carcinogenesis. First, retroelements can encode oncogenic proteins. For example, the Np9 protein is translated from HERV-K endogenous retrovirus transcript. Second, retroelements are used as alternative promoters of protooncogenes. Accordingly, their activation contributes to the enhanced expression of oncogenes (e.g. *CSF1R*, *IRF5*, *MET*, *RAB3IP*, *CHRM3*). Third, retroelements are located in the introns of some genes, and upon their activation, they form chimeric transcripts, such as *LTR2-FABP7*, *LTR-ALK*, *LTR-ERBB4*, *LINE1-MET*, which have pronounced oncogenic activity. Fourth, retroelements are transposed into tumor suppressor genes (e.g. *APC*, *NF1*, *MSH2*, *PTEN*, *RB1*, *TSC2*, *STK11*, *VHL*) and inactivate them, which is associated with the presence of hot spots of insertional mutagenesis in them. As a result, the growth of tumors and the survival of their cells are stimulated. It is important to note that protein products of tumor suppressor genes, such as *TP53*, *RB1*, *VHL*, *BRCA1*, *ATM*, are characterized by the ability to inhibit the activity of retroelements. Accordingly, when even one oncosuppressive gene is inactivated, a kind of "vicious circle" can be triggered when the control of expression of retroelements is weakened. The latter, in turn, inactivate other tumor suppressors containing hot spots of insertional mutagenesis. This stimulates new pathways of carcinogenesis and the production of oncogenes associated with transposons. Thus, it is possible to explain in a new way the mechanisms of tumor formation in hereditary tumor syndromes. This is due to the fact that the weakening of the function of an oncosuppressor in a germinal heterozygous mutation may be sufficient to trigger a "vicious circle" involving retroelements, oncogenes and other oncosuppressors. Similar mechanisms are likely for sporadic malignant tumors. However, the initiating event in them can be the direct activation of transposons under the influence of stressors, chemical and physical carcinogens. In addition to the events described, activation of retroelements causes genomic instability, which contributes to complex genomic rearrangements often observed in malignant tumors. MicroRNAs and long noncoding RNAs, the sources of which are retroelements, also play an important role in the evolution of tumors. Their study is promising for the development of targeted therapy for neoplasms.

Keywords: viruses, long noncoding RNAs, carcinogenesis, microRNAs, oncogenes, oncosuppressors, retroelements

For citation: Mustafin RN. Influence of retroelements on oncogenes and tumor suppressors in carcinogenesis: A review. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):666–673. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201199

Информация об авторе / Information about the author

✉ Мустафин Рустам Наилевич – канд. биол. наук, доц. каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: ruji79@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4091-382X; SPIN-код: 4810-2535

✉ Rustam N. Mustafin – Cand. Sci. (Biol.), Bashkir State Medical University. E-mail: ruji79@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4091-382X; SPIN code: 4810-2535

Введение

Мобильные генетические элементы (МГЭ) составляют значительную долю геномов всех эукариот и представляют собой повторяющиеся участки ДНК, способные к перемещениям в геноме под влиянием различных внешнесредовых факторов. В связи с этим МГЭ служат сенсорами стрессоров, к которым относятся химические соединения (тяжелые металлы, канцерогены, лекарственные препараты), физические воздействия (ионизирующее и неионизирующее излучение), эмпирические факторы (социальная изоляция, материнская забота, физические упражнения) [1]. Активация МГЭ может инициировать возникновение ряда злокачественных новообразований (ЗНО) человека и способствовать их прогрессии. Это обусловлено ролью МГЭ в качестве драйверов геномной нестабильности при раке. В результате стимулируются рекомбинации, способствующие характерным для ЗНО хромосомным аномалиям, таким как транслокации, делеции, инверсии, амплификации, анеуплоидии [2]. Более того, специфическими особенностями МГЭ при канцерогенезе являются активация онкогенов [3–5] и инактивация генов-онкосупрессоров [6–10]. Данные изменения носят взаиморегуляторный характер, поскольку герминативная инактивация аллеля онкосупрессорного гена (ОСГ) при наследственном опухолевом синдроме (НОС) может служить пусковым механизмом повышенной экспрессии МГЭ [11–15], ведущей впоследствии к потере гетерозиготности в результате геномной нестабильности. В связи с этим можно пересмотреть двухударную гипотезу Кнудсона, поскольку первичными драйверами канцерогенеза как при НОС, так и при спорадических ЗНО являются активированные МГЭ, а инактивация второго аллеля онкосупрессора – вторичное явление, которое наряду с активациями онкогенов поддерживает клональную экспансию опухолевых клеток. В статье приводятся накопленные в научной литературе данные в поддержку предложенного механизма развития ЗНО. Новый взгляд на патогенез злокачественных опухолей перспективен для разработки эффективной таргетной терапии, так как специфические МГЭ в каждом типе ЗНО участвуют в обратимых эпигенетических изменениях генома [16].

МГЭ подразделяются на ретроэлементы (РЭ), транспозиция которых происходит путем «копирования и вставки» с образованием промежуточных РНК-продуктов, и ДНК-транспозоны (перемещаются по механизму «вырезания и вставки»). РЭ классифицируются на содержащие и не содержащие длинные концевые повторы (LTR – long terminal repeats) – LTR-РЭ и non-LTR-РЭ [17], к которым относятся автономные – LINE (long interspersed elements) и неавтономные – SINE (short interspersed elements) элементы. В геноме человека около 100 тыс. копий LINE1, однако только около 100 из них имеют полную длину [6 тыс. пар нуклеотидов (п.н.)] и способны к ретротранспозициям [18]. К элементам SINE относятся Alu, длина которых 300 п.н., занимающие 11% всего генома человека и представленные более чем 1 млн копий. Около 0,2% последовательностей ДНК состоят из комплексных РЭ, названных SVA (SINE-R, VNTR, Alu), средняя длина которых составляет 2000 п.н., а количество копий – 2700 [19]. К LTR-РЭ относятся эндогенные ретровирусы человека (HERV – Human Endogenous RetroVirus) [20], филогенетически близкие к гепаднавирусам и каулимовирусам и, вероятно, эволюционно произошедшие от экзогенных ретровирусов [21]. Значительная доля МГЭ в геноме человека представляет собой потенциальную угрозу целостности генома, поскольку неконтролируемые транспозиции могут привести к нарушению экспрессии генов. Кроме того, наличие большого количества копий РЭ может стать основой соматических рекомбинаций при их активации [2].

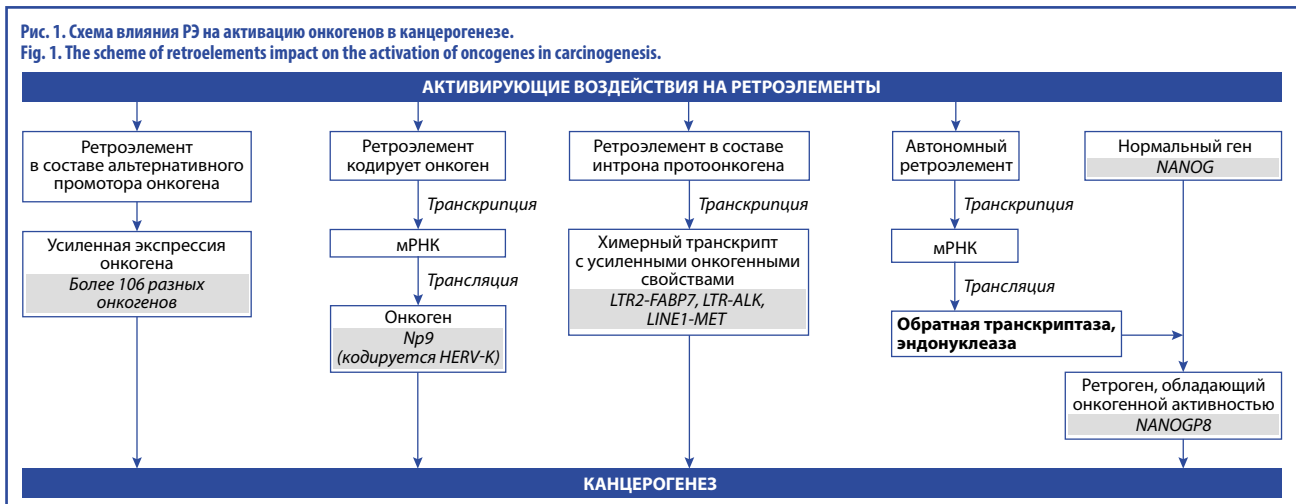
Несмотря на потенциальную опасность, эволюционное сохранение МГЭ в геномах эукариот может быть связано с их использованием для адаптивных нужд хозяев. Действительно, доказано регуляторное влияние LTR-РЭ на формирование глобальных систем в организме, таких как интерфероновый ответ [22], регуляция плюрипотентности в

стволовых клетках [23–26], тканеспецифический паттерн экспрессии генов [27], р53-опосредованная регуляция [11]. В недавних исследованиях было обнаружено, что ERV влияют на видоспецифические транскриптомы. У самцов мышей после мейоза определенные ERV функционируют в качестве активных энхансеров – драйверов для генов половых клеток (в том числе характерного для мыши набора генов) и ключевых регуляторов сперматогенеза (таких как A-MYB). Те же особенности отмечены и у других млекопитающих, в том числе человека [20]. Это свидетельствует о ключевой роли МГЭ в системе геномной регуляции на всех этапах онтогенеза и даже в контроле образования половых клеток. Однако при физиологическом старении организма происходит дисрегуляция РЭ [19], что может служить причиной увеличения частоты ЗНО с возрастом, поскольку для канцерогенеза также характерен дисбаланс в регуляции МГЭ [28]. Активация РЭ в неоплазме ведет к геномной нестабильности вследствие нарушения контроля экспрессии множества генов, включая инактивацию онкосупрессоров и повышение экспрессии онкогенов. При этом наиболее часто наблюдается изменение активности LINE1 [29] и HERV, выступающих в качестве драйверов эпигенетических перестроек, ведущих к опухолевой прогрессии [28, 30]. Для понимания механизмов участия МГЭ в канцерогенезе необходимо более подробно рассмотреть их влияние на протоонкогены, усиление активности которых и трансформация в онкогены играют важную роль в инициации и поддержании роста опухоли.

Активация онкогенов под действием РЭ

Активация РЭ под действием эпигенетических и других факторов способствует канцерогенезу за счет усиления экспрессии онкогенов. Это связано с тем, что РЭ формируют альтернативные промоторы. Данное явление, обнаруживаемое приблизительно в половине всех ЗНО (варьирует от 12 до 87% в зависимости от типа рака), названо термином «онкоэкзаптация». Так, при исследовании 7769 злокачественных опухолей в 3864 образцах выявлено 129 специфических событий активации латентных промоторов РЭ, которые активировали экспрессию 106 различных онкогенов [31]. Другим механизмом, инициирующим и поддерживающим развитие ЗНО под влиянием РЭ, является непосредственный синтез онкогенов самими транспозонами. Получены доказательства того, что белки, кодируемые относительно молодыми в эволюционном отношении РЭ, HERV-K (HML-2), обладают онкогенными свойствами. К ним относится онкоген Np9, который служит коактиватором бета-катенина, ERK, Akt и Notch, вызывая тем самым пролиферацию стволовых клеток при лейкозе у человека [32]. Этот факт позволяет предположить, что в процессе эволюции многие онкогены могли произойти от РЭ, филогенетически тесно связанных с вирусами [21, 33, 34]. В свою очередь экзогенные вирусы характеризуются кодированием белков [35] и микроРНК [36, 37], обладающих выраженными онкогенными свойствами и стимулирующих канцерогенез.

В ряде оригинальных публикаций представлены доказательства онкоэкзаптации промоторов РЭ в качестве альтернативных промоторов для онкогенов. Последовательности LTR по своей природе являются транскрипционными промоторами, энхансерами и донорными сайтами сплайсинга, что необходимо для автономной экспрессии ERV. Эти свойства лежат в основе их активного одомашнивания геномами хозяев в эволюции для управления онтогенетическим развитием. Например, LTR-РЭ перестроили регуляторную сеть эмбриональных стволовых клеток человека [38, 39], что говорит об их участии в контроле активно пролиферирующих тканей. Влияние РЭ на экспрессию онкогенов возможно при их расположении на 5'-конце генов и использовании в качестве альтернативных промоторов без нарушения открытой рамки считывания (ORF – open reading frame). Другой механизм связан с активацией находящихся в интронах протоонкогенов TE с образованием химерных транскриптов, белковые продукты которых



обладают онкогенной активностью, инициируя или усиливая опухолевый рост. Например, при диффузной В-крупноклеточной лимфоме была выявлена экспрессия химерного транскрипта *LTR2-FABP7* с использованием промотора *LTR-РЭ* семейства *LTR2* для протоонкогена *FABP7* (fatty acid-binding protein). В норме белковый продукт *FABP7* образуется в головном мозге, однако в клеточной линии лимфомы экспрессия химерного варианта *LTR2-FABP7* вызвала усиленную пролиферацию. В отличие от нормальной экспрессии гена *FABP7*, химерный транскрипт *LTR2-FABP7* пропускает нормальный стартовый кодон *ATG* и сплайсируется непосредственно во второй экзон [17]. В интроне 19 протоонкогена *ALK* (anaplastic lymphoma kinase) содержится *LTR-РЭ*, а в интроне 18 – *LINE*. Оба РЭ участвуют в регуляции транскрипции *ALK*, при этом *LTR* служит в качестве промотора гена (*LTR-ALK*). Наблюдаемая при меланоме активация *ALK* может быть обусловлена гипометилированием данного РЭ [40]. *ALK* играет важную роль в патогенезе анапластической крупноклеточной лимфомы *ALK*-позитивных типов, в то время как для *ALK*-негативных типов данного ЗНО характерна ectopическая экспрессия протоонкогена *ERBB4*, вызванная активацией находящегося в его интроне *LTR-РЭ* [41]. Экспрессия химерного *LINE1-MET* обнаружена в первичном очаге колоректального рака. Выявлено 988 генов человека, содержащих *LINE1*, что позволяет этим РЭ влиять на транскрипцию генов с помощью обычных и антисмысловых промоторов. Гипометилирование последних обнаруживается во всех изученных ЗНО [18]. Это свидетельствует о грандиозных потенциалах РЭ в образовании химерных транскриптов при их активации, что является основой для клональной эволюции опухолей и прогрессии канцерогенеза в ходе развития ЗНО.

Имеется ряд примеров онкоэкзптации РЭ за счет использования их регуляторных областей в качестве альтернативных промоторов. При этом гипометилирование *LINE1*, характерное для ЗНО человека, приводит к активации ниже лежащих протоонкогенов, которые в норме метилированы. При метастазах колоректального рака было обнаружено гипометилирование *LINE1*, которое ведет к активации протоонкогенов *MET*, *RAB3IP* и *CHRM3* [4]. Распространенной особенностью клеток лимфомы Ходжкина является дерепрессия подсемейства *THE1 LTR-РЭ* *MaLR*, которые служат драйверами экспрессии протоонкогена *CSF1R* (colony-stimulating factor 1 receptor), вовлеченного в патогенез данного ЗНО [3]. Регуляторные последовательности эндогенного ретровируса *LOR1a* оказались причиной активации другого онкогена – *IRF5* (interferon regulatory factor 5) при лимфоме Ходжкина [5]. Помимо активации протоонкогенов за счет образования ectopических промоторов и формирования химерных онкогенов РЭ могут вызывать возникновение ретрогенов, обладающих онкогенной активностью. Примером является *NANOGP8* в геноме человека, экспрессирующийся преимущественно в злокачественных клетках и образованный в эволюции пу-

тем ретротранспозиции родительского гена *NANOG* около 0,9–2,5 млн лет назад. Продукт гена *NANOG* синтезируется в основном в эмбриональных стволовых клетках при нормальном развитии человека [42]. Таким образом, анализ научной литературы позволил сделать вывод, что канцерогенез стимулируется РЭ за счет взаимодействия с онкогенами четырьмя различными механизмами (рис. 1):

- 1) образованием химерных транскриптов, обладающих усиленными онкогенными свойствами (при расположении РЭ в интронах);
- 2) активацией альтернативных промоторов онкогенов (при расположении РЭ на 5'-конце гена);
- 3) непосредственным образованием онкогенных белков при трансляции РЭ;
- 4) образованием с помощью ферментов РЭ (обратной транскриптазы, эндонуклеазы) ретрогенов, обладающих онкогенными свойствами.

В канцерогенезе важное значение имеет инактивация онкосупрессоров, контролирующих пролиферацию клеток и апоптоз. Ключевую роль играют также РЭ, которые находятся под негативным контролем онкосупрессоров, но обладают способностью к частым транспозициям в их гены, содержащие горячие точки инсерционного мутагенеза.

Взаимосвязь транспозонов с онкосупрессорами

Активация РЭ может служить драйверным событием при инициации образования опухоли при НОС и в спорадических ЗНО. При этом РЭ не только вызывают геномную нестабильность вследствие соматических рекомбинаций, но и способствуют прогрессированию рака за счет специфических инсерций в гены онкосупрессоров. Так, соматические инсерции *LINE1* в ген *APC* (Adenomatous Polyposis Coli), содержащий горячую точку для транспозиции данного РЭ в своем составе, инициируют развитие колоректального рака. Мутации *APC* обнаруживаются в 85% всех случаев колоректального рака, поэтому роль активации РЭ для данного ЗНО может быть ключевой [43]. Инсерции в данном случае служат драйверами канцерогенеза [44]. К тому же ранним событием при эндометриальном раке яичника являются инсерции *LINE1* в область *PTEN* (Phosphatase and TENSin homolog), которые служат драйверными мутациями в 20% случаях этого ЗНО [45]. Таким образом, обнаружение активации *LINE1-РЭ*, которые служат источниками драйверных мутаций в спорадических ЗНО, может стать основой таргетной терапии, направленной на непосредственные механизмы возникновения опухолей на генетическом уровне. Наиболее перспективным методом воздействия может стать использование микроРНК, способных специфически взаимодействовать с вирусными последовательностями [37].

Герминативные мутации в области ОСГ являются основой развития НОС. Нужно отметить, что для ряда из них

Таблица 1. Горячие точки инсерционного мутагенеза в развитии спорадических опухолей и наследственных опухолевых синдромов

Table 1. The insertional mutagenesis hotspots in the development of sporadic cancer and hereditary cancer syndromes

Онкосупрессорный ген	Ретроэлемент	Спорадическая опухоль/ наследственный опухолевый синдром
<i>APC</i>	LINE1	Колоректальный рак
<i>PTEN</i>	LINE1	Эндометриоидный рак яичника
	Alu	Синдром Коудена
<i>STK11</i>	Alu	Синдром Пейтца–Йегерса
<i>RB1</i>	LINE1	Наследственная ретинобластома
<i>NF1</i>	LINE1	Нейрофиброматоз 1-го типа
<i>TSC2</i>	Alu	Туберозный склероз
<i>VHL</i>	Alu	Синдром Гиппеля–Линдау

активные транспозиции РЭ в горячие точки мутагенеза онкосупрессорных клеток в половых клетках часто становятся причинами заболевания. Около 20–30% семейных случаев синдрома Гиппеля–Линдау обусловлены крупными делециями гена *VHL* (Von Hippel–Lindau), до 90% точек разрывов которых локализованы внутри Alu [7]. При туберозном склерозе описаны герминативные делеции гена *TSC2* (Tuberous Sclerosis Complex 2), связанные с гомологичной рекомбинацией Alu-элементов, расположенных в интронах гена [6]. Обнаружено также, что вызывающий развитие нейрофиброматоза 1-го типа ОСГ *NF1* содержит горячие точки инсерционного мутагенеза, обусловленные воздействием эндонуклеазы LINE1 [9]. При синдроме Линча инактивация гена *MSH2*, отвечающего за репарацию ошибочного спаривания, в 10–20% случаев происходит из-за гомологичных рекомбинаций между Alu [8]. Для семейной ретинобластомы описаны случаи герминативных мутаций в ОСГ *RB1* вследствие инсерций LINE1 в интрон 14. В результате появился неканонический акцепторный сайт сплайсинга с образованием измененной матричной РНК (мРНК) и, соответственно, дефектного белка [46]. Горячая точка мутагенеза для инсерций Alu выявлена в экзоне 5 ОСГ *PTEN* при синдроме Коудена [10]. При синдроме Пейтца–Йегерса обнаруживаются герминативные мутации в гене *STK11*, обусловленные вариациями числа копий (CNV), вызванных Alu в горячих точках мутагенеза [47]. Наличием горячих точек мутагенеза в ОСГ (табл. 1) можно объяснить их инактивацию в канцерогенезе не только как первичное событие в половых клетках, вызывающее НОС, но и как вторичное событие, вызывающее инактивацию второго аллеля гена. Данное событие, согласно двухударной гипотезе Кнудсона, способствует развитию опухолей при НОС. Однако механизм развития множества неоплазм при НОС можно объяснить именно активацией РЭ, поскольку онкосупрессоры играют важную роль в подавлении активности транспозонов, что более подробно описано далее.

Можно предположить, что наличие специфических последовательностей, комплементарных РЭ и ведущих к возникновению горячих точек мутагенеза вследствие инсерций, обусловлено ролью РЭ в регуляции экспрессии генов при дифференцировке клеток во время развития организма [39, 48]. То есть транспозиции РЭ в области ОСГ являются побочным эффектом процесса управления дифференцировкой клеток при развитии целостного организма с формированием специфических тканей и органов. В то же время свидетельство об инсерциях РЭ в области этих генов в качестве драйверов спорадических ЗНО [43–45] и НОС [6–10] говорят о наличии взаимосвязи онкосупрессоров с регуляторной сетью, сформированной РЭ. Типичным примером являются результаты исследования эпигенетического контроля

дифференцировки клеток почки посредством LINE1-элементов, которые служат драйверами контроля морфогенеза почек с вовлечением ОСГ *WT1*. Герминативные мутации в *WT1* вызывают наследственную опухоль Вильямса. Экспрессия LINE1 в пролиферирующих клетках вызывает снижение уровней белка WT1, который является транскрипционным регулятором многих генов, вовлеченных в дифференцировку клеток почки, включая *Bmp7*, *Pax2*, *Egfr*, *Sall1* [49]. Регуляторное влияние РЭ на ОСГ возможно также на посттранскрипционном уровне. Так, некодирующая РНК (нкРНК) транскрипта РЭ *VL30-1*, связываясь с РНК-связывающими доменами онкосупрессорного белка PSF, приводит к стимулированию экспрессии многих генов, находящихся под регуляторным контролем *PSF* [50]. Таким образом, взаимосвязь онкосупрессоров с РЭ может быть связана не только с транспозициями, но и с непосредственным регуляторным контролем РЭ активности ОСГ как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровнях.

Сохранение транспозиций МГЭ в регуляторные области [3–5] и интроны протоонкогенов [17, 18, 40, 41] в эволюции обусловлено их адаптивной ролью в управлении развитием организма. Сходным образом инсерции МГЭ в локусы ОСГ могли быть сохранены и вовлечены в регуляторные генные сети, находящиеся под управлением МГЭ. Примером является влияние LINE1 на *WT1* [49]. Это свидетельствует о роли МГЭ в возникновении многоклеточных животных [51] в связи с ключевой ролью транспозонов в управлении дифференцировкой клеток в последовательных клеточных делениях за счет управления экспрессией онкогенов и ОСГ. Обусловленное регуляторными инсерциями сохранение гомологичных последовательностей в области интронов ОСГ может объяснить наличие в них горячих точек мутагенеза при развитии спорадического рака [43–45] и НОС [6–10]. Можно предположить, что многие онкосупрессоры, содержащие ДНК- и РНК-связывающие домены, в эволюции возникли путем одомашнивания генов РЭ «хозяевами». Подобное явление обнаружено для многих генов транскрипционных факторов, возникших от МГЭ [52, 53]. От РЭ произошли как интроны ОСГ [54], так и их отдельные последовательности [55, 56], сохранение которых в ряду поколений могло быть связано с адаптивной ролью при вовлечении в регуляторные сети с участием МГЭ. Этим можно объяснить наличие горячих точек мутагенеза в интронах ОСГ [6–10].

Помимо влияния РЭ на функционирование ОСГ сами онкосупрессоры участвуют в контроле транскрипции транспозонов. Так, белок RB связывается с транскрипционным фактором E2F, рекрутируя его в область промоторов LINE1-элементов, вызывая их подавление путем модификаций ДНК и гистонов. Соответственно, инактивация RB может вызывать повышение экспрессии и транспозиций LINE1 с последующей геномной нестабильностью, характерной для ЗНО [13]. То есть существует взаиморегуляция РЭ с онкосупрессорами, которые влияют на активность специфических РЭ. Это позволяет по-новому взглянуть на двухударную модель Кнудсона при НОС, согласно которой ЗНО развивается вследствие двух мутационных событий. Мутация одного аллеля ОСГ наследуется через половые клетки, а изменение второго аллеля происходит в соматических клетках. Вследствие этого происходит полная инактивация онкосупрессорной функции, что приводит к злокачественному росту [57]. Однако вероятность инактивации второго аллеля мала, и даже при ее возникновении данного события недостаточно для канцерогенеза, так как существует множество ОСГ, препятствующих злокачественной трансформации. Для развития ЗНО необходимо не менее 5–9 мутаций в разных ОСГ и онкогенах [58].

Взаимосвязь ОСГ с РЭ (табл. 2) наиболее подходит для объяснения механизма развития множества опухолей и ЗНО при НОС, поскольку возникает своеобразный «порочный круг», когда дефицит онкосупрессора вызывает усиление экспрессии РЭ. Активированные РЭ в свою очередь вызывают инактивацию других ОСГ, содержащих горячие точки инсерционного мутагенеза, а также стимуляцию множества онкогенов,

с которыми они связаны. Наиболее часто в спорадических ЗНО наблюдаются мутации в ОСГ *TP53*. В геноме человека ERV непосредственно вовлечены в транскрипционную сеть белка p53. Обнаружено 1509 LTR, содержащих почти идеальные сайты связывания с p53. Особенно обогащены такими областями специфичные для приматов LTR10 и MER61 [11]. Кроме того p53 подавляет LINE1 человека путем воздействия на 5'UTR данного РЭ и стимулирования образования репрессивных гистоновых меток [15]. Для большинства образцов карциномы почки характерна селективная экспрессия HERV-E, антигены которого обладают иммуногенностью, стимулируя цитотоксические Т-лимфоциты к уничтожению раковых клеток. Транскрипция HERV-E ограничена светлоклеточным подтипом карциномы почки, в которой инактивирован ОСГ *VHL*, с последующей стабилизацией индуцируемых гипоксией транскрипционных факторов HIF-1 α и HIF-2 α . Транфекция нормального *VHL* подавляет экспрессию HERV-E [12]. В клетках с мутациями ОСГ *ATM* (Ataxia Telangiectasia Mutated) активируются ретротранспозиции LINE1, а в посмертной ткани головного мозга больных атаксией-телеангиэктазией наблюдается повышенное количество копий LINE1, что говорит о регуляторной роли белка ATM в управлении экспрессией LINE1 [59]. BRCA1 контролируют трансляцию белка ORF2 LINE1 посредством связывания с их мРНК. Поэтому дефицит BRCA1 может привести к патологической активации LINE1 [14]. BRCA1 связывается также с LTR ВИЧ, участвуя в его активации во время инфекции [60]. Онкосупрессор Smad-4 подавляет транскрипцию ВИЧ за счет воздействия на Smad-3 и C/EBPbeta (CCAAT box/enhancer binding protein beta), которые являются активаторами LTR [61]. Smad являются также активаторами экспрессии LINE1 при раке молочной железы [62]. Поскольку экзогенные ретровирусы эволюционно взаимосвязаны с LTR-РЭ [21], можно предположить влияние BRCA1 на ERV. Для понимания данных механизмов необходимо более подробно рассмотреть взаимосвязь РЭ с вирусами и вырабатываемыми ими онкогенами.

Онкогены вирусов и РЭ

В эволюции для транспозонов описаны волны всплесков событий горизонтального переноса [63, 64] даже между филогенетически отдаленными таксонами [65, 66]. Разработана международная база данных Horizontal Transposon Transfer DataBase (HTT-DB) [67], содержащая сведения о горизонтальном переносе МГЭ. Возможны взаимопревращения вирусов и транспозонов. Некоторые LTR-РЭ формируют вирусоподобные частицы, обладающие инфекционной активностью [68]. Полиптоны объединяют свойства транспозонов и вирусов. Филогенетические исследования показали их роль в возникновении аденовирусов и мегавирусов [34]. Экзогенные ретровирусы, вероятно, произошли от LTR-РЭ Ту3/Гурзу [33]. Ввиду тесной эволюционной и функциональной взаимосвязи вирусов с МГЭ исследование роли вирусов в образовании онкогенов может стать основой для понимания возникновения механизмов влияния транспозонов на канцерогенез, а также потенциальных свойств РЭ в кодировании онкогенных микроРНК или белков.

Вирусные инфекции способствуют возникновению 12–15% всех ЗНО человека, поскольку вызывают геномную нестабильность, хроническое воспаление и кодируют онкогены [35, 69]. Такие же свойства характерны для РЭ, которые служат драйверами геномной нестабильности в канцерогенезе [2, 28–30], вызывают хроническое воспаление за счет активации интерфероновой реакции [22] и кодируют онкогены [32]. Папилломавирусы вырабатывают онкогены E2, E5, E6, E7; вирус Эпштейна–Барр – EBNA1, EBNA3s, LMP1, LMP2; герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши, – LANA, Kaposin, v-cyclin, vFLIP, vGPCR, K1, K15, vIL-6; вирус гепатита В – HBx; вирус гепатита С – Core, NS3/4, NS5; Т-лимфотропный вирус человека – Tax, HBZ; полиомавирусы – малый Т-антиген [35]. Вирусы экспрессируют также онкогенные нкРНК [36, 37] и взаимодействуют с микроРНК хозяев (в возникновении которых ключевую

Таблица 2. Роль онкосупрессорных белков в регуляции активности РЭ
Table 2. The role of the tumor suppressor proteins in the regulation of retroelement activity

Онкосупрессорный белок	Ретроэлементы	Механизм влияния
RB	LINE1	Сайленсинг промотора LINE1
p53	ERV, LINE1	Ингибирующее воздействие на сайты связывания с транскрипционным фактором генов <i>ERV</i> и <i>LINE1</i>
pVHL	HERV-E	Сайленсинг LTR
ATM	LINE1	Сайленсинг промотора LINE1
BRCA	LINE1	Связывается с мРНК ORF2

роль играют РЭ [70, 71]). Влияние микроРНК на экзогенные вирусы может быть связано с эволюционной взаимосвязью вирусов с МГЭ и их взаиморегуляцией. Например, miR-21 участвует в развитии онкогенных вирусных инфекций, а также отвечает за регуляцию внутриклеточных сигнальных путей при инфицировании вирусами [69]. Онкогенная miR-27a активируется при индуцированной вирусным гепатитом В гепатоцеллюлярной карциноме [72]. Дисрегуляция miR-155, участвующей в формировании иммунного ответа, способствует развитию индуцированной вирусом Эпштейна–Барр клеточной трансформации. Онкогенные вирусы MDV, ALV, REV, вызывающие более 90% ЗНО у птиц, активируют miR-155 при канцерогенезе. MDV кодирует микроРНК – mdv1-miR-M4, индуцирующую образование лимфомы [36]. Поскольку РЭ характеризуются взаиморегуляцией с ОСГ, филогенетическое родство транспозонов с вирусами позволяет предположить кодирование вирусами онкосупрессорных молекул. Действительно, герпесвирус Эпштейна–Барр, вызывающий ЗНО человека, кодирует 44 зрелых микроРНК, большинство из которых проявляют онкогенные свойства и способствуют прогрессированию рака. Однако EBV-miR-BART6-3p действует как онкосупрессор за счет взаимодействия с длинной нкРНК *LOC553103* [37]. Сходные свойства обнаружены и у ассоциированного с саркомой Капоши онкогенного герпесвируса, который кодирует miR-K6-5p, гомологичную онкосупрессорной клеточной miR-15/16 [73]. Таким образом, можно сделать вывод, что взаимосвязь РЭ с онкогенами и онкосупрессорами формировалась на протяжении всей эволюции эукариот и связана с происхождением РЭ от экзогенных вирусов, которые также оказывают влияние на развитие ЗНО. Вирусы сами кодируют онкогенные белки и микроРНК, а также онкосупрессорные нкРНК. Данные молекулы перспективны для разработки методов терапии ЗНО, особенно связанных с активацией РЭ.

Онкогенные некодирующие РНК и РЭ

РЭ, подобно вирусам, играют роль в развитии ЗНО за счет тесной взаимосвязи с нкРНК, многие из которых обладают свойствами онкогенов или онкосупрессоров [74]. Исследование данных особенностей РЭ перспективно для разработки таргетной противоопухолевой терапии, направленной на драйверные мутации, вызванные РЭ. В этом отношении перспективно нахождение происходящих от транспозонов микроРНК, обладающих, подобно вирусным нкРНК [37, 73], онкосупрессорными свойствами. Более 75% генома человека транскрибируется с образованием большого количества нкРНК путем процессинга [75]. нкРНК подразделяются на малые (к ним относятся микроРНК, siРНК, piРНК) и длинные (размером более 200 нуклеотидов) [76]. Многие микроРНК человека происходят от РЭ как в эволюции, так и при непо-



средственном процессинге транскриптов РЭ [70, 71]. Создана база данных MDNT (miRNAs derived from TEs), в которой представлено 410 микроРНК человека, непосредственно возникших из МГЭ [77]. Вероятно, экспрессия подобных микроРНК при ЗНО снижается. В связи с этим при исследовании биоинформационного ресурса OncomiR, содержащего сведения об изменениях регуляции микроРНК при ЗНО [74], мы провели анализ данных нкРНК на предмет происхождения от МГЭ в базе данных MDTE (miRNAs derived from TEs) [77]. В результате была обнаружена дисрегуляция 94 микроРНК в различных неоплазмах. При этом уровни идентичных нкРНК могут снижаться при одних типах ЗНО и повышаться – при других. Пониженный уровень экспрессии в канцерогенезе определен для 54 микроРНК [74].

Анализ представленных в PubMed публикаций в отношении 94 микроРНК, уровень которых повышается при различных ЗНО [74], показал, что некоторые из них обладают онкогенными свойствами. Произшедшая от LINE1 miR-644a [77] подавляет экспрессию драйверов микроокружения (с-Мус, AR, Bcl-x), резистентного к кастрации рака простаты [78]. От LINE1 возникла также miR-450b, уровень которой значительно повышается при колоректальном раке [79]. От LINE2a произошли онкогенная miR-31 (сверхэкспрессируется при плоскоклеточном раке пищевода [80]) и miR-31 (онкоген для рака поджелудочной железы и колоректального рака) [81]. Для miR-335, которая усиливает выработку MT1-MMP (membrane-type 1 matrix METalloproteinase) в клетках фибросаркомы и глиобластомы [82], показано происхождение от SINE (MIR) [77]. Онкогенная miR-378a также возникла от SINE [83]. Наиболее перспективен поиск онкогенных микроРНК, экспрессия которых при ЗНО служит драйвером канцерогенеза. Подобные данные найдены в отношении тесно связанных с МГЭ длинных нкРНК [76]. Благодаря выраженной тканеспецифичности и обратимости вызываемых ими эпигенетических событий они являются перспективными объектами для таргетной терапии ЗНО. Согласно проекту ENCODE в геноме человека закодировано не менее 28 тыс. длинных нкРНК [75]. Помимо регуляции экспрессии генов они участвуют в иммунной регуляции [84]. Большинство длинных нкРНК имеет эволюционное происхождение от РЭ. На основании анализа базы данных GENCODE и секвенирования РНК было показано, что 41% всех нуклеотидов длинных нкРНК произошли от РЭ. Большинство (83%) всех известных зрелых длинных нкРНК содержит не менее одного фрагмента транспозонов [23]. Транскрипты LINE могут непосредственно служить длинными нкРНК, оказывая воздействие на экспрессию специфических генов и участков хроматина [85]. HERVH могут служить генами длинных нкРНК, необходимых для поддержания идентичности эмбриональных стволовых клеток [24]. РЭ формируют для генов длинных нкРНК регуляторные элементы, которые специфически активируются в онтогенезе [76]. Соответственно, дисрегуляция РЭ при развитии ЗНО отражается на экспрессии длинных нкРНК, играющих роль в канцерогенезе [86]. Так, РЭ VL30 у мыши транскрибируется в длинную нкРНК VL30-1, эпигенетически переключаящую транскрипцию протоонкогенов и ОСГ [50]. Драйвером гепатоцеллюляр-

ной карциномы является длинная нкРНК HULC (highly up-regulated in liver cancer), сходная с LTR-1A РЭ [87]. LTR1A2 регулирует длинную нкРНК SAMMSON, которая совместно с онкогеном MITF индуцирует развитие меланомы. Нокдаун SAMMSON резко снижает жизнеспособность клеток меланомы [88]. Для рака яичника характерны высокие уровни экспрессии длинной нкРНК HOST2, регулируемой промотором LTR2B РЭ ERV1. HOST2 служит драйвером канцерогенеза рака яичника и влияет на онкосупрессорную микроРНК let-7b [89]. Таким образом, исследование активности микроРНК и длинных нкРНК может стать основой для выявления механизмов влияния РЭ на развитие специфических типов опухолей и их клональной эволюции при развитии и прогрессировании. Полученные данные могли бы стать основой для разработки стратегии таргетного воздействия с использованием в качестве мишеней молекул нкРНК.

Помимо влияния на строго специфические ЗНО описаны регулируемые транспозонами длинные нкРНК, которые служат драйверами для широкого ряда неоплазм. Эти молекулы РНК перспективны для разработки противоопухолевых препаратов с широким спектром действия. Так, экспрессию онкогенной длинной нкРНК UCA1 в различных неоплазмах регулирует LTR7C эндогенного ретровируса ERV1. UCA1 является потенциальным биомаркером и терапевтической мишенью для различных ЗНО [90]. Длинная нкРНК AFAP1-AS1, контролируемая ERVL-MaLR, характеризуется повышенной экспрессией при раке пищевода [91] и легкого [92]. Сайленсинг AFAP1-AS1 с помощью siРНК подавляет пролиферацию и способность к миграции и образованию колоний раковых клеток, а также индуцирует их апоптоз [91]. Промотор LTR7 РЭ ERV1 регулирует онкогенную длинную нкРНК ROR, которая активирует промотор гена *TESC*, удаляя гистоновую метилтрансферазу G9A из данной области. Ингибирование ROR в разных ЗНО вызывает сайленсинг экспрессии *TESC* и восстановление метилирования гистона H3K9 в промоторе этого гена, что подавляет развитие и метастазирование ЗНО [93]. Характерной эпигенетической чертой ЗНО является гипометилирование РЭ как в тканях опухолей, так и в образцах крови больных [94], что говорит о глобальной регуляторной перестройке всего организма, а значит, и о потенциальной эффективности системной терапии, направленной на восстановление паттерна метилирования ДНК. Кроме того, активацию РЭ, которая ведет к геномной нестабильности, нужно учитывать при эпигенетической терапии новообразований. Так, для реактивации ОСГ в новообразованиях применяются ингибиторы ДНК-метилтрансферазы 5-азацитидин и 5-аза-2'-деоксицитидин. В эксперименте на клеточной линии HCT116 карциномы ободочной кишки и в клетках миелолейкоза было обнаружено, что эти препараты индуцируют экспрессию протоонкогена *cMET* вследствие активации находящегося в интроне данного гена LINE1-элемента [16]. То есть в разработке методов противоопухолевой терапии большое значение имеют как возможность таргетного воздействия на РЭ, являющиеся драйверами канцерогенеза, так и исследование особенностей реагирования РЭ на применяемые препараты в связи с высокой чувствительностью транспозонов на воздействие эпигенетических факторов.

Заключение

Анализ научной литературы позволил получить инновационные данные о патогенезе sporadic ЗНО и НОС. Ключевыми участниками в этих процессах являются РЭ, активация которых служит причиной не только геномной нестабильности, способствующей канцерогенезу, но и изменения активности онкогенов и онкосупрессоров. Было доказано, что онкосупрессорные белки обладают способностью подавлять экспрессию РЭ. Поэтому при НОС герминативные мутации в ОСГ вызывают активацию РЭ. Этот механизм может объяснить развитие множества опухолей у больных с НОС, поскольку активированные транспозоны вызывают соматические мутации в других ОСГ, для которых характерны горячие точки для инсерций. Возникает своеобразный порочный круг (рис. 2), способствующий накоплению в каждом клеточном делении мутаций, стимулирующих канцерогенез. Более того, активированные РЭ стимулируют выработку онкогенов несколькими путями: за счет индукции альтернативных промоторов, образования

химерных транскриптов (обладающих большей онкогенной активностью), трансляции онкогенов из собственных транскриптов и образования онкогенных псевдогенов. Дополнительным механизмом, с помощью которого РЭ участвуют в канцерогенезе, является процессинг их транскриптов в длинные нкРНК и микроРНК, которые обладают функциями онкогенов. Изучение этих свойств РЭ наиболее перспективно в связи с возможностью таргетного воздействия на них для лечения как ЗНО, так и НОС.

Раскрытие информации. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The author declares no conflict of interest.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

Compliance with ethical standards. This article does not describe any studies involving humans or animals as objects.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Re BD, Giorgi G. Long Interspersed element-1 mobility as a sensor of environmental stresses. *Environ Mol Mutagen.* 2020;61:465-93.
- Romanish MT, Cohen CJ, Mager DL. Potential mechanisms of endogenous retroviral-mediated genomic instability in human cancer. *Semin Cancer Biol.* 2010;20:246-53.
- Lamprecht B, Walter K, Kreher S, et al. Derepression of an endogenous long terminal repeat activates the CSF1R proto-oncogene in human lymphoma. *Nat Med.* 2010;16:571-9.
- Hur K, Cejas P, Feliu J, et al. Hypomethylation of long interspersed nuclear element-1 (LINE-1) leads to activation of proto-oncogenes in human colorectal cancer metastasis. *Gut.* 2014;63:635-46.
- Babaian A, Romanish MT, Gagnier L, et al. Onco-exaptation of an endogenous retroviral LTR drives IRF5 expression in Hodgkin lymphoma. *Oncogene.* 2016;35:2542-6.
- Dabora SL, Nieto AA, Franz D, et al. Characterisation of six large deletions in TSC2 identified using long range PCR suggests diverse mechanisms including Alu mediated recombination. *J Med Genet.* 2000;37:877-83.
- Franke G, Bausch B, Hoffmann MM, et al. Alu-Alu recombination underlies the vast majority of large VHL germline deletions: Molecular characterization and genotype-phenotype correlation in VHL patients. *Hum Mutat.* 2009;30:776-86.
- Hitchins MP, Burn J. Alu in Lynch syndrome: a danger SINE. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4:1527-30.
- Wimmer K, Callens T, Wernstedt A, Messiaen L. The NF1 gene contains hotspots for L1 endonuclease-dependent de novo insertion. *PLoS Genet.* 2011;7:e1002371.
- Crivelli L, Bubien V, Jones N, et al. Insertion of Alu elements at a PTEN hotspot in Cowden syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2017;25:1087-91.
- Wang T, Zeng J, Lowe CB, et al. Species-specific endogenous retroviruses shape the transcriptional network of the human tumor suppressor protein p53. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104:18613-8.
- Cherkasova E, Malinzak E, Rao S, et al. Inactivation of the von Hippel-Lindau tumor suppressor leads to selective expression of a human endogenous retrovirus in kidney cancer. *Oncogene.* 2011;30:4697-706.
- Montoya-Durango DE, Ramos KS. Retinoblastoma family of proteins and chromatin epigenetics: a repetitive story in a few LINEs. *Biomol Concepts.* 2011;2:233-45.
- Mita P, Sun X, Fenyo D, et al. BRCA1 and S phase DNA repair pathways restrict LINE-1 retrotransposition in human cells. *Nat Struct Mol Biol.* 2020;27:179-91.
- Tiwari B, Jones AE, Caillet CJ, et al. P53 directly repress human LINE1 transposons. *Genes Dev.* 2020;34:1439-51.
- Weber B, Kimhi S, Howard G, et al. Demethylation of a LINE-1 antisense promoter in the cMet locus impairs Met signalling through induction of illegitimate transcription. *Oncogene.* 2010;29:5775-84.
- Lock FE, Rebollo R, Miceli-Royer K, et al. Distinct isoform of FABP7 revealed by screening for retroelement-activated genes in diffuse large B-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111:E3534-43.
- Cervantes-Ayalá A, Esparza-Garrido RR, Velázquez-Flores MA. Long Interspersed Nuclear Elements 1 (LINE1): The chimeric transcript L1-MET and its involvement in cancer. *Cancer Genet.* 2020;241:1-11.
- Cardelli M. The epigenetic alterations of endogenous retroelements in aging. *Mech Ageing Dev.* 2018;174:30-46.
- Sakashita A, Maezawa S, Takahashi K, et al. Endogenous retroviruses drive species-specific germline transcriptomes in mammals. *Nat Struct Mol Biol.* 2020;27:967-77.
- Sotero-Caio CG, Platt RN, Suh A, Ray DA. Evolution and Diversity of Transposable Elements in Vertebrate Genomes. *Genome Biol Evol.* 2017;9:161-77.
- Chuong EB, Elde NC, Feschotte C. Regulatory evolution of innate immunity through co-option of endogenous retroviruses. *Science.* 2016;351:1083-7.
- Kelley D, Rinn J. Transposable elements reveal a stem cell specific class of long noncoding RNAs. *Genome Biol.* 2012;13:R107.
- Lu X, Sachs F, Ramsay L, et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity. *Nat Struct Mol Biol.* 2014;21:423-5.
- Wang J, Xie G, Singh M, et al. Primate-specific endogenous retrovirus-driven transcription defines naive-like stem cells. *Nature.* 2014;516:405-9.
- Izsvák Z, Wang J, Singh M, et al. Pluripotency and the endogenous retrovirus HERVH: Conflict or serendipity. *BioEssays.* 2016;38:109-17.
- Xie M, Hong C, Zhang B, et al. DNA hypomethylation within specific transposable element families associates with tissue-specific enhancer landscape. *Nat Genet.* 2014;45:836-41.
- Anwar SL, Wulaningsih W, Lehmann U. Transposable Elements in Human Cancer: Causes and Consequences of Derepression. *Int J Mol Sci.* 2017;18:974.
- Rodríguez-Martin B, Alvarez EG, Baez-Ortega A, et al. Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition. *Nat Genet.* 2020;52:306-19.
- Bermejo AV, Ragonnaud E, Daradoumis J, Holst P. Cancer Associated Endogenous Retroviruses: Ideal Immune Target for Adenovirus-Based Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21:4843.
- Jang HS, Shah NM, Du AY, et al. Transposable elements drive widespread expression of oncogenes in human cancer. *Nat Genet.* 2019;51:611-7.
- Chen T, Meng Z, Gan Y, et al. The viral oncogene Np9 acts as a critical molecular switch for co-activating beta-catenin, ERK, Akt and Notch1 and promoting the growth of human leukemia stem/progenitor cells. *Leukemia.* 2013;27:1469-78.
- Skalka AM. Retroviral DNA Transposition: Themes and Variations. *Microbiol Spectr.* 2014;2:MDNA300052014.
- Krupovic M, Koonin EV. Polintons: A Hotbed of Eukaryotic Virus, Transposon and Plasmid Evolution. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13:105-15.
- Gaglia MM, Munger K. More than just oncogenes: mechanisms of tumorigenesis by human viruses. *Curr Opin Virol.* 2018;32:48-59.
- Bondada MS, Yao Y, Nair V. Multifunctional miR-155 Pathway in Avian Oncogenic Virus-Induced Neoplastic Diseases. *Noncoding RNA.* 2019;5:24.
- Wang D, Zeng Z, Zhang S, et al. Epstein-Barr virus-encoded miR-BART6-3p inhibits cancer cell proliferation through the LOC553103-STMN1 axis. *FASEB J.* 2020;34:8012-27.
- Kunarsko G, Chia N, Jeyakani J, et al. Transposable elements have rewired the core regulatory network of human embryonic stem cells. *Nat Genet.* 2010;42:631-4.
- Gerdes P, Richardson SR, Mager DL, Faulkner GJ. Transposable elements in the mammalian embryo: pioneers surviving through stealth and service. *Genome Biol.* 2016;17:100-16.
- Wiesner T, Lee W, Obenauf AC, et al. Alternative transcription initiation leads to expression of a novel ALK isoform in cancer. *Nature.* 2015;526:453-7.
- Scarfo I, Pellegrino E, Mereu E, et al. Identification of a new subclass of ALK-negative ALCL expressing aberrant levels of ERBB4 transcripts. *Blood.* 2016;127:221-32.

42. Fairbanks DJ, Fairbanks AD, Ogden TH, et al. NANOGP8: evolution of a human-specific retro-oncogene. *G3 (Bethesda)*. 2012;2:1447-57.
43. Scott EC, Gardner EJ, Masood A, et al. A hot L1 retrotransposon evades somatic repression and initiates human colorectal cancer. *Genome Res*. 2016;26:745-55.
44. Cajuso T, Sulop P, Tanskanen T, et al. Retrotransposon insertions can initiate colorectal cancer and are associated with poor survival. *Nat Commun*. 2019;10:4022.
45. Xia Z, Cochrane DR, Anglesio MS, et al. LINE-1 retrotransposon-mediated DNA transductions in endometriosis associated ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;147:642-7.
46. Rodriguez-Martín C, Cidre F, Fernandez-Teijeiro A, et al. Familial retinoblastoma due to intronic LINE-1 insertion causes aberrant and noncanonical mRNA splicing of the RB1 gene. *J Hum Genet*. 2016;61:463-6.
47. Borun P, De Rosa M, Nedoszytko B, et al. Specific Alu elements involved in a significant percentage of copy number variations of the STK11 gene in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer*. 2015;14:455-61.
48. Мустафин Р.Н. Роль транспозонов в дифференцировке стволовых клеток. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2019;37:51-7 [Mustafin RN. The role of transposable elements in the differentiation of stem cells. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya (Molecular Genetics, Microbiology and Virology)*. 2019;37(2):51-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/molgen20193702151
49. Ramos KS, Montoya-Durango DE, Teneng I, et al. Epigenetic control of embryonic renal cell differentiation by L1 retrotransposon. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91:693-702.
50. Garen A. From a retrovirus infection of mice to a long noncoding RNA that induces proto-oncogene transcription and oncogenesis via an epigenetic transcription switch. *Signal Transduct Target Ther*. 2016;1:16007.
51. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль транспозонов в возникновении многоклеточных животных. *Биохимия*. 2018;83:291-308 [Mustafin RN, Khusnutdinova EK. Rol' transpozono v vzniknovenii mnogokletochnykh zhivotnykh. *Biokhimiya*. 2018;83:291-308 (in Russian)].
52. Feschotte C. Transposable elements and the evolution of regulatory networks. *Nat Rev Genet*. 2008;9:397-405.
53. Alzohairy AM, Gyulai G, Jansen RK, Bahieldin A. Transposable elements domesticated and neofunctionalized by eukaryotic genomes. *Plasmid*. 2013;69:1-15.
54. Novikova O, Belfort M. Mobile Group II Introns as Ancestral Eukaryotic Elements. *Trends Genet*. 2017;33:773-83.
55. Wang D, Su Y, Wang X, et al. Transposon-Derived and Satellite-Derived Repetitive Sequences Play Distinct Functional Roles in Mammalian Intron Size Expansion. *Evol Bioinform Online*. 2012;8:301-19.
56. Yenerall P, Zhou L. Identifying the mechanisms of intron gain: progress and trends. *Biol Direct*. 2012;7:29.
57. Knudson Jr AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1971;68:820-3.
58. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная генетика в клинической онкологии. *Сибирский онкологический журнал*. 2004;2-3:40-7 [Imyanitov EN, Khanson KP. Molekulyarnaya genetika v klinicheskoi onkologii. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2004;2-3:40-7 (in Russian)].
59. Coufal NG, Garcia-Perez JL, Peng GE, et al. Ataxia telangiectasia mutated (ATM) modulates long interspersed element-1 (L1) retrotransposition in human neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:20382-7.
60. Guendel I, Meltzer BW, Baer A, et al. BRCA1 functions as a novel transcriptional cofactor in HIV-1 infection. *Virology*. 2015;12:40.
61. Coyle-Rink J, Sweet T, Abraham S, et al. Interaction between TGFbeta signaling proteins and C/EBP controls basal and Tat-mediated transcription of HIV-1 LTR in astrocytes. *Virology*. 2002;299:240-7.
62. Miret N, Zappia CD, Altamirano G, et al. AhR ligands reactivate LINE-1 retrotransposon in triple-negative breast cancer cells MDA-MB-231 and non-tumorigenic mammary epithelial cells NMuMG. *Biochem. Pharmacol*. 2020;175:113904.
63. Pace JK, Gilbert C, Clark MS, Feschotte C. Repeated horizontal transfer of a DNA transposon in mammals and other tetrapods. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:17023-8.
64. Zhang H, Feschotte C, Han M, Zhang Z. Recurrent Horizontal Transfers of Chapaev Transposons in Diverse Invertebrate and Vertebrate Animals. *Genome Biol Evol*. 2014;6:1375-86.
65. Gilbert C, Schaack S, Pace JK, et al. A role for host-parasite interactions in the horizontal transfer of transposons across phyla. *Nature*. 2010;464:1347-50.
66. Gao D, Chu Y, Xia H, et al. Horizontal Transfer of Non-LTR Retrotransposons from Arthropods to Flowering Plants. *Mol Biol Evol*. 2018;35:354-64.
67. Dotto BR, Carvalho EL, da Silva AF, et al. HTT-DB: new features and updates. Database (Oxford). 2018;bax102.
68. Chalvet F, Teyssset L, Terzian C, et al. Proviral amplification of the gypsy endogenous retrovirus of *Drosophila melanogaster* involves env-independent invasion of the female germline. *EMBO J*. 1999;18:2659-69.
69. He G, Ding J, Zhang Y, et al. MicroRNA-21: a key modulator in oncogenic viral infections. *RNA Biol*. 2021;22:1-9.
70. Yuan Z, Sun X, Liu H, Xie J. MicroRNA genes derived from repetitive elements and expanded by segmental duplication events in mammalian genomes. *PLoS One*. 2011;6:e17666.
71. Qin S, Jin P, Zhou X, et al. The Role of Transposable Elements in the Origin and Evolution of MicroRNAs in Human. *PLoS One*. 2015;10:e0131365.
72. Wu X, Li Y, Liu D, et al. miR-27a an oncogenic microRNA of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:885-9.
73. Morrison K, Manzano M, Chung K, et al. The Oncogenic Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Encodes a Mimic of the Tumor-Suppressive miR-15/16 miRNA Family. *Cell Rep*. 2019;29:2961-9.
74. Wong NW, Chen Y, Chen S, Wang X. OncomiR: and online resource for exploring pan-cancer microRNA dysregulation. *Bioinformatics*. 2018;34:713-5.
75. Bhan A, Soleimani M, Mandal SS. Long Noncoding RNA and Cancer: A New Paradigm. *Cancer Res*. 2017;77:3965-81.
76. Kapusta A, Kronenberg Z, Lynch VJ, et al. Transposable elements are major contributors to the origin, diversification, and regulation of vertebrate long noncoding RNAs. *PLoS Genet*. 2018;9:e1003470.
77. Wei G, Qin S, Li W, et al. MDTE DB: a database for microRNAs derived from transposable element. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*. 2016;13:1155-60.
78. Ebron JS, Shankar E, Singh J, et al. MiR-644a Disrupts Oncogenic Transformation and Warburg Effect by Direct Modulation of Multiple Genes of Tumor-Promoting Pathways. *Cancer Res*. 2019;79:1844-56.
79. Ye YP, Wu P, Gu CC, et al. MiR-450b-5p induced by oncogenic KRAS is required for colorectal cancer progression. *Oncotarget*. 2016;7:61312-24.
80. Fong LY, Taccioli C, Palamarchuk A, et al. Abrogation of esophageal carcinoma development in miR-31 knockout rats. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117:6075-85.
81. Yu T, Ma P, Wu D, et al. Functions and mechanisms of microRNA-31 in human cancers. *Biomed Pharmacother*. 2018;108:1162-9.
82. Rojas F, Hernandez ME, Silva M, et al. The Oncogenic Response to MiR-335 Is Associated with Cell Surface Expression of Membrane-Type 1 Matrix Metalloproteinase (MT1-MMP) Activity. *PLoS One*. 2015;10:e0132026.
83. Kooistra SM, Norgaard LCR, Lees MJ, et al. A screen identifies the oncogenic microRNA miR-378a-5p as a negative regulator of oncogene-induced senescence. *PLoS One*. 2014;9:e91034.
84. Li Y, Jiang T, Zhou W, et al. Pan-cancer characterization of immune-related lncRNAs identifies potential oncogenic biomarkers. *Nat Commun*. 2020;11:100.
85. Honson DD, Macfarlan TS. A lncRNA-like Role for LINE1s in Development. *Dev Cell*. 2018;46:132-4.
86. Laurent GS, Shtokalo D, Dong B, et al. VlinRNAs controlled by retroviral elements are a hallmark of pluripotency and cancer. *Genome Biol*. 2013;14:R73.
87. Panzitt K, Tschernatsch MM, Guelly C, et al. Characterization of HULC, a novel gene with striking up-regulation in hepatocellular carcinoma, as noncoding RNA. *Gastroenterology*. 2007;132:330-42.
88. Leucci E, Vendramin R, Spinazzi M, et al. Melanoma addiction to the long non-coding RNA SAMMSON. *Nature*. 2016;531:518-22.
89. Gao Y, Meng H, Liu S, et al. lncRNA-HOST2 regulates cell biological behaviors in epithelial ovarian cancer through a mechanism involving microRNA let-7b. *Hum Mol Genet*. 2015;24:841-52.
90. Xue M, Chen W, Li X. Urothelial cancer associated 1: a long noncoding RNA with a crucial role in cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142:1407-19.
91. Wu W, Bhagat TD, Yang X, et al. Hypomethylation of noncoding DNA regions and overexpression of the long noncoding RNA, AFAP1-AS1, in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2013;144:956-66.
92. Zeng Z, Bo H, Gong Z, et al. AFAP1-AS1, a long noncoding RNA upregulated in lung cancer and promotes invasion and metastasis. *Tumor Biol*. 2016;37:729-37.
93. Fan J, Xing Y, Wen X, et al. Long non-coding RNA ROR decoys gene-specific histone methylation to promote tumorigenesis. *Genome Biol*. 2015;16:139.
94. Barchitta M, Quattrocchi A, Maugeri A, et al. LINE-1 Hypomethylation in Blood and Tissue Samples as an Epigenetic Marker for Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9:e109478.