

УДК 577.2

РЕДАКТИРОВАНИЕ РНК АДЕНОЗИНДЕЗАМИНАЗАМИ ADAR: ОТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ БЕЛКОВ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ДО ПАТОГЕНЕЗА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЧЕЛОВЕКА

Обзор

© 2019 А.О. Гончаров¹, А.А. Ключникова^{1,2},
Ш.Ш. Насаев², С.А. Мошковский^{1,2*}

¹ НИИ биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, 119121 Москва, Россия;
электронная почта: smosh@mail.ru

² Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997 Москва, Россия

Поступила в редакцию 04.04.2019

После доработки 30.04.2019

Принята к публикации 01.05.2019

Редактирование РНК аденозиндезаминазами семейства ADAR привлекает нарастающий интерес исследователей от зоологов, изучающих экологическую и эволюционную пластичность беспозвоночных, до медицинских биохимиков, чья работа сфокусирована на патогенезе злокачественных опухолей и других заболеваний человека. Изоформы этого фермента дезаминируют остатки аденозина в двухцепочечных участках РНК с образованием инозина. В итоге, некоторые РНК меняют свою пространственную структуру и функции. Так, замена аденозина на инозин в кодирующей части мРНК может вызывать аминокислотные замены в соответствующих белках. В обзоре мы сформулировали современные представления о функциях двух активных изоформ ADAR у млекопитающих, в том числе у человека. Белок ADAR1, неспецифически воздействующий на протяженные участки двухцепочечной РНК, способен оказывать иммуносупрессорное действие. Это происходит за счет инактивации взаимодействия двухцепочечной РНК с особыми сенсорами этой конформации, индуцирующими клеточный иммунитет. При этом экспрессия особого сплайс-варианта ADAR1 происходит под воздействием интерферонов I типа по принципу отрицательной обратной связи. Как оказалось, иммуносупрессорные функции ADAR1 положительно воздействуют на рост некоторых злокачественных опухолей. С другой стороны, изменения в аминокислотной последовательности отредактированных мРНК под воздействием ферментов ADAR могут образовывать неоантигены, активирующие противоопухолевый иммунитет. Изоформа ADAR2 действует на РНК более селективно, и с ее функцией связывают редактирование кодирующих белок участков мРНК. В результате этого зачастую образуются аминокислотные замены, в частности, необходимые для правильного функционирования некоторых нейромедиаторных рецепторов в центральной нервной системе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденозиндезаминаза, редактирование РНК, ADAR, злокачественная опухоль, иммунитет, неоантиген.

DOI: 10.1134/S0320972519080050

В омиксных исследованиях зачастую анализируют пластичность протеома за счет функционально значимых аминокислотных замен, например, вследствие точечных мутаций при злокачественных опухолях [1]. Существует другой источник образования точечных аминокислотных замен в белках, которому до недавнего времени уделяли меньше внимания. Это редактирование

РНК аденозиндезаминазами ADAR, которое в некоторых случаях ведет к перекодированию мРНК и их белковых продуктов. В одной из первых работ по анализу редактирования РНК в масштабе протеома мы идентифицировали изменения, которые ферменты ADAR вызывали в протеоме головного мозга плодовой мушки [2]. Так, анализ протеомов вызвал у нас дальнейший интерес к функции ферментов ADAR, в том числе, в организме человека. В последнее время, эти аденозиндезаминазы стали объектом биомедицинских исследований самого высокого уровня [3, 4]. В этом обзоре предполагается объеди-

Принятые сокращения: ADAR – аденозиндезаминаза, РНК-зависимая; дцРНК – двухцепочечная РНК; PKR – протеинкиназа R.

* Адресат для корреспонденции.

нить разрозненные сведения о роли ADAR в функционировании человеческого организма в норме и при различных заболеваниях.

АДЕНОЗИНДЕЗАМИНАЗЫ ADAR – ПРОИСХОЖДЕНИЕ И СВОЙСТВА

Редактирование РНК представляет собой молекулярный процесс, при котором последовательность РНК после транскрипции изменяется путем модификации, вставок или делеции оснований. Среди различных видов этого изменения молекулы РНК наиболее универсальным является распространенное у животных преобразование аденозина в инозин [5]. Такое редактирование осуществляют ферменты семейства ADAR (РНК-зависимая аденозиндезаминаза; Adenosine DeAminase, RNA-dependent; КФ 3.5.4.37). Эти ферменты катализируют гидролитическое дезаминирование аденозина и для осуществления реакции нуждаются в двухцепочечных структурах. Преобразование оснований в двуцепочечной РНК (дцРНК) приводит к дестабилизации дуплекса из-за некомплементарности инозина и урацила. Действительно, ADAR были впервые обнаружены у шпорцевой лягушки *Xenopus laevis* как ферменты, расплетающие дуплекс РНК [6].

Ферменты семейства ADAR обнаружены только у многоклеточных животных и отсутствуют у дрожжей и растений. Следовательно, впервые подобный фермент мог появиться после расхождения филогенетического дерева на простейших и многоклеточных [7].

Известные сегодня изоформы ADAR1 и ADAR2 возникли из родительского гена путем дубликации в ходе ранней эволюции многоклеточных, по оценкам, ~700 миллионов лет назад [7]. У многих первичноротых, например, у насекомых, присутствует только одна активная изоформа фермента [8], в то время как хордовым присущи оба гена. Как станет ясно из дальнейшего, у ADAR1 (ген *ADAR* человека) и ADAR2 (*ADARB1*) позвоночных в процессе эволюции дивергировали и функции, хотя последние частично перекрываются.

Кроме двух изоформ с ферментативной активностью, млекопитающим присущи по крайней мере два ADAR-подобных гена, продукты которых неактивны. Функция последних связана преимущественно с ингибированием процесса редактирования. Белок ADAR3 (кодируемый геном *ADARB2*), также называемый Red2, более тесно связан с ADAR2 [9]. Он сохраняется у всех позвоночных и возник, вероятно, из ADAR2 путем дубликации генов. На пациентах с глиоблас-

томой показано, что ADAR3 конкурирует с ADAR2 за связывание с транскриптом *GRIA2*, ингибируя редактирование РНК [10]. Второй ADAR-подобный ген позвоночных, *ADAD*, экспрессируется в мужской зародышевой линии. Продукт этого гена TENR локализован в сперматидных клетках. Предполагается, что он может участвовать в специфических для тестикул посттранскрипционных процессах, таких как альтернативный сплайсинг, упаковка гетерогенной ядерной РНК или транспорт мРНК [11]. TENR связывается с субстратами и выступает в процессе редактирования в качестве ингибитора [12].

Все ферменты ADAR имеют сходную модульную организацию и содержат один или несколько дцРНК-связывающих доменов (dsRBD) и каталитический дезаминазный домен [5]. Помимо этого, ADAR1 также включает два Z-ДНК-связывающих домена, названных Z α и Z β . Одна из возможных ролей Z α -домена состоит в том, чтобы направлять ADAR1 к активно транскрибируемой ДНК, чтобы обеспечить эффективное редактирование РНК перед сплайсингом. Z β -домен не способен аффинно связывать ДНК, и его функция остается неясной [13].

Ферменты ADAR действуют на РНК, которая полностью или в значительной степени является двуцепочечной. Любая двуцепочечная область, состоящая как минимум из 15–20 пар оснований, является потенциальным субстратом для ADAR [14]. Длинные области дцРНК могут редактироваться неспецифически [5]. Более короткие участки несовершенной спаренной дцРНК могут быть точно отредактированы в конкретном аденозине среди сотен.

Дезаминирование остатков аденозина в кодирующих областях – это значимое событие, поскольку в отличие от него остаток инозина образует более прочные водородные связи с цитидином, по сути, с точки зрения генетического кода имитируя гуанозин [15]. Это означает, что, если редактирование происходит в соответствующем кодоне, оно вызывает аминокислотную замену. Недавно в системах трансляции *in vitro* было показано, что инозин в кодирующих областях может имитировать не только гуанозин, но также исходный аденозин и даже цитидин [16]. Правда, последние два исхода представляют собой относительно редкое явление.

В той же работе было показано, что скопление в кодирующей части инозиновых остатков способно вызывать затормаживание рибосомы в отредактированном участке мРНК, отчего обнаруживаются укороченные формы белков. Таким образом, в некоторых случаях ADAR способны снижать экспрессию соответствующих мишеней [16].

Редактирование при участии ферментов класса ADAR часто встречается в транскриптах генов приматов. У человека выявлено большое количество сайтов редактирования приблизительно в 1600 разных генах [17–20]. Чем обусловлен такой уровень редактирования? Большинство сайтов находятся в расположенных рядом *Alu*-повторах, вставленных в обратной ориентации, что после транскрипции приводит к образованию структур дцРНК [17–20]. Таким образом, высокий уровень редактирования РНК достигается за счет наличия в геноме данных элементов, когда они транскрибируются [21]. У человека насчитывается свыше миллиона *Alu*-повторов длиной 300 п.н., что составляет ~10% всего генома [22]. Таким образом, это свойство генома человека делает его РНК-продукты особенно подверженными действию ADAR.

ADAR1 И УПРАВЛЕНИЕ ИММУНИТЕТОМ

У всех позвоночных ферменты ADAR, как предполагается, дезаминируют дцРНК, насыщенную аденозиновыми остатками. Например, эту функцию у человека выполняет фермент ADAR1, кодируемый геном *ADAR*. Двухцепочечные участки РНК, особенно протяженные, вызывают у клеточных механизмов настороженность, поскольку часто такая РНК характеризует геномы вирусов. Так, у млекопитающих накопление дцРНК посредством действия на особые сенсоры, а именно, RIG-I-подобные (например, MDA5) и Толл-подобные рецепторы (в частности, TLR3), и вызывает выброс интерферона I типа, после чего реализуется противовирусный ответ. Например, в клетке посредством активации протеинкиназы R (PKR), в том числе за счет взаимодействия с двухцепочечной РНК, быстро ингибируется трансляция, что может мешать размножению вируса [23]. Показано, что интерфероновый ответ в клетке индуцирует соответствующий сплайс-вариант ADAR1, p150 [24]. Последний начинает активнее дезаминировать вирусную или другую дцРНК, что приводит к ее разворачиванию. Это, как полагают, противодействует интерфероновому ответу по принципу отрицательной обратной связи [5]. Кроме того, сообщается о неферментативном взаимодействии этой изоформы с PKR, в результате чего активность последней ингибируется [25]. Таким образом, можно сказать, что активность ADAR1 защищает клетки от избыточных воспалительных реакций, опосредованных интерферонами I типа (рис. 1). В частности, ADAR1 не дает развиваться этим процессам в

отсутствии вирусных РНК, когда сенсоры дцРНК, например, PKR или MDA5, могут реагировать на эндогенные молекулы [26–28]. Именно поэтому некоторые герминальные инактивирующие мутации в человеческом гене *ADAR*, кодирующем ADAR1, вызывают орфанное заболевание — одну из форм синдрома Айкарди–Гутьерес (аутосомно-рецессивная форма синдрома 6, инвентарный номер в базе знаний OMIM 615010 [29]), при котором наблюдается интерферопатия и детский энцефалит [30]. Так проявляется усиленный интерфероновый ответ в отсутствие уравнивающей его амплитуду аденозиндезаминазы. Следует отметить, что другие мутации в гене *ADAR* вызывают менее фатальное, аутосомно-доминантное заболевание — симметричный наследственный дисхроматоз или акропигментацию (номер OMIM 127400) [31]. При этом синдроме без существенного вреда для организма в целом возникают очаги гипер- и гипопигментации кожи. Предполагается, что ADAR1 каким-то образом участвует в миграции и дифференцировке кератиноцитов [31], но механизмы этого явления еще предстоит выяснить.

Возникает вопрос: а как воздействует дезаминирование аденозина в вирусной РНК на судьбу самого вируса? Оказывается, что в одних случаях активность ADAR обладает провирусным действием, а в других — наоборот. Это зависит от природы вируса и активации различных молекулярных каскадов в клетке.

Действительно, редактирование вирусной РНК увеличивает разнообразие ее последовательностей. Показано, что отредактированная форма РНК может обладать как провирусными, так и противовирусными свойствами [32], хотя механизмы этого явления все еще не до конца изучены. Так, ADAR1 может редактировать РНК вирусов гепатита С и лимфоцитарного хориоменингита, препятствуя их репликации [33,34], а редактирование вируса гриппа А способствует его деградации посредством рибонуклеаз, распознающих инозиновые сигналы [35]. В то же время ADAR1 играет роль в усилении репликации вирусов Эпштейна–Барр и герпеса 8 типа за счет редактирования вирусных микроРНК [36, 37]. Также этот фермент редактирует вирус кори и может способствовать провирусной активности путем подавления активации протеинкиназы R в ответ на двухцепочечную РНК [38], а в случае гиперредактирования вируса функция может стать противовирусной [39].

Особым образом активность ADAR1 участвует в жизненном цикле вируса гепатита D (HDV) [40]. Геном вируса кодирует единственный белок, называемый просто антигеном гепа-

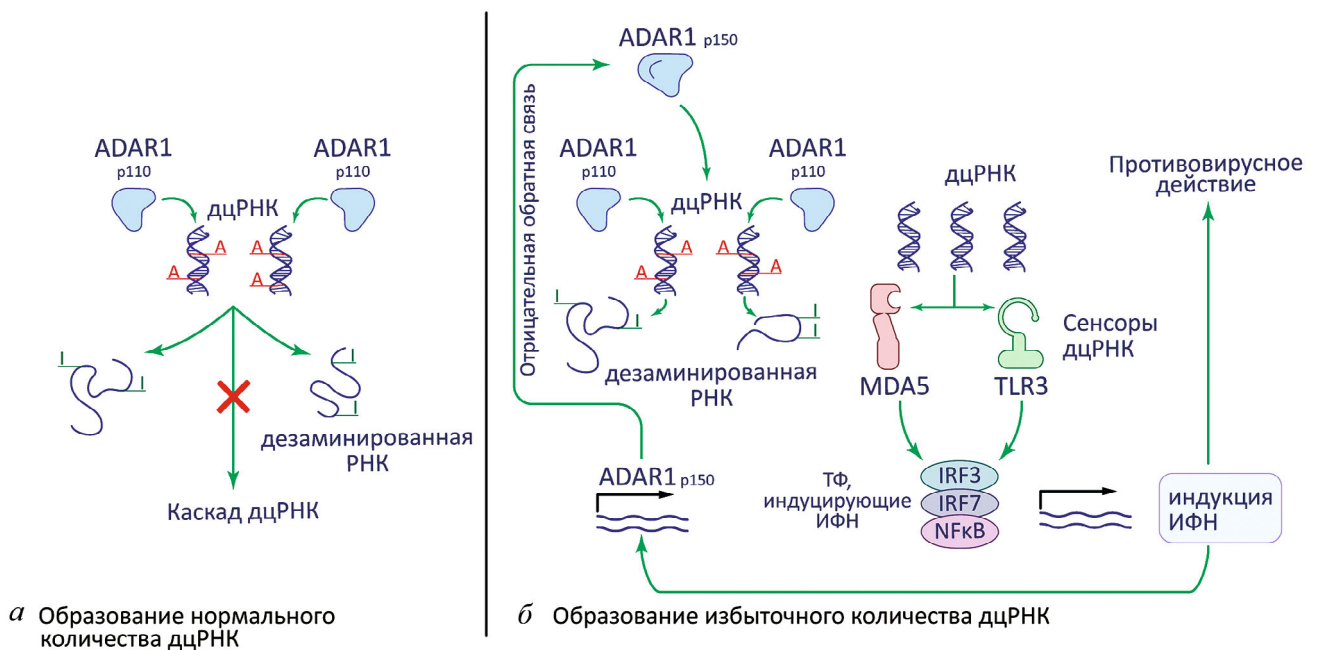


Рис. 1. Иммуносупрессорное действие ADAR1 (ген *ADAR*) в клетках млекопитающих. В обычной ситуации (*а*) при небольшом количестве двухцепочечной РНК фермент в конститутивной форме p110 дезаминирует остатки аденозина, образуя инозин. В итоге двухцепочечная структура нарушается, а каскад сенсоров дцРНК не активируется. При повышенной концентрации дцРНК (*б*), например, в результате вирусной инфекции или транскрипции транспозонов, активности конститутивной формы ADAR1 p110 не хватает. Сенсоры дцРНК нескольких видов запускают реакцию экспрессии ответа интерферонов I типа для активации механизмов клеточного иммунитета. Интерфероновый ответ индуцирует продукцию особой слайс-изоформы ADAR1 p150, которая по принципу отрицательной обратной связи снижает концентрацию дцРНК. ТФ, транскрипционные факторы; ИФН, интерферон I типа. С цветным вариантом рис. 1 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biohksm/>

тита D (HDAg). В своей неотредактированной форме он способствует репликации вируса. Кольцевой РНК-антигеном HDV подвергается редактированию, в результате чего амбер-кодон итоговой мРНК меняется на кодон триптофана. Новый белок HDAg-L оказывается на 19–20 аминокислотных остатков длиннее, и, в отличие от исходного HDAg-S, он ингибирует репликацию вируса и способствует упаковке вируса в капсид. По мере нарастания редактирования вирусных геномов реализуется жизненный цикл HDL, который приспособил для этого ADAR1 в клетке хозяина [40].

Иммунная функция ADAR1, в основном, не приводит к перекодированию белковых последовательностей. Этот изофермент требует для работы протяженных участков двухцепочечной РНК и, в частности, взаимодействует с транскриптами различных повторов, избылиующих в геномах млекопитающих. Так, у человека работа ADAR1 ограничивает активность ретротранспозонов LINE1 [4], причем, по-видимому, по отдельному, не связанному с реакцией дезамини-

рования механизму. С этим соотносятся новые данные о том, что активация транскрипции LINE1 вовлечена в процесс старения и способствует в стареющих клетках развитию интерферон-зависимого возрастного воспаления [41]. Таким образом, следует выдвинуть обоснованную гипотезу о том, что сниженная активность фермента ADAR1 может также вносить вклад в механизмы старения.

ADAR1 И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Метаболические и другие молекулярные процессы, связанные со старением и развитием злокачественных опухолей, зачастую направлены. Образно выражаясь, развитие опухолей можно назвать избыточным омоложением. В соответствии с этой логикой, было обнаружено, что некоторые клеточные линии рака легкого оказались зависимыми от ADAR1 [42]. Блокировка этого фермента различными способами замедляла рост опухолевых клеток в куль-

туре. Поскольку в этих условиях об иммунных функциях говорить не приходится, зависимость от ADAR1 объясняется его способностью подавлять протеинкиназу R. Последняя индуцируется не только выбросом двухцепочечной ДНК, но и другими стрессовыми факторами, обычными в раковых клетках. Как было указано выше, PKR способна ингибировать трансляцию белка в целом, что для некоторых раковых клеточных линий оказалось губительным.

Более того, выяснилось, что на уровне целого организма функция ADAR1 препятствует ответу злокачественных опухолей на лечение ингибиторами иммунных контрольных точек, например, лекарственным антителом против PD-L1 [3]. Сниженная активность фермента оказалась прогностическим фактором клинического ответа на терапию, а ее ингибирование у модельных животных также приводило к этому ответу. Выяснилось, что для Т-клеточного ответа на опухоль, пробуждаемого терапией, необходим также интерфероновый воспалительный ответ. Подавление этой реакции активностью ADAR1 в опухолевых клетках делает опухоль устойчивой к лечению. Предлагаются адресные методы доставки ингибиторов экспрессии ADAR1, например, с помощью РНК-интерференции для того, чтобы способствовать воспалению в опухоли и сделать ее чувствительной к иммунотерапии [43].

Повышение экспрессии ADAR1 и увеличение редактирования его субстратов обнаружено при различных видах злокачественных опухолей, что было подробно описано в недавнем обзоре [43]. Из 504 типов злокачественных опухолей только в 7% наблюдается повышенное редактирование. Наибольшее количество событий редактирования найдено при раке яичника, меланоме и раке молочной железы [44]. Это объяснимо в свете того, что ADAR1 помогает опухолям бороться с иммунитетом. С другой стороны, редактирование ферментами ADAR способствует формированию «неоэпитопов», или «неоантигенов», распознаваемых молекулами гистосовместимости I класса. Действительно, иммунная система «обучается» и вырабатывает резистентность к собственным антигенам в тимусе на ранних стадиях развития организма. В процесс обучения могут быть не включены отредактированные фрагменты белка, например, в связи с низкой активностью ADAR в тот момент. Таким образом, отредактированные участки белка могут позднее быть признаны чужеродными.

Недавно было показано, что неоэпитоп белка клеточного цикла циклина I образуется за счет активности ADAR1. Кроме того, выяснено, что эфektorные CD8⁺ Т-клетки, специфичные

в отношении отредактированных пептидов циклина I, присутствуют в опухолях человека и атакуют злокачественные клетки, на которых представлен этот эпитоп [44]. Так, активность ADAR1 не только помогает опухолям уклоняться от иммунного надзора, но, вместе с тем, может и формировать опасные для них неоантигены.

ADAR2 И РЕДАКТИРОВАНИЕ ПРОТЕОМА

Фермент ADAR2, кодируемый в человеческом гене *ADARB1*, также свойственный для всех позвоночных, функционально отличается от ADAR1 по выбору мишеней. Также склонный к редактированию двухцепочечной РНК за счет наличия соответствующего связывающего домена, он более тяготеет к редактированию кодирующих последовательностей [45]. В последних двухцепочечные участки отличаются большим количеством неспаренных оснований по сравнению с таковыми, находящимися в повторах SINE и LINE [46], которые предпочитает ADAR1. Есть предположение, что эта изоформа, несмотря на порядковый номер, эволюционно является более молодой [47]. Действительно, у предковых представителей Metazoa, например, губок и гребневиков, имеется всего одна форма ADAR, и она по составу доменов напоминает ADAR2, будучи лишенной особого, связывающего Z-форму нуклеиновой кислоты домена [13]. В подтверждение этого предположения, у беспозвоночных все ферменты семейства ADAR представляют единственным геном [8]. У головоногих моллюсков их два, но, вероятно, один из них возник в ходе дупликации исходного гена [48]. У беспозвоночных нет системы интерфероновой сигнализации, в которой задействован ADAR1, и борьбу с вирусными инфекциями они, как предполагается, осуществляют при помощи РНК-интерференции [49]. Поэтому система противовеса интерфероновому ответу, которую осуществляет ADAR1 у человека, у беспозвоночных, вероятнее всего, не образовалась.

Какую же функцию выполняет ADAR2? Как отмечалось выше, он способен перекодировать белки, поскольку инозин в кодонах обладает большим сродством к цитозину, чем к урацилу, таким образом, имитируя в генетическом коде гуанозин, а не исходный аденозин [15]. Описано значительное количество замен в различных мРНК-мишенях, обеспечивающих функциональную гибкость кодируемых белков. Это происходит в условиях разных стадий развития организма или в разных органах и тканях, в допол-

Функции воздействующих на двухцепочечную РНК аденозиндезаминаз (ADAR) человека и их связь с заболеваниями

Характеристика	ADAR1 (ген <i>ADAR</i>)	ADAR2 (ген <i>ADARB1</i>)
Субстратная специфичность	протяженные участки дцРНК [5]	особые участки дцРНК, принципы избирательности неясны
Воздействие на клеточный иммунитет	подавляет за счет снижения концентрации дцРНК [28]	не воздействует
Редактирование кодирующих белки участков	известно, предполагается, что выражено в меньшей степени, чем для ADAR2	преимущественно редактирует кодирующие участки; классический пример – редактирование субъединицы глутаматных рецепторов <i>gria2</i> с изменением их электрофизиологических характеристик [60]
Индукция интерферонами I типа	происходит за счет экспрессии дополнительного сплайс-варианта (p150) с альтернативного промотора [61]	не происходит
Роль при злокачественных опухолях	способствует опухолевой прогрессии за счет подавления клеточного иммунитета [42]; установлено участие в образовании опухолевых неоантигенов [44]	предположительно участвует в образовании опухолевых неоантигенов
Роль при клеточном старении	препятствует за счет ингибирования активности транспозонов LINE1 [4]	не установлена
Генные дефекты	синдром Айкарди–Гутиерреса: выраженные аутоиммунные и воспалительные реакции [30]; симметричный врожденный дисхроматоз, или акропигментация [31] – нефатальное нарушение пигментации кожи	не известны, то есть, приводят к гибели эмбриона; необходимый для организма фермент: редактирует транскрипты белков, важных для нормального развития нервной системы [62]

нение к генетической изменчивости [50]. Особенно широко процесс перекодирования протеома представлен у беспозвоночных, где это, по сути, является главной функцией ADAR. В нашей работе на уровне протеома головного мозга дрозофилы было идентифицировано ~70 участков редактирования. Количественный анализ методом таргетной протеомики показал, что у взрослых насекомых некоторые белки головного мозга в значительной степени находятся в отредактированном состоянии [2]. У калифорнийского осьминога в панорамном протеоме обнаружено несколько сотен кодирующих участков редактирования, причем ~50 – в одном из калиевых каналов [51]. Показано, что изменение последовательности в одном из них меняет кинетику инактивации канала. Это считается адаптацией к различным температурам воды, также, по термодинамическим принципам, воздействующим на работу ионных каналов. Для одинаковой работы своих молекулярных машин в изменяющихся условиях пойкилотермное животное, к которым относится головоногий моллюск, прибегает к редактированию РНК, поскольку геномные адаптации в этой ситуации недоступны [52].

Несмотря на то, что млекопитающим не нужно интенсивно отвечать на изменения окружающей температуры, их протеом также перекодирован за счет редактирования РНК ферментами ADAR. Наиболее интенсивно этот процесс выражен в центральной нервной системе, где его связывают с активностью ADAR2 [20]. Вероятно, это система реагирования на изменяющиеся под воздействием внешних факторов потребности нервных клеток в тех случаях, когда результата нельзя достичь за счет альтернативного сплайсинга или посттрансляционных модификаций.

Воздействие ADAR2 на развитие и нормальное функционирование центральной нервной системы путем редактирования белковых последовательностей исследовано на конкретных примерах. Активность фермента приводит к изменению аминокислотной последовательности в белках серотонинового рецептора 2С (ген *HTR2C*), потенциал-управляемых ионных каналов и глутаматных рецепторов групп GluK и GluA [53, 54]. Так, замена глутамина на аргинин в субъединице GluA2 глутаматного рецептора (ген *gria2*) ослабляет поток кальция в канал, что является обязательным событием нейронального развития мле-

копитающих. Неудивительно, что неправильное функционирование фермента, связанного с синаптической передачей и тонкой регуляцией когнитивных и психических функций, приводит к значительным последствиям [55]. При нокауте гена *ADAR2* у мышей в течение двух–трех недель после рождения развиваются судороги, несовместимые с жизнью [56]. Снижение эффективности редактирования субъединицы *GluA2* приводит к гибели мотонейронов, характерной для пациентов с боковым амиотрофическим склерозом [57, 58]. Пониженная экспрессия *ADAR2*, и как следствие, измененный уровень редактирования мРНК серотонинового рецептора *5HT2C*, выявлены у пациентов с депрессивными расстройствами и шизофренией [59].

Благодаря интенсивным исследованиям последних лет, в том числе с привлечением омиксных технологий, стали понятны функциональные характеристики изоформ *ADAR*, существующих у животных — от беспозвоночных до

млекопитающих. Так, у насекомых и головоногих моллюсков *ADAR* преимущественно перекодирует аминокислотные последовательности, обеспечивая эволюционную и экологическую пластичность, например, адаптацию пойкилотермных организмов к изменениям окружающей температуры.

Функциональные различия двух активных изоформ *ADAR*, существующих у млекопитающих, представлены в таблице. У млекопитающих одна из изоформ фермента *ADAR1* дезаминирует мишени из протяженных участков двухцепочечной РНК, обеспечивая защиту клетки от активируемого такими РНК неспецифического противовирусного иммунитета. Интересно, что каскад интерферонов I типа — основной фактор этого вида иммунитета — индуцирует особый сплайс-вариант *ADAR1*, который подавляет действие каскада по принципу отрицательной обратной связи. Многие клеточные механизмы, способные подавлять клеточный иммунитет, как показано, помогают злокачествен-

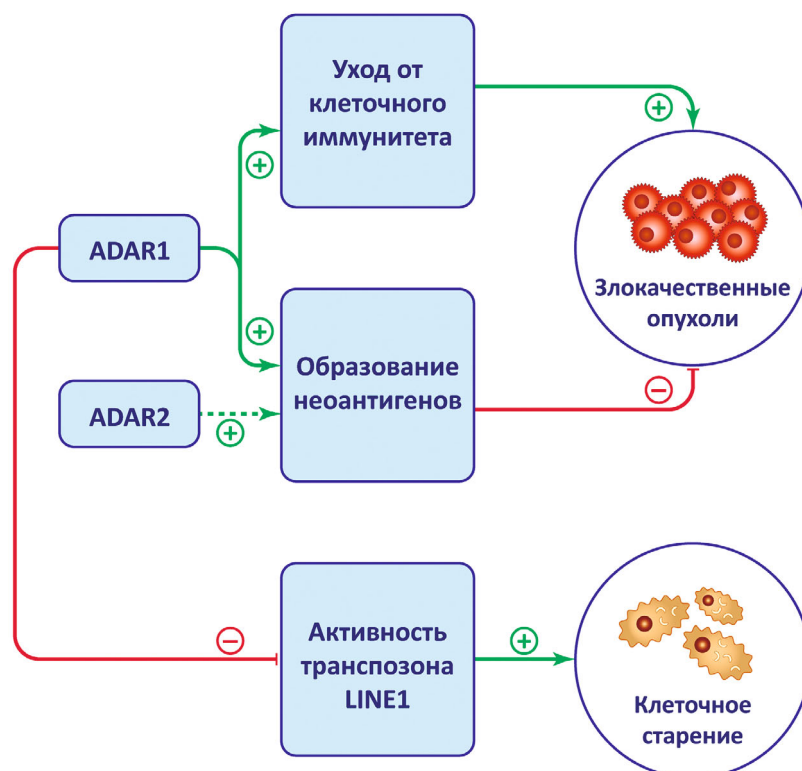


Рис. 2. Участие ферментов семейства *ADAR* человека в прогрессии злокачественных опухолей и клеточном старении. *ADAR1* (ген *ADAR*) может оказывать двойственный эффект на прогрессию опухолей, участвуя в иммуносупрессии, но с тем же — в образовании неоантигенов. В целом, имеющиеся сведения указывают на то, что активность этого гена скорее благоприятна для опухолевого роста. Точечные эффекты *ADAR2* (*ADARB1*) модулируют работу белков нервной системы; роль этой изоформы в патогенезе опухолей, если она есть, мало изучена. Способность *ADAR1* инактивировать транскрипты повторов *LINE1* могут препятствовать их вкладу в клеточное старение.

С цветным вариантом рис. 2 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/>

ным опухолям избегать его атак. ADAR1 не стал исключением, и его активность может служить предиктором уклонения опухолей от терапии ингибиторами иммунных контрольных точек.

При том, что ADAR1 способствует росту злокачественных опухолей, этот фермент может инактивировать транскрипты повторов LINE1, которые за счет обратной транскрипции способны оказывать неблагоприятные эффекты, вызывая клеточное старение (рис. 2).

В то время как ADAR1 дезаминирует большое количество мишеней с двухцепочечными участками, ADAR2 у млекопитающих работает избирательно, по функциям приближаясь к сходному ферменту беспозвоночных. Известно некоторое количество белковых мишеней, транскрипты которых претерпевают перекодирование. Перекодирование некоторых белков в течение

жизни млекопитающего, в том числе, человека, обеспечивает пластичность работы клеток центральной нервной системы. Редактирование матричных РНК ферментом ADAR2 обеспечивает управляемую пластичность протеома наряду с геномным полиморфизмом и альтернативным сплайсингом.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 17-15-01229).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lobas, A.A., Pyatnitskiy, M.A., Chernobrovkin, A.L., Ilina, I.Y., Karpov, D.S., Solovyeva, E.M., Kuznetsova, K.G., Ivanov, M.V., Lyssuk, E.Y., Kliuchnikova, A.A., Voronko, O.E., Larin, S.S., Zubarev, R.A., Gorshkov, M.V., and Moshkovskii, S.A. (2018) Proteogenomics of malignant melanoma cell lines: the effect of stringency of exome data filtering on variant peptide identification in shotgun proteomics, *J. Proteome Res.*, **17**, 1801–1811, doi: 10.1021/acs.jproteome.7b00841.
- Kuznetsova, K.G., Kliuchnikova, A.A., Ilina, I.U., Chernobrovkin, A.L., Novikova, S.E., Farafonova, T.E., Karpov, D.S., Ivanov, M.V., Goncharov, A.O., Ilgisonis, E.V., Voronko, O.E., Nasaev, S.S., Zgoda, V.G., Zubarev, R.A., Gorshkov, M.V., and Moshkovskii, S.A. (2018) Proteogenomics of adenosine-to-inosine RNA editing in the fruit fly, *J. Proteome Res.*, **17**, 3889–3903, doi: 10.1021/acs.jproteome.8b00553.
- Ishizuka, J.J., Manguso, R.T., Cheruiyot, C.K., Bi, K., Panda, A., Iracheta-Velvet, A., Miller, B.C., Du, P.P., Yates, K.B., Dubrot, J., Buchumenski, I., Comstock, D.E., Brown, F.D., Ayer, A., Kohnle, I.C., Pope, H.W., Zimmer, M.D., Sen, D.R., Lane-Reticker, S.K., Robitschek, E.J., Griffin, G.K., Collins, N.B., Long, A.H., Doench, J.G., Kozono, D., Levanon, E.Y., and Haining, W.N. (2019) Loss of ADAR1 in tumours overcomes resistance to immune checkpoint blockade, *Nature*, **565**, 43–48, doi: 10.1038/s41586-018-0768-9.
- Orecchini, E., Doria, M., Antonioni, A., Galardi, S., Ciafre, S.A., Frassinelli, L., Mancone, C., Montaldo, C., Tripodi, M., and Michienzi, A. (2017) ADAR1 restricts LINE-1 retrotransposition, *Nucleic Acids Res.*, **45**, 155–168, doi: 10.1093/nar/gkw834.
- Bass, B.L. (2002) RNA editing by adenosine deaminases that act on RNA, *Annu. Rev. Biochem.*, **71**, 817–846, doi: 10.1146/annurev.biochem.71.110601.135501.
- Hough, R.F., and Bass, B.L. (1994) Purification of the *Xenopus laevis* double-stranded RNA adenosine deaminase, *J. Biol. Chem.*, **269**, 9933–9939.
- Jin, Y., Zhang, W., and Li, Q. (2009) Origins and evolution of ADAR-mediated RNA editing, *IUBMB Life*, **61**, 572–578, doi: 10.1002/iub.207.
- Palladino, M.J., Keegan, L.P., O'Connell, M.A., and Reenan, R.A. (2000) dADAR, a *Drosophila* double-stranded RNA-specific adenosine deaminase is highly developmentally regulated and is itself a target for RNA editing, *RNA*, **6**, 1004–1018.
- Melcher, T., Maas, S., Herb, A., Sprengel, R., Higuchi, M., and Seeburg, P.H. (1996) RED2, a brain-specific member of the RNA-specific adenosine deaminase family, *J. Biol. Chem.*, **271**, 31795–31798.
- Oakes, E., Anderson, A., Cohen-Gadol, A., and Hundley, H.A. (2017) Adenosine deaminase that acts on RNA 3 (ADAR3) Binding to glutamate receptor subunit B pre-mRNA inhibits RNA editing in glioblastoma, *J. Biol. Chem.*, **292**, 4326–4335, doi: 10.1074/jbc.M117.779868.
- Schumacher, J.M., Lee, K., Edelhoff, S., and Braun, R.E. (1995) Distribution of Tenr, an RNA-binding protein, in a lattice-like network within the spermatid nucleus in the mouse, *Biol. Reprod.*, **52**, 1274–1283.
- Saunders, L.R., and Barber, G.N. (2003) The dsRNA binding protein family: critical roles, diverse cellular functions, *FASEB J.*, **17**, 961–983, doi: 10.1096/fj.02-0958rev.
- Herbert, A., Alfkens, J., Kim, Y.G., Mian, I.S., Nishikura, K., and Rich, A. (1997) A Z-DNA binding domain present in the human editing enzyme, double-stranded RNA adenosine deaminase, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 8421–8426.
- Nishikura, K., Yoo, C., Kim, U., Murray, J.M., Estes, P.A., Cash, F.E., and Liebhaber, S.A. (1991) Substrate specificity of the dsRNA unwinding/modifying activity, *EMBO J.*, **10**, 3523–3532.
- Bass, B.L., and Weintraub, H. (1988) An unwinding activity that covalently modifies its double-stranded RNA substrate, *Cell*, **55**, 1089–1098.
- Licht, K., Janisiw, M.P., Jantsch, M.F., Anrather, D., Hartl, M., and Amman, F. (2018) Inosine induces context-dependent recoding and translational stalling, *Nucleic Acids Res.*, **47**, 3–14, doi: 10.1093/nar/gky1163.
- Levanon, E.Y., Eisenberg, E., Yelin, R., Nemzer, S., Hallegger, M., Shemesh, R., Fligelman, Z.Y., Shoshan, A., Pollock, S.R., Szybel, D., Olshansky, M., Rechavi, G., and Jantsch, M.F. (2004) Systematic identification of

- abundant A-to-I editing sites in the human transcriptome, *Nat. Biotechnol.*, **22**, 1001–1005, doi: 10.1038/nbt996.
18. Kim, D.D.Y., Kim, T.T.Y., Walsh, T., Kobayashi, Y., Matise, T.C., Buyske, S., and Gabriel, A. (2004) Widespread RNA editing of embedded alu elements in the human transcriptome, *Genome Res.*, **14**, 1719–1725, doi: 10.1101/gr.2855504.
 19. Athanasiadis, A., Rich, A., and Maas, S. (2004) Widespread A-to-I RNA editing of Alu-containing mRNAs in the human transcriptome, *PLoS Biol.*, **2**, e391, doi: 10.1371/journal.pbio.0020391.
 20. Blow, M., Futreal, P.A., Wooster, R., and Stratton, M.R. (2004) A survey of RNA editing in human brain, *Genome Res.*, **14**, 2379–2387, doi: 10.1101/gr.2951204.
 21. Eisenberg, E., Nemzer, S., Kinar, Y., Sorek, R., Rechavi, G., and Levanon, E.Y. (2005) Is abundant A-to-I RNA editing primate-specific? *Trends Genet.*, **21**, 77–81, doi: 10.1016/j.tig.2004.12.005.
 22. Shen, M.R., Batzer, M.A., and Deininger, P.L. (1991) Evolution of the master Alu gene(s), *J. Mol. Evol.*, **33**, 311–320.
 23. Garcia, M.A., Gil, J., Ventoso, I., Guerra, S., Domingo, E., Rivas, C., and Esteban, M. (2006) Impact of protein kinase PKR in cell biology: from antiviral to antiproliferative action, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **70**, 1032–1060, doi: 10.1128/MMBR.00027-06.
 24. Yang, J.-H., Nie, Y., Zhao, Q., Su, Y., Pypaert, M., Su, H., and Rabinovici, R. (2003) Intracellular localization of differentially regulated RNA-specific adenosine deaminase isoforms in inflammation, *J. Biol. Chem.*, **278**, 45833–45842, doi: 10.1074/jbc.M308612200.
 25. Clerzius, G., Gelinis, J.-F., Daher, A., Bonnet, M., Meurs, E.F., and Gagnon, A. (2009) ADAR1 interacts with PKR during Human Immunodeficiency Virus infection of lymphocytes and contributes to viral replication, *J. Virol.*, **83**, 10119–10128, doi: 10.1128/JVI.02457-08.
 26. Porath, H.T., Knisbacher, B.A., Eisenberg, E., and Levanon, E.Y. (2017) Massive A-to-I RNA editing is common across the Metazoa and correlates with dsRNA abundance, *Genome Biol.*, **18**, 185, doi: 10.1186/s13059-017-1315-y.
 27. Pestal, K., Funk, C.C., Snyder, J.M., Price, N.D., Treuting, P.M., and Stetson, D.B. (2015) Isoforms of RNA-editing enzyme ADAR1 independently control nucleic acid sensor MDA5-driven autoimmunity and multi-organ development, *Immunity*, **43**, 933–944, doi: 10.1016/j.immuni.2015.11.001.
 28. Mannion, N.M., Greenwood, S.M., Young, R., Cox, S., Brindle, J., Read, D., Nelleker, C., Vesely, C., Ponting, C.P., McLaughlin, P.J., Jantsch, M.F., Dorin, J., Adams, I.R., Scadden, A.D.J., Ohman, M., Keegan, L.P., and O'Connell, M.A. (2014) The RNA-editing enzyme ADAR1 controls innate immune responses to RNA, *Cell Rep.*, **9**, 1482–1494, doi: 10.1016/j.celrep.2014.10.041.
 29. Amberger, J.S., Bocchini, C.A., Schiettecatte, F., Scott, A.F., and Hamosh, A. (2015) OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders, *Nucleic Acids Res.*, **43**, D789–D798, doi: 10.1093/nar/gku1205.
 30. Rice, G.I., Kasher, P.R., Forte, G.M.A., Mannion, N.M., Greenwood, S.M., et al. (2012) Mutations in ADAR1 cause Aicardi-Goutieres syndrome associated with a type I interferon signature, *Nat. Genet.*, **44**, 1243–1248, doi: 10.1038/ng.2414.
 31. Miyamura, Y., Suzuki, T., Kono, M., Inagaki, K., Ito, S., Suzuki, N., and Tomita, Y. (2003) Mutations of the RNA-specific adenosine deaminase gene (DSRAD) are involved in dyschromatosis symmetrica hereditaria, *Am. J. Hum. Genet.*, **73**, 693–699, doi: 10.1086/378209.
 32. Samuel, C.E. (2011) Adenosine deaminases acting on RNA (ADARs) are both antiviral and proviral, *Virology*, **411**, 180–193, doi: 10.1016/j.virol.2010.12.004.
 33. Taylor, D.R., Puig, M., Darnell, M.E.R., Mihalik, K., and Feinstone, S.M. (2005) New antiviral pathway that mediates hepatitis C virus replicon interferon sensitivity through ADAR1, *J. Virol.*, **79**, 6291–6298, doi: 10.1128/JVI.79.10.6291-6298.2005.
 34. Zahn, R.C., Schelp, I., Utermohlen, O., and von Laer, D. (2007) A-to-G hypermutation in the genome of lymphocytic choriomeningitis virus, *J. Virol.*, **81**, 457–464, doi: 10.1128/JVI.00067-06.
 35. Suspene, R., Petit, V., Puyraimond-Zemmour, D., Aynaud, M.-M., Henry, M., Guetard, D., Rusniok, C., Wain-Hobson, S., and Vartanian, J.-P. (2011) Double-stranded RNA adenosine deaminase ADAR-1-induced hypermutated genomes among inactivated seasonal influenza and live attenuated measles virus vaccines, *J. Virol.*, **85**, 2458–2462, doi: 10.1128/JVI.02138-10.
 36. Gandy, S.Z., Linnstaedt, S.D., Muralidhar, S., Cashman, K.A., Rosenthal, L.J., and Casey, J.L. (2007) RNA editing of the human herpesvirus 8 kaposin transcript eliminates its transforming activity and is induced during lytic replication, *J. Virol.*, **81**, 13544–13551, doi: 10.1128/JVI.01521-07.
 37. Iizasa, H., Wulff, B.-E., Alla, N.R., Maragkakis, M., Megraw, M., Hatzigeorgiou, A., Iwakiri, D., Takada, K., Wiedmer, A., Showe, L., Lieberman, P., and Nishikura, K. (2010) Editing of Epstein–Barr virus-encoded BART6 microRNAs controls their dicer targeting and consequently affects viral latency, *J. Biol. Chem.*, **285**, 33358–33370, doi: 10.1074/jbc.M110.138362.
 38. Toth, A.M., Li, Z., Cattaneo, R., and Samuel, C.E. (2009) RNA-specific adenosine deaminase ADAR1 suppresses measles virus-induced apoptosis and activation of protein kinase PKR, *J. Biol. Chem.*, **284**, 29350–29356, doi: 10.1074/jbc.M109.045146.
 39. Gelinis, J.-F., Clerzius, G., Shaw, E., and Gagnon, A. (2011) Enhancement of replication of RNA viruses by ADAR1 via RNA editing and inhibition of RNA-activated protein kinase, *J. Virol.*, **85**, 8460–8466, doi: 10.1128/JVI.00240-11.
 40. Casey, J.L. (2011) Control of ADAR1 Editing of Hepatitis Delta Virus RNAs, in *Current topics in microbiology and immunology*, vol. 353, pp. 123–143, doi: 10.1007/82_2011_146.
 41. De Cecco, M., Ito, T., Petrashen, A.P., Elias, A.E., Skvir, N.J., Criscione, S.W., Caligiana, A., Broccoli, G., Adney, E.M., Boeke, J.D., Le, O., Beausejour, C., Ambati, J., Ambati, K., Simon, M., Seluanov, A., Gorbunova, V., Slagboom, P.E., Helfand, S.L., Neretti, N., and Sedivy, J.M. (2019) L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation, *Nature*, **566**, 73–78, doi: 10.1038/s41586-018-0784-9.
 42. Gannon, H.S., Zou, T., Kiessling, M.K., Gao, G.F., Cai, D., Choi, P.S., Ivan, A.P., Buchumenski, I., Berger, A.C., Goldstein, J.T., Cherniack, A.D., Vazquez, F., Tsherniak, A., Levanon, E.Y., Hahn, W.C., and Meyerson, M. (2018) Identification of ADAR1 adenosine deaminase dependency in a subset of cancer cells, *Nat. Commun.*, **9**, 5450, doi: 10.1038/s41467-018-07824-4.
 43. Xu, L.-D., and Ohman, M. (2018) ADAR1 editing and its role in cancer, *Genes (Basel)*, **10**, 12, doi: 10.3390/genes10010012.
 44. Zhang, M., Fritsche, J., Roszik, J., Williams, L.J., Peng, X., Chiu, Y., Tsou, C.-C., Hoffgaard, F., Goldfinger, V., Schoor, O., Talukder, A., Forget, M.A., Haymaker, C., Bernatchez, C., Han, L., Tsang, Y.-H., Kong, K., Xu, X., Scott, K.L., Singh-Jasuja, H., Lizee, G., Liang, H., Weinschenk, T., Mills, G.B., and Hwu, P. (2018) RNA

- editing derived epitopes function as cancer antigens to elicit immune responses, *Nat. Commun.*, **9**, 3919, doi: 10.1038/s41467-018-06405-9.
45. Higuchi, M., Single, F.N., Kohler, M., Sommer, B., Sprengel, R., and Seeburg, P.H. (1993) RNA editing of AMPA receptor subunit GluR-B: a base-paired intron-exon structure determines position and efficiency, *Cell*, **75**, 1361–1370. DOI:10.1016/0092-8674(93)90622-W.
 46. Egebjerg, J., Kukekov, V., and Heinemann, S.F. (1994) Intron sequence directs RNA editing of the glutamate receptor subunit GluR2 coding sequence, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **91**, 10270 LP – 10274, doi: 10.1073/pnas.91.22.10270.
 47. Grice, L.F., and Degnan, B.M. (2015) The origin of the ADAR gene family and animal RNA editing, *BMC Evol. Biol.*, **15**, 4, doi: 10.1186/s12862-015-0279-3.
 48. Yablonovitch, A.L., Deng, P., Jacobson, D., and Li, J.B. (2017) The evolution and adaptation of A-to-I RNA editing, *PLoS Genet.*, **13**, e1007064, doi: 10.1371/journal.pgen.1007064.
 49. Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E., and Mello, C.C. (1998) Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*, *Nature*, **391**, 806–811, doi: 10.1038/35888.
 50. Walkley, C.R., and Li, J.B. (2017) Rewriting the transcriptome: adenosine-to-inosine RNA editing by ADARs, *Genome Biol.*, **18**, 205, doi: 10.1186/s13059-017-1347-3.
 51. Liscovitch-Brauer, N., Alon, S., Porath, H.T., Elstein, B., Unger, R., Ziv, T., Admon, A., Levanon, E.Y., Rosenthal, J.J.C., and Eisenberg, E. (2017) Trade-off between transcriptome plasticity and genome evolution in cephalopods, *Cell*, **169**, 191–202.e11, doi: 10.1016/j.cell.2017.03.025.
 52. Garrett, S., and Rosenthal, J.J.C. (2012) RNA editing underlies temperature adaptation in K⁺ channels from polar octopuses, *Science*, **335**, 848–851, doi: 10.1126/science.1212795.
 53. Iwamoto, K., Bundo, M., and Kato, T. (2009) Serotonin receptor 2C and mental disorders: Genetic, expression, and RNA editing studies, *RNA Biol.*, **6**, 248–253, doi: 10.4161/rna.6.3.8370.
 54. Barbon, A., and Barlati, S. (2011) Glutamate receptor RNA editing in health and disease, *Biochemistry (Moscow)*, **76**, 882, doi: 10.1134/S0006297911080037.
 55. Gallo, A., Vukic, D., Michalik, D., O'Connell, M.A., and Keegan, L.P. (2017) ADAR RNA editing in human disease; more to it than meets the I, *Hum. Genet.*, **136**, 1265–1278, doi: 10.1007/s00439-017-1837-0.
 56. Higuchi, M., Maas, S., Single, F.N., Hartner, J., Rozov, A., Burnashev, N., Feldmeyer, D., Sprengel, R., and Seeburg, P.H. (2000) Point mutation in an AMPA receptor gene rescues lethality in mice deficient in the RNA-editing enzyme ADAR2, *Nature*, **406**, 78–81, doi: 10.1038/35017558.
 57. Kawahara, Y., Ito, K., Sun, H., Aizawa, H., Kanazawa, I., and Kwak, S. (2004) RNA editing and death of motor neurons, *Nature*, **427**, 801, doi: 10.1038/427801a.
 58. Kwak, S., and Kawahara, Y. (2005) Deficient RNA editing of GluR2 and neuronal death in amyotrophic lateral sclerosis, *J. Mol. Med.*, **83**, 110–120, doi: 10.1007/s00109-004-0599-z.
 59. Lyddon, R., Dwork, A.J., Keddache, M., Siever, L.J., and Dracheva, S. (2013) Serotonin 2c receptor RNA editing in major depression and suicide, *World J. Biol. Psychiatry*, **14**, 590–601, doi: 10.3109/15622975.2011.630406.
 60. Sommer, B., Kohler, M., Sprengel, R., and Seeburg, P.H. (1991) RNA editing in brain controls a determinant of ion flow in glutamate-gated channels, *Cell*, **67**, 11–19, doi: 10.1016/0092-8674(91)90568-J.
 61. Patterson, J.B., and Samuel, C.E. (1995) Expression and regulation by interferon of a double-stranded-RNA-specific adenosine deaminase from human cells: evidence for two forms of the deaminase, *Mol. Cell. Biol.*, **15**, 5376–5388.
 62. Wright, A., and Vissel, B. (2012) The essential role of AMPA receptor GluR2 subunit RNA editing in the normal and diseased brain, *Front. Mol. Neurosci.*, **5**, 34, doi: 10.3389/fnmol.2012.00034.

RNA EDITING BY ADAR ADENOSINE DEAMINASES: FROM THE MOLECULAR PLACTICITY OF NEURAL PROTEINS TO THE MECHANISMS OF HUMAN CANCER

A. O. Goncharov¹, A. A. Kliuchnikova^{1,2}, S. S. Nasaev², and S. A. Moshkovskii^{1,2*}

¹ *Institute of Biomedical Chemistry, 119121 Moscow, Russia; E-mail: smosh@mail.ru*

² *Pirogov Russian National Research Medical University, 117997 Moscow, Russia*

Received April 4, 2019

Revised April 30, 2019

Accepted May 1, 2019

RNA editing by adenosine deaminases of ADAR family attracts growing interest of researchers, both zoologists who study ecological and evolutionary plasticity of invertebrates and medical biochemists who are focused on mechanisms of cancers and other human diseases. Isoforms of this enzyme deaminate adenosine residues in double-strand (ds) regions of RNA with inosine formation. As a result, some RNAs change their dimensional structure and functions. Thus, adenosine-to-inosine editing in coding parts of mRNAs may cause amino acid substitutions in corresponding proteins. In the review, we compose the state of the art on functions of two active ADAR isoforms in mammals including human. ADAR1 protein, which acts non-specifically on extended stretches of dsRNA, is capable of immunosuppressing effects via inactivation of the dsRNA interaction with its specific sensors which induce the cell immunity. Notably, the expression of a specific ADAR1 splice-variant is regulated by type I interferons based on the negative feedback. It was shown that immunosuppressing effects of ADAR1 facilitate the progression of some cancer types. On the other hand, amino acid sequence changes through editing of mRNAs by ADAR enzymes can result in formation of neoantigens that activate antitumor immunity. ADAR2 isoform acts on RNA more selectively, and its function is associated with the editing of protein-coding regions of mRNA. As a result, amino acid substitutions are introduced, which are essential for proper functioning of some neurotransmitter receptors in the central nervous system.

Keywords: adenosine deaminase, RNA editing, ADAR, cancer, immunity, neoantigen