

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ: ОТ МЕХАНИЗМОВ РЕПЛИКАЦИИ И ПАТОГЕНЕЗА К ПОДХОДАМ ТЕРАПИИ

УДК 616-006-022

МЕХАНИЗМЫ ВЫЖИВАНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК, ИНФИЦИРОВАННЫХ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОМ

© 2022 г. Г. Р. Виноградская^а, *, А. В. Иванов^б, А. А. Куш^с

^аПетербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Гатчина, Ленинградская обл., 188300 Россия

^бИнститут молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

^сНациональный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 123098 Россия

*e-mail: gvinogradskaya@mail.ru

Поступила в редакцию 28.03.2022 г.

После доработки 19.04.2022 г.

Принята к публикации 19.04.2022 г.

Частое обнаружение ДНК и белков цитомегаловируса (ЦМВ) в злокачественных опухолях ставит вопрос об участии вируса в развитии онкологических заболеваний. Показано, что продукты генов ЦМВ могут регулировать процессы, связанные с ключевыми признаками рака. Роль ЦМВ как онкогенного фактора, способствующего злокачественной трансформации клеток, только начинает проясняться, однако его способность усиливать опухолевую прогрессию уже признается многими исследователями. В обзоре рассмотрена роль вирусных факторов, а также клеточных молекулярных путей, в устойчивости инфицированных ЦМВ опухолевых клеток к терапии. ЦМВ ингибирует апоптоз опухолевых клеток, что не только способствует опухолевой прогрессии, но и снижает чувствительность клеток к противоопухолевой терапии. Показано, что аутофагия может способствовать либо выживанию опухолевых клеток разного типа, либо их гибели. ЦМВ-инфекция при лейкозе индуцирует “защитную” аутофагию, которая подавляет апоптоз. Изучение роли вирусных факторов в формировании устойчивости опухолевых клеток к терапии и их взаимодействия с ключевыми путями гибели клеток необходимо для разработки средств, способных восстановить чувствительность опухолей к противоопухолевым препаратам.

Ключевые слова: цитомегаловирус, онкомодуляция, апоптоз, аутофагия, противоопухолевая терапия, резистентность к противоопухолевой терапии

DOI: 10.31857/S0026898422050135

ВВЕДЕНИЕ

Цитомегаловирус (ЦМВ) человека, как и другие представители семейства *Herpesviridae*, переходит после первичной инфекции в латентное состояние и пожизненно сохраняется в организме ~90% взрослого населения. Рак развивается лишь у небольшой части носителей такой инфекции, что затрудняет эпидемиологическую оценку роли вируса в развитии онкозаболевания. Однако за последние 20 лет выявлена высокая частота присутствия ДНК и белков ЦМВ в таких опухолях, как злокачественная глиома, рак предстательной и молочной железы, колоректальный рак и другие [1–7]. Так, например, неструктурные белки IE1/IE2 ЦМВ и структурный белок рр65 обнаружены приблизительно в 75% образцов рака молочной железы и/или метастазов в лимфатические узлы [8]. В связи с расхождениями представлений о присутствии ЦМВ в глиобластомах, недавно были проанализированы результаты 645

статей, в которых изучены 9444 клинических образца [9]. Сообщается, что иммуногистохимические методы обеспечивают надежное обнаружение белков ЦМВ в опухолях (84.2%), тогда как вирусные нуклеиновые кислоты методами ПЦР часто не выявлялись.

Наиболее важно понять роль цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в онкозаболеваниях. Является ли вирус только “пассажиrom” в опухолевых клетках или играет определенную роль и, если да, то какую? Рассмотрены механизмы, с помощью которых вирусы приводят к развитию опухоли, такие как экспрессия онкогенов, мутации, эпигенетические процессы, хроническое воспаление, нарушение метаболизма зараженной клетки [10]. ЦМВ производит более 200 белков, и только малое их количество необходимо для репликации вируса. Большинство вирусных белков вовлечено в изменение поведения клетки [11]. В многочисленных вирусологических исследованиях показа-

но, что продукты генов ЦМВ, особенно экспрессируемые в начале его жизненного цикла, могут регулировать процессы, связанные с ключевыми признаками рака [12]. Если роль ЦМВ как онкогенного фактора, способствующего злокачественной трансформации, только начинает проявляться [10, 13, 14], то его онкомодулирующие свойства, т.е. способность усиливать опухолевую прогрессию, уже признаются многими исследователями [15–17].

Ключевые признаки рака, проявляемые на разных стадиях развития опухоли, сформулированы в обзорах Hanahan и Weinberg [18, 19]: поддержание пролиферативного потенциала клеток и отсутствие контактного торможения их роста, спонтанное деление, активация ангиогенеза и метастазирования, резистентность или ингибирование иммунной системы организма. В последнее время воспалительный процесс в тканях, создающих микроокружение опухоли, стали рассматривать как еще один ключевой элемент прогрессии опухоли и метастазирования [20]. В основе этих изменений, кроме генетических мутаций, могут лежать регрессия — утрата клетками специализированной функции, эпигенетические изменения, влияющие на экспрессию генов, участие микробиоты и нейрональной сигнализации [21, 22].

Мутации, возникающие в результате определенных процессов повреждения и восстановления ДНК, длительное время считались одной из основных причин рака, так как они могут запускать активацию клеточных онкогенов, приводя, в конце концов, к злокачественной трансформации клетки. Однако в настоящий момент эта концепция существенно видоизменяется. Основная идея нового взгляда заключается в том, что рак — это не только генетическое, но и метаболическое заболевание. В активно обсуждаемых работах Seyfried и соавт. [23, 24] показано, что в начале клеточной трансформации происходит радикальное изменение метаболизма, благоприятствующее повышенному энергетическому снабжению и изменению способа генерации энергии, а также переключению метаболизма на биосинтез макромолекул, необходимых для роста и деления клеток. Otto Warburg в 20-х годах прошлого столетия выдвинул гипотезу, согласно которой причиной большинства видов рака является митохондриальная дисфункция, и в ходе злокачественной трансформации клетки переключаются с окислительного фосфорилирования на аэробный гликолиз. В настоящее время эта концепция развивается [25–27]. Показано, что ЦМВ репрограммирует инфицированные клетки в направлении Варбург-подобного метаболизма [28–30]. Однако стоит отметить, что эффект Варбурга в настоящее время рассматривается не как нарушение дыхатель-

ной активности митохондрий, а как разобщение этой активности и гликолиза [31].

В большинстве опухолей наблюдается массивное мутирование многих генов, а не активация отдельных критических онкогенов. Случайные мутации, вызванные активными формами кислорода (АФК) и азотными радикалами, должны активировать не только гены, благоприятствующие, но и препятствующие росту опухоли. Конверсия предраковой клетки в раковую должна вовлекать целую серию точно направленных этапов [32], чтобы включить механизмы выживания и подавить механизмы клеточной гибели. Вероятность того, что это может быть достигнуто случайными мутациями, представляется нелогичной. В то же время вирусы запрограммированы на проведение подобных процессов в инфицированных клетках, чтобы обеспечить не только репликацию, но и продолжительное выживание вируса в латентном состоянии [10]. Латентный вирус неактивен только в отношении воспроизведения вирусных частиц, но не продукции онкомодулирующих белков. Кроме того, в опухолях обнаруживаются преимущественно мутантные штаммы ЦМВ, которые не могут эффективно реплицироваться в трансформированных клетках. Это может объяснить, почему вирусная ДНК не всегда выявляется с помощью ПЦР. Однако вирусные белки могут участвовать в онкомодулирующих и онкогенных процессах.

В настоящее время признается, что поведение опухоли во многом зависит от стволовых опухолевых клеток и микроокружения опухоли [33, 34]. Показано, что стволовые клетки особенно чувствительны к ЦМВ, они служат резервуаром для персистенции и реактивации вируса. Экспрессия вирусных генов в стволовых клетках увеличивает вероятность возникновения мутаций [35], активрует фактически все существенные для онкогенеза сигнальные пути и вызывает критические метаболические изменения [36, 37], превращая стволовые клетки в опухоль-иницирующие [38]. Несмотря на то, что только небольшое число клеток в опухоли действительно инфицированы вирусом, освобождение вирусных белков в стволовых и стромальных клетках микроокружения изменяет поведение и агрессивность опухоли, объясняет, почему инфицирование всех клеток опухоли не является необходимым для онкомодуляции. В настоящее время считается, что важную роль в межклеточной коммуникации играют экзосомы. Одним из механизмов системного воздействия ЦМВ на неинфицированные клетки может быть секреция вирусных белков и генетического материала инфицированными клетками в составе экзосом [39].

Таким образом, онкомодуляция клеток вытекает из способности ЦМВ нарушать разнообраз-

ные пути трансдукции сигнала, что ведет к ускорению клеточной пролиферации, блокированию гибели клеток, ангиогенезу, повышению клеточной подвижности и адгезивности, а также к созданию провоспалительного микроокружения. Сочетание этих свойств приводит к увеличению злокачественности опухоли. Связывание ЦМВ с клеточными рецепторами инициирует первую волну модуляции сигнальной трансдукции, затем следуют эффекты, вызываемые компонентами вириона, и, наконец, эффекты продуктов вирусных генов [14].

Выживание инфицированных клеток и преодоление программ гибели зараженных клеток под действием противоопухолевых средств — одна из важнейших проблем, не решенных в настоящее время. Эти проблемы будут рассмотрены нами на примере наиболее изученной программы гибели клеток — апоптоза. Ингибирующее воздействие ЦМВ на апоптоз опухолевых клеток не только способствует дальнейшей прогрессии опухоли, но и снижает чувствительность к противоопухолевой терапии. Устойчивость к апоптотическим стимулам способствует неконтролируемому выживанию и экспансии опухолевых клеток, накоплению мутаций и дальнейшему озлокачествлению. Потеря чувствительности к противоопухолевой терапии и иммуноопосредованной деструкции опухолевых клеток считается основной причиной неблагоприятного исхода у онкобольных.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУС ПОДАВЛЯЕТ АПОПТОЗ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

Выделяют внешний и внутренний пути активации апоптоза. Внешний путь осуществляется через взаимодействие внешних сигнальных молекул с клеточными рецепторами, которое либо запускает, либо блокирует апоптоз. Внутренний апоптотический путь опосредуется внутриклеточными сигналами стресса, в том числе обусловленными противоопухолевой терапией. Конечным этапом обоих путей является активация специфических эффекторных протеаз — каспаз 3, 6 и 7. Именно они узнают критические клеточные субстраты, разрушение которых приводит к морфологическим и функциональным изменениям, ассоциированным с апоптозом. Фактически каждый из этих механизмов ЦМВ может использовать не только для супрессии апоптоза, но и для ингибирования других механизмов гибели клеток. ЦМВ применяет стратегию мимикрии — кодирует “фальш-лиганды” и “фальш-рецепторы” для препятствия иммунным механизмам [40], способен активировать ингибиторы каспаз, разнонаправленно влиять на активность клеточных белков семейства BCL-2, синтезировать собственные гомологи этих белков, влиять на репертуар клеточных микроРНК и синтезировать собственные микроРНК,

которые контролируют защитный механизм клетки [17, 41, 42].

Вирусный белок vICA (viral inhibitor of caspase activation), кодируемый геном *UL36* ЦМВ, защищает клетки от апоптоза, запускаемого рядом рецепторов смерти, включая TNFR1, FAS/CD95 или рецептор Trail. vICA прямо взаимодействует с каспазным продоменом, ингибируя активацию каспазы 8, промежуточной в каскаде активации эффекторных протеаз 3, 6 и 7 [43]. Таким образом, vICA функционально сходен с клеточными ингибиторами протеаз, несмотря на отсутствие гомологичных последовательностей и структурного сходства между ними. При этом в инфицированных клетках также происходит активация клеточного ингибитора каспазы 8 (FLIP), в которой участвует сверххраненный белок IE2 ЦМВ [44].

Для предотвращения ответа клетки на проапоптотические сигналы ЦМВ использует разнообразные стратегии, меняющиеся по ходу инфекции. Кроме прямого воздействия на каспазу, связывание лигандов с соответствующими рецепторами может опосредованно влиять на апоптоз. Так, взаимодействие TNF α с TNFR1 активирует пути сигнальной трансдукции, которые, в конце концов, приводят к индукции двух основных регуляторов клеточной пролиферации, апоптоза и дифференцировки — ядерного фактора каппа-B (NF- κ B) и киназы c-JUN. Показано, что ЦМВ индуцирует экспрессию TNF α , одновременно вызывая изменение локализации его рецепторов (TNFR1), что позволяет дифференцированно влиять на неинфицированные окружающие клетки и при этом защищать инфицированную клетку от апоптоза [45]. Регуляцию лигандов, направленную на повышение активности, можно рассматривать как тактику, которая позволяет вирусу избегать апоптоза, индуцированного инфильтрирующими иммунными клетками с соответствующими поверхностными рецепторами. При этом нарушение экспонирования рецепторов на клеточной мембране инфицированных клеток ведет к исключению индуцированной TNF α активности Jun-киназы.

Другой механизм влияния ЦМВ на сигнально-рецепторный путь активации апоптоза может быть связан с вирусным белком, кодируемым геном *UL-144*. Продукт этого гена является ортологом и конкурентом клеточного рецептора TNFR. В отличие от TNFR, который связывается с разнообразными лигандами (LIGHT, LT α , VTLA, CD160 и gD ЦМВ) и может как активировать, так и ингибировать иммунный ответ, pUL144 связывает только VTLA, ингибируя активацию B- и T-клеток [46]. Показано также, что pUL144 действует как потенциальный активатор индуцированной NF- κ B транскрипции хемокина CCL22, который соединяется с рецептором супрессорных T-клеток и блокирует иммунный ответ [47].

ЦМВ отличается длительным периодом репродукции и широким клеточным тропизмом, поэтому он обладает множественными механизмами регуляции противовирусного ответа, ингибирующими апоптоз инфицированных клеток разного типа [48] и помогающими им избежать воздействия со стороны иммунной системы [49]. Продукты ряда вирусных генов ингибируют путь представления антигенов, блокируя апоптоз, запускаемый цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTL) и естественными киллерными клетками (NK-клетками). Так, ген *US3*, локализованный в уникальном коротком районе вирусного генома, кодирует белок, который связывает и задерживает в эндоплазматическом ретикулуме молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса. Продукты генов *US2* и *US11* ЦМВ вызывают транслокацию этих молекул в цитозоль, где происходит их деградация. Вирусный белок *US6* блокирует транспорт антигенных пептидов в эндоплазматический ретикулум [50]. ЦМВ может быть задействован также и в нарушении представления антигенов, осуществляемого с помощью молекул МНС II класса [51, 50]. Гликопротеины, кодируемые генами *UL16*, *UL18* и *UL40* из уникального длинного района вирусного генома, помогают инфицированным клеткам избежать узнавания NK-клетками, осуществляющими неспецифические защитные функции на начальных этапах инфекции [52–54]. В инфицированных клетках опухоли ЦМВ стимулирует цитокины IL-10 и TGF- β [55] и даже создает свой собственный функциональный аналог IL-10. Ген *UL111A* ЦМВ кодирует ортолог IL-10 человека – *cmvIL-10*, который связывается с клеточным рецептором IL-10, активирует фактор транскрипции STAT3 и обладает высоким иммуносупрессирующим действием, в частности, путем подавления экспрессии белков МНС I и II. Латентно-ассоциированная изоформа *LAcmvIL-10* ингибирует клеточную микроРНК miR-92a, что ведет к активации хемокина CCL8 и, в конечном счете, к ингибированию CD4⁺ Т-клеток [56].

Таким образом, антиапоптотические механизмы ЦМВ, в которых участвует лиганд-рецепторный путь сигнальной трансдукции, могут быть частью стратегии, позволяющей вирусу уходить от иммунной “зачистки”.

Индукция апоптоза в ответ на разнообразные цитотоксические воздействия происходит обычно через внутренний сигнальный путь, связанный с нарушением проницаемости митохондриальной мембраны и высвобождением цитохрома С и других проапоптотических факторов из межмембранного пространства митохондрий в цитоплазму. В цитоплазме цитохром С совместно с АРАF1 и прокаспазой 9 образует апоптосому. В результате этого каскада реакций происходит активация каспазы 3 [57]. Другой выделяемый ми-

тохондриями проапоптотический фактор, белок АIF (apoptosis inducing factor), является основным эффектором собственного пути апоптоза, он индуцирует апоптотические реакции независимо от каспаз, из-за чего этот путь апоптоза называют также каспазанезависимым [58].

Центральную роль в контроле митохондриального пути апоптоза играют белки семейства BCL-2. Показано, что антиапоптотические члены этого семейства (BCL-2, BCL-X_L, BCL-W, MCL-1 и A1) стабилизируют митохондриальную мембрану и, следовательно, препятствуют высвобождению цитохрома С, тогда как проапоптотические (BAX, BAD, BAK, BIK, PUMA, NOXA и BID) дестабилизируют мембрану и способствуют освобождению цитохрома С. Опухолевый супрессор, белок p53, в свою очередь, участвует в регуляции активности BAX и других ключевых белков, вовлеченных в апоптоз, на уровне транскрипции и прямого взаимодействия в цитоплазме [59, 60]). Точный механизм участия белков семейства BCL-2 в этом процессе до конца не определен, хотя ряд экспериментальных фактов указывает на прямое влияние некоторых белков на изменение проницаемости митохондриальной мембраны через образование мегапор и их ингибирования другими белками семейства [61]. Показано также, что BCL-X_L может прямо связывать АРАF1 и блокировать его способность активировать прокаспазу 9 [57]. С другой стороны, с BCL-X_L может взаимодействовать и цитозольный цитохром С, нарушая функциональность апоптосомы [62]. Каким бы ни был механизм, сдвиг баланса в сторону антиапоптотических белков ведет к повышенной устойчивости клеток к апоптозу, индуцируемому цитотоксическими агентами или различными физиологическими стимулами, такими как стресс эндоплазматического ретикулума, нарушение гомеостаза ионов кальция в клетке, повреждение ДНК, лизосомный или окислительный стрессы [63]. Следует отметить, что хотя в большинстве типов клеток внешний сигнальный путь апоптоза не опосредуется непосредственно митохондриями, он может также регулироваться с участием митохондрий через петлю обратной связи, в частности, посредством активации проапоптотического белка Bid инициаторной каспазой 8 [64].

Митохондриальный путь апоптоза, инициируемый разнообразными стимулами, не только опосредуется про- и антиапоптотическими белками семейства BCL-2, но и модулируется сигнальным путем PI3K/АКТ/mTOR. Сверхэкспрессия или активация протеинкиназы В (она же АКТ) наблюдается во многих злокачественных опухолях, где она служит основным медиатором клеточного выживания [65]. ЦМВ может влиять на внутренний путь активации апоптоза, воздействуя на эту киназу. Показано, что белки IE1 и

IE2 ЦМВ прямо активируют фосфатидилинозит-3-киназу (PI-3K) – первый компонент в цепи активации АКТ [66, 67]. Активация АКТ приводит к фосфорилированию и последующей репрессии таких белков, как BAD, каспаза 9 и факторы транскрипции, мишенями которых служат проапоптотические белки [68, 69]. В то же время АКТ может контролировать выживание клеток через фосфорилирование IκB (ингибитор NF-κB), что приводит к транслокации NF-κB в ядро и активации промоторов антиапоптотических генов [70]. Так, отмечено увеличение экспрессии *BCL-X_L* в инфицированных ЦМВ эндотелиальных клетках, а также экспрессии *BCL-2* в инфицированных клетках рака прямой кишки [68]. В клетках нейробластомы, персистентно инфицированных ЦМВ, активность *BCL-2* выше, а чувствительность к цитотоксическим препаратам этопозиду и цисплатину ниже, чем в неинфицированных клетках [71]. Конститутивно активная киназа АКТ спасает клетку от PTEN-опосредованного апоптоза [72]. Сверххраный белок IE1 ЦМВ, активируя NF-κB и АКТ, усиливает экспрессию еще одного регуляторного гена, *A20*, продукт которого защищает клетки от апоптоза, индуцированного разнообразными стимулами в клеточно-специфической манере [73].

Проникновение вируса в клетку происходит путем связывания вирусных гликопротеинов с интегринами и рецепторами эпидермального (EGFR) и тромбоцитарного (PDGFR) факторов роста [74, 75]. Повышенную экспрессию EGFR наблюдали в целом ряде злокачественных новообразований [76]. Показано, что белки ЦМВ pUL135 и pUL138 участвуют в тонкой настройке уровней этого рецептора на поверхности инфицированной клетки [77]. UL138-опосредованная стимуляция экспрессии EGFR в латентно инфицированных клетках предполагает, что вирусная регуляция этого рецептора вносит вклад в онкомодулирующие свойства ЦМВ [78]. PDGFR слабо экспрессируется в нормальных тканях, но сверхэкспрессируется во многих опухолях. Связывание вируса с рецепторами приводит к их фосфорилированию, что активирует путь PI-3K и индуцирует активируемую митогеном протеинкиназу (MAPK). Показано также, что вирусный гликопротеин B (gB), действуя в тандеме с gH, вызывает атипичную активацию АКТ, а, в итоге, подавляет апоптоз. В частности, активация АКТ, индуцированная гликопротеином gB ЦМВ, способствует выживанию моноцитов [79, 80]. Таким образом, ингибирование апоптоза начинается с момента самого первого взаимодействия вируса с клеткой.

ЦМВ может противодействовать апоптозу, активируя сигнальный путь RAS/RAF/MEK/ERK – наиболее хорошо изученный каскад митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), имеющий решающее значение для пролиферации, диффе-

ренцировки и выживания клеток [81, 82]. ЦМВ может влиять на этот путь, кодируя микроРНК miR-US5-2, которая подавляет EGF-опосредованные пути, включающие MEK/ERK и PI-3K. Оба эти пути (PI-3K и MEK/ERK) важны для выживания клеток и пролиферации. Показано, что miR-US5-2 способна регулировать экспрессию *UL138* во время инфекции, ослабляя передачу сигналов EGFR [83]. miR-US5-2 блокирует пролиферацию различных типов клеток с использованием множества механизмов. Согласно [83], микроРНК, кодируемые ЦМВ, играют важную роль, в модуляции клеточных сигнальных путей не только с целью изменения клеточной среды, но и для контроля экспрессии вирусных белков.

ЦМВ может влиять на внутренний сигнальный путь индукции апоптоза через белок vMIA (viral mitochondrial inhibitor of apoptosis), кодируемый геном *UL37x1*. Этот трансмембранный белок локализуется в митохондриях и ингибирует активацию митохондриальных мегапор, как и антиапоптотические члены семейства BCL-2. Клетки HeLa, экспрессирующие vMIA, устойчивы к апоптозу, индуцируемому доксорубицином. Белок vMIA, вопреки его структурному сходству с BCL-X_L, а также сходному влиянию на апоптоз, не гомологичен BCL-X_L. Однако подобно BCL-X_L vMIA связывается и секвестрирует проапоптотический белок BAX на внешней митохондриальной мембране [84], он является ингибитором апоптоза широкого спектра действия и супрессирует не только внутренний путь активации апоптоза, но и путь, индуцируемый доменами смерти. Кроме того, продукт вирусной открытой рамки считывания m41.1 представляет собой ингибитор ВАК-олигомеризации (vIBO), который совместно с vMIA полностью подавляет митохондриальный апоптоз [85] как зависимый, так и независимый от активации каспаз.

Уникален механизм, связанный с нетранслируемой РНК β2.7 ЦМВ, которая взаимодействует с внутренней митохондриальной мембраной и защищает клетку от апоптоза [86]. Интересно, что ЦМВ также индуцирует повышение уровня РНК HSA11, которая экспрессируется на высоком уровне в некоторых видах рака и опухолевых клеточных линиях. Показано, что в этой индукции участвуют одновременно два сверххраных вирусных белка, IE1 и IE2 [87]. Индукция HSA11, наблюдаемая как в инфицированных, так и в раковых клетках, предполагает зависимость обоих процессов от активируемых HSA11 регуляторных механизмов. Это, в свою очередь, позволяет рассматривать высокий уровень транскрипции этого сателлита в качестве онкомодулирующего вирусного фактора. Показано также, что РНК HSA11 может влиять на врожденный иммунитет, индуцируя IL-6 и TNFα [88].

Регуляция клеточных процессов с помощью микроРНК, имеет некоторые преимущества перед регуляцией с участием вирусных белков. В отличие от вирусных белков, микроРНК не иммуногенны, занимают меньше места в геноме и могут начать быстро действовать в клетках различного типа. Эти РНК помогают вирусу выживать, регулируя клеточные гены иммунной защиты, блокируя апоптоз и даже вступая в кооперацию с вирусными и клеточными белками, участвующими в тех же самых процессах [89]. МикроРНК ЦМВ обнаружена в астроцитарных опухолях [90] и глиобластомах [91], а также во внеклеточных везикулах сыворотки крови инфицированных детей [92]. Показано, что цитомегаловирусная miR UL-112 снижает экспрессию белка MСВ, лиганда рецепторов НК-клеток, что позволяет инфицированной клетке избежать апоптоза, индуцированного НК-клетками [93]. Функция этой микроРНК оценена экспериментально. Функции других микроРНК ЦМВ, способствующих выживанию инфицированных клеток, изучены с помощью биоинформатического поиска микроРНК генов, вовлеченных в апоптоз, и сравнения с гомологичными клеточными микроРНК, функции которых известны [94]. Поскольку для проявления онкогенных и онкомодулирующих свойств важна латентная или низкоуровневая инфекция, из всего репертуара вирусных микроРНК наибольший интерес представляют те, которые участвуют в установлении и поддержании генома ЦМВ в латентном состоянии. Впрочем, транскрипционное профилирование показало широкую, хотя и очень слабую экспрессию латентного генома [95]. Предполагается, что ключевыми регуляторами экспрессии белка во время латентного периода могут быть микроРНК ЦМВ [95].

Из 26 известных микроРНК ЦМВ только miR-UL70-3p и miR-UL148D эффективно связываются с 3'-UTR мРНК таких генов, как *MOAP1*, *PHAP* и *ERN1*. Все эти три гена играют роль в апоптозе. *MOAP1* (modulator of apoptosis1) участвует в митохондриальном и рецепторном апоптозе, поддерживая активацию *BAX* [96, 97] и передачу апоптотических сигналов, индуцируемых *TNF α* и *TRAIL* [98]. *PHAP1* контролирует формирование апоптосомы *CytC* + *Casp9* + *Araf-1* [99]. *ERN1* (endoplasmic reticulum-to-nucleus signaling 1) помогает индукции апоптоза через стресс эндоплазматического ретикулума [100]. Таким образом, вирусные микроРНК участвуют в основном в регуляции внутреннего пути активации апоптоза.

Многие проапоптотические белки семейства *BCL-2* контролируются транскрипционными факторами семейства *p53*, активация которых происходит под воздействием традиционных противоопухолевых препаратов. Белок *p53* вызывает задержку клеточного цикла, он может вызывать апоптоз при накоплении повреждений ДНК. Ответ зависит от

типа клеток. Продукт гена *ATM* (ataxia telangiectasia) принимает участие в процессе, который связывает обнаружение повреждений ДНК с повышенной регуляцией *p53*. Тетрамер *p53* функционирует как транскрипционный фактор, который связывается с консенсусными последовательностями в 5'-UTR генов-мишеней, к которым относятся уже упомянутые гены *BAX*, *PUMA*, *NOXA*. Повышение уровня *p53* ведет к увеличению экспрессии этих генов и, следовательно, к апоптозу. Однако эти белки не единственные эффекторы *p53*-опосредованного апоптоза.

Активация *p53* в клетках немелкоклеточного рака легких противоопухолевыми препаратами ингибирует передачу сигналов через рецептор эпидермального фактора роста (*EGFR*) и стимулирует образование АФК. АФК вызывают высвобождение цитохрома *C* из митохондрий, возможно, нарушая ионный транспорт в эти органеллы, что предполагает существование добавочного механизма *p53*-зависимой индукции апоптоза [101].

Показано, что белок *IE2* ЦМВ связывается с *p53* и подавляет его трансактиваторную функцию, важную для индукции апоптоза [70]. Экспрессия только одного сверххранного гена ЦМВ *IE1* в культурах клеток глиобластомы активировала сигнальный путь *PI-3K/AKT* и одновременно снижала уровни основных белков-супрессоров, принадлежащих к семействам *Rb* и *p53* [12, 102]. Однако есть основания считать, что для индукции апоптоза *p53* нуждается в других членах семейства, таких как *p63* и *p73* [103, 104].

ЦИТОМЕГАЛОВИРУС МОЖЕТ СНИЖАТЬ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ХИМИОТЕРАПИИ, СДВИГАЯ БАЛАНС ИЗОФОРМ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА *p73*

Ген *p73* кодирует родственный *p53* белок. За последние годы показано, что именно *p73* является основной детерминантой чувствительности к химиотерапии, а мутантный белок *p53* делает клетки устойчивыми к противоопухолевым препаратам, образуя ингибиторные комплексы с *p73* [105, 106].

Белки семейства *p53* имеют общую структурную организацию, что позволяет им активировать одни и те же гены-мишени в опытах *in vitro*, такие как *BAX*, *PUMA*, *NOXA*, *BAD*, *BIK* и ген мембранного белка митохондрий *p53AIP1* [107]. В клетке каждый из этих белков выполняет, безусловно, свою специфическую функцию. Несмотря на структурное сходство белков этого семейства и их генов, функционально эти белки существенно различаются. Так, мутации в гене *p73* чрезвычайно редко встречаются в опухолях человека (0.5%), тогда как ген *p53* мутирован более чем в 50% опухолей. Более того, сверхэкспрессия

белка p73, наблюдаемая во многих опухолях, плохо согласуется с его ролью в качестве опухолевого супрессора.

Объяснение этого феномена лежит в структурной организации гена *p73*, обеспечивающей экспрессию как опухолесупрессорных, так и онкогенных изоформ его белка-продукта. В результате альтернативного сплайсинга 5'- и 3'-концов мРНК и использования альтернативных промоторов образуется несколько различных белковых продуктов. Укороченные с N-конца изоформы (DNp73) не имеют функционального транскрипционного домена (ТА) и подавляют транскрипционную активность как белка p73 с полным транскрипционным доменом, так и его гомолога p53, образуя с ними гетеротетрамеры. Кроме того, изоформа, транскрибируемая со второго (внутреннего) промотора, имеет собственную, хотя и слабую, транскрипционную активность в отношении генов, продукты которых обладают антиапоптотическим потенциалом – каспаза 2S, белок теплового шока HSP70 и др. [108, 109]. Показано также, что DNp73 локализуется непосредственно на сайте повреждения ДНК, взаимодействует с сенсорным белком 53BP1 и ингибирует активацию АТМ и последующее фосфорилирование p53, влияя на p53-зависимый апоптоз [110]. Таким образом, одни изоформы белка p73 обладают свойствами опухолевого супрессора, другие – свойствами онкогенного белка, и судьба клетки зависит от баланса этих изоформ [111–113].

В некоторых случаях ЦМВИ может изменять равновесие между супрессорными и онкогенными изоформами p73 – преобладание укороченных изоформ способствует устойчивости к противоопухолевым препаратам [113–115]. Показано также, что при ЦМВИ активируются молекулярные пути, включающие экспрессию транскрипционного фактора E2F1 [115], который может как активировать, так и ингибировать p73 [116]. Укороченные изоформы p73 противодействуют TAp73-зависимой транскрипции miR-205, контролирующей накопление E2F1 и действующей как негативный регулятор антиапоптотического белка BCL2 и АТР-связывающих кассетных транспортеров ABCA-2 и -5, ответственных за выведение из клетки цитотоксических противоопухолевых препаратов [117, 118]. Таким образом, резистентность инфицированных ЦМВ клеток, ассоциированная с высокими уровнями DNp73 и E2F1, может опосредоваться удалением ингибирующего воздействия miR205.

Белок DNp73, снижая экспрессию miR205, приводит к накоплению E2F1, который добавляет устойчивости к индуцированному апоптозу путем прямого взаимодействия с TAp73 и ингибирования его транскрипционной активности в отношении промоторов MDM2 и BAX. Показано,

что большие количества E2F1 индуцируют даже деградацию TAp73 [116]. Другой механизм, определяющий устойчивость инфицированных ЦМВ клеток к цитотоксическим препаратам, связан со способностью укороченных с N-конца вариантов p73 усиливать экспрессию еще одного трансмембранного белка – ABCB1/MDR1 (multidrug resistance), что достигается блокированием ингибирующего действия белка p53 на промотор гена *MDR1* [119].

Показано, что транскрипционная активность p73 сенсбилизирует клетки к апоптозу через рецепторы смерти в каспазозависимой манере. Активация p73 в результате либо обработки цисплатином, либо эктопической сверхэкспрессии индуцировала как транскрипцию, так и экспрессию FAS на клеточной мембране. Инфицирование ЦМВ ингибировало p73-зависимую сенсбилизацию к апоптозу. Механизм этого ингибирования связан с повышением экспрессии изоформы белка DNp73, укороченной с N-конца [120]. Поскольку FAS-зависимый апоптоз может участвовать в механизме удаления опухолевых клеток цитотоксическими лимфоцитами *in vivo*, вклад ЦМВИ в прогрессирование опухоли может быть существенным.

В норме при клеточном стрессе увеличивается количество TAp73 и его активность, что приводит, в конечном счете, к активации процессов, подавляющих рост опухоли, например, к задержке роста, индукции апоптоза, поддержанию генной целостности и предотвращению независимого от прикрепления роста клеток [111, 112, 121]. TAp73 действует не только в качестве транскрипционного фактора, он, как и p53, может влиять на апоптоз, прямо взаимодействуя с митохондриями [122]. Укороченные изоформы, транскрибируемые со второго внутреннего промотора, не только контролируют активность p73 и p53, но и сами находятся под их контролем. Промотор содержит очень эффективный элемент, связывающий p53/p73, который может усиливать транскрипцию с этого промотора, при этом создается петля обратной связи. Зависимая от p53/p73 активация внутреннего промотора противоречила бы проапоптотической роли этих белков в ответе на повреждение ДНК, если бы одновременно не индуцировалась быстрая и селективная деградация этой укороченной изоформы [123]. В связи с этим актуальным остается определение индуцируемых вирусом ключевых факторов, которые влияют на баланс супрессорных и онкогенных изоформ белка p73 и их связь с внутриклеточными молекулярными путями, участвующими в ответе опухолевых клеток на терапию.

Интересно, что наблюдаемый сдвиг баланса изоформ ТА/DN в инфицированных ЦМВ опухолевых культурах не связан с изменением уров-

ней мРНК этих изоформ. Вероятно, это обусловлено с тем, что транскрипция обеих изоформ в опухолевых клетках значительно выше, чем в нормальных тканях [113]. Возможно, транскрипция DN-изоформы максимальна, что согласуется с гипометилированием внутреннего промотора в клетках рака легкого [124] и нейробластомы [125]. На клетках рака молочной железы показано, что состояние метилирования промоторов перенаправляет транскрипционный фактор NRF2, который регулирует экспрессию гена, с первого промотора на второй [126]. Поэтому влияние вируса на преобладание DN-изоформы в опухолевых клетках осуществляется, скорее всего, на белковом уровне.

Селективная деградация укороченной изоформы при генотоксическом стрессе может осуществляться через разные механизмы. Одним из ключевых регуляторов этого процесса может быть домен “безымянного пальца” убиквитинлигазы PIR2 – транскрипционной мишени белка TAp73 [127, 128]. Эта лигаза связывается с обеими изоформами p73, селективно стабилизирует TAp73 и деградирует DNp73, меняя соотношение этих изоформ. На баланс изоформ p73 могут влиять две другие убиквитинлигазы HECT-типа: WWP2 и WWP1. WWP2 убиквитинирует TAp73-изоформу и направляет ее на деградацию в протеасому. С другой стороны, она может образовывать гетеродимер с убиквитинлигазой WWP1, что приводит к деградации изоформы DNp73. При генотоксическом стрессе фосфатаза PPM1G действует как молекулярный переключатель, вызывая изменение баланса между мономерным и гетеродимерным состоянием этих лигаз и, в конечном счете, изменение баланса изоформ p73 [129]. Использует ли ЦМВ эти пути для повышения выживаемости инфицированных клеток, неизвестно.

Однако селективная деградация DNp73 может происходить и по убиквитиннезависимому механизму, который регулируется системой метаболизма полиаминов. В его активации независимо участвуют три транскрипционных фактора – c-JUN, JUNB и FOSB из семейства активаторного белка AP-1, функционирующие при генотоксическом стрессе. Ингибируя транскрипцию гена ацетилполиаминоксидазы (АРАО), фермента катаболизма цикла полиаминов, эти факторы изменяют баланс индивидуальных полиаминов, что, в конечном счете, приводит к образованию функционально активного ингибитора биосинтеза соединений этого класса – антизима Az1. Этот небольшой ингибиторный белок связывается с DNp73 и направляет его на деградацию в протеасому [130]. Оказалось, что ЦМВ использует этот путь для формирования резистентности к доксорубину, повышая транскрипцию гена еще одного фермента катаболизма – спермидин/спермин-N¹-ацилтрансферазы (SSAT). Показано также, что

непосредственное ингибирование полиаминоксидаз их специфическим ингибитором MDL725.27 усиливает чувствительность инфицированных вирусом клеток моноцитарного лейкоза к апоптозу, индуцированному доксорубицином. При этом отношение TAp73/DNp73 сдвигается в сторону полноразмерной изоформы, а воздействие ЦМВ на SSAT оказывается недостаточным для защиты укороченной изоформы от деградации [113.]

ЦИТОМЕГАЛОВИРУС УЧАСТВУЕТ В РЕГУЛЯЦИИ АУТОФАГИИ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

Вопросы о влиянии ЦМВ на аутофагию в зараженных клетках и о возможном участии ЦМВ в устойчивости опухолевых клеток к гибели путем аутофагии пока недостаточно изучены. Термин аутофагия впервые был введен в 1963 году. За открытие аутофагии и ее механизмов присуждены две Нобелевские премии. В 1974 г. Кристиану де Дюв (de Duve C.R.), Джорджу Паладе (Palade G.E.) и Альберу Клод (Claude A.) и в 2016 г. – Есинори Осуми (Ohsumi Y.). Аутофагия, направленная на устранение или переработку органелл или внутриклеточных компонентов с нарушенной структурой или функцией, активируется в критические моменты жизни клеток – при неблагоприятных изменениях внешней или внутренней среды, а также при проникновении патогенов. Спорным представляется мнение некоторых исследователей о том, что аутофагию следует рассматривать только как защитную реакцию. Однако имеющиеся данные указывают на необходимость гибели клеток путем аутофагии в процессе индивидуального роста и развития [131]. Более того, аутофагию рассматривают как один из механизмов запрограммированной гибели клеток наряду с апоптозом и другими программами гибели клеток [132, 133]. Сигнальные пути, участвующие в регуляции апоптоза и аутофагии, во многом перекрываются, приводя как к их конкуренции, так и к однонаправленному взаимодействию, хотя соотношение аутофагии и апоптоза пока до конца не изучено [134]. Сравнивая эти два явления, апоптоз можно охарактеризовать как “самоубийство” клетки, тогда как аутофагию – как “самопоедание” [135]. Под аутофагией в дальнейшем будем подразумевать макрофагию – один из типов аутофагии, который встречается чаще других типов, характеризуется формированием аутофагосом, регулируется широким спектром специальных белков (АТГ) и сигнальных путей, участвует в развитии, дифференцировке, старении и гибели клеток [136].

Процесс аутофагии включает несколько последовательных этапов, в результате которых образуются двухмембранные везикулы – аутофагосомы, затем – после слияния с лизосомами – аутолизосомы, в которых происходит деградация

их содержимого. К настоящему времени идентифицировано более 40 генов, связанных с аутофагией (*ATG*), 16–18 из которых относятся к основному механизму, поскольку они высококонсервативны у эукариот [137]. На начальном этапе — индукции — требуется экспрессия киназы ULK1 (*Unc-51-like kinase 1*) [138] и активация AMPK (*AMP activated protein kinase*) — регулирующей энергетический баланс как на клеточном уровне, так и на уровне всего организма, чтобы поддерживать энергетический гомеостаз [139]. ULK1 фосфорилирует многие мишени, которые важны для инициации аутофагии, в том числе белок *Beclin1*, кодируемый геном *BECN1*. *Beclin1* играет важную роль в регуляции образования мембраны аутофагосом, в созревании аутофагосом и в транспорте материала [140]. Несколько позже активируется цикл LC3 (*microtubule-associated protein light chain 3*) с образованием двух форм: LC3-I (цитозольной) и LC3-II (связанной с мембраной). Выявление и анализ LC3-II широко применяются для тестирования активности аутофагии, так как количество LC3-II прямо коррелирует с числом аутофагосом и служит индикатором степени образования зрелых аутофагосом [141].

В ходе эволюции вирусы, использующие аутофагию в своих интересах, нашли способы как ее активации, так и ингибирования [142, 143]. Описывая способность аутофагии воздействовать на вирусные компоненты и вызывать избирательную деградацию вирусных частиц, ввели термин вирофагия и заметили, что вирофагия может играть важную роль в репликации вирусов (коронавирусов, полиовируса, вируса гепатита С, вируса денге и ряда других вирусов) [144]. С другой стороны, предполагается, что индукция вирофагии может противодействовать инфекции на разных уровнях и может быть одним из полезных подходов в борьбе с вирусами, в том числе с новым коронавирусом SARS-CoV-2 [145]. Пока еще не сформировано единое мнение о про- и противовирусной роли аутофагии, что можно объяснить недостаточно полным пониманием взаимодействия вирусов и клеток-мишеней в ходе инфекционного процесса. (Информацию об ассоциации аутофагии с вирусами разных таксономических групп, можно найти в обзорах *Leonardi L.* и соавт. [146] и *Liang W.* и соавт. [147].)

Противоречивые результаты получены при оценке влияния ЦМВ на аутофагию. Неоднозначные результаты получены также при попытках ответить на вопрос, является ли аутофагия про- или противовирусным процессом [148–150]. Изучая влияние ЦМВ на фибробласты человека, *Zimmermann S.* и соавт. [151] показали, что рецептор аутофагии SQSTM1/p62 колокализуется с капсидами ЦМВ в ядре инфицированных клеток. Это наблюдение указывает на то, что аутофагия имеет место уже на ранних (ядерных) стадиях обра-

зования вирионов ЦМВ. Кроме того, связанная с мембраной форма LC3-II и несколько рецепторов аутофагии обнаружены в составе внеклеточных вирионов ЦМВ, что означает включение мембран аутофагосом в формирование вторичной оболочки вирионов вируса. Влияние аутофагии на репликацию ЦМВ анализировали [151], используя мутантный вирус, экспрессирующий доминантно-негативную версию клеточной протеазы ATG4B, которая необходима для расщепления LC3 и последующей конъюгации с мембраной. Репликация вирусного генома и высвобождение вируса в клетках, инфицированных мутантным вирусом, протекают более активно, чем в контрольных штаммах ЦМВ. Сделан вывод, что в ходе ЦМВИ аутофагия действует как противовирусный процесс. С другой стороны, блокирование аутофагии ингибирует экспрессию IE2 и репликацию вируса [152]. Это соответствует стратегии ЦМВ, направленной на поддержание выживания клетки-хозяина, которая гарантирует успешную репликацию вируса. Таким образом, в литически инфицированных ЦМВ клетках могут быть активны конкурентные процессы аутофагии. Вызванная вирусом аутофагия может препятствовать репликации ДНК ЦМВ и высвобождению вирусного потомства на ранних стадиях инфекции. На более поздних стадиях вирус использует мембраны аутофагосом для образования собственных вирионов, вследствие чего аутофагия может способствовать увеличению вирусного потомства и распространению инфекции.

Необходимо отметить, что существуют и данные, указывающие на подавление аутофагии белками вируса. Так, белки TRS1 и IRS1 ЦМВ взаимодействуют с клеточным белком *Beclin1* и подавляют аутофагию, причем для полного ингибирования аутофагии необходимо участие обоих вирусных белков [148]. Имеются также данные об участии в регуляции аутофагии сверххранного белка IE2 ЦМВ, так как усиление экспрессии этого белка после заражения ассоциировано с повышением таких показателей аутофагии, как LC3II и ATG3, тогда как снижение экспрессии этого белка сопровождается подавлением аутофагии [152].

Приведенные выше результаты получены при изучении клеток, чувствительных к ЦМВ и способных поддерживать литическую инфекцию. Интерес представляет роль аутофагии в латентно инфицированных ЦМВ клетках, которые составляют большинство в организме после первичной/острой инфекции, а также в опухолевых клетках. Этот вопрос изучали на модели клеток лейкоза человека ТНР-1, инфицированных ЦМВ [153]. Оказалось, что через 5 сут после заражения клеток ТНР-1 инфекция переходит в латентное состояние. Подсчет аутофагосом методом электронной микроскопии показал, что неинфицированные клетки (в контроле) содержали по две—

три везикулы, через 1 сут после заражения число везикул повышалось до 10–13, а через 5 и 9 сут составляло уже 80 и 30 везикул соответственно. Уровни экспрессии мРНК генов, связанных с аутофагией (*LC3*, *Beclin1*, *Atg5*), несколько отличались в процессе инфекции, но также увеличивались через 1 сут, достигали пика к 5 сут, затем снижались к 7–9 сут, оставаясь при этом повышенными. Полученные результаты показали, что после заражения клеток лейкоза ТНР-1 ЦМВ может индуцировать аутофагию, но после установления латентного состояния способность стимулировать аутофагию снижается. Сравнивая данные о подавлении аутофагии в литически инфицированных клетках [154] и об индукции аутофагии в клетках ТНР-1, предположили, что аутофагия участвует в установлении латентности. Индукция аутофагии в клетках глиомы U251 с использованием пути AMPK/Akt/mTOR приводила к установлению латентного состояния вируса простого герпеса (ВПГ-1) и обеспечивала их выживание [155]. Причины противоречий в данных о влиянии вируса на аутофагию не установлены. Возможно, это связано с различиями в действии инфекции в клетках разного происхождения на разных стадиях жизненного цикла вируса: при активной инфекции, переходе к латентности и при реактивации вируса.

АУТОФАГИЯ В УСТОЙЧИВОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК К ХИМИОТЕРАПИИ

Аутофагия может играть двойную роль в канцерогенезе: защищать злокачественные клетки от повреждения и таким образом способствовать прогрессированию опухоли, либо вызывать аутофагическую гибель клеток, которая подавляет рост опухоли [156, 157].

Оценка роли аутофагии как механизма, влияющего на устойчивость к противоопухолевым средствам, привела к заключению, что следует различать летальную (токсическую) аутофагию, которая вызывает повышенную гибель клеток, и защитную аутофагию, которая считается основной причиной выживания, метастазирования и резистентности опухолевых клеток к химиотерапии [158]. Летальная аутофагия показана на примерах глиобластомы и гепатоцеллюлярной карциномы [159, 160], защитная – при раке поджелудочной железы, колоректальном раке, раке легкого [161–163]. Установлено, что в большинстве случаев аутофагия повышает устойчивость опухолевых клеток, в том числе стволовых (опухоль-иницирующих клеток), к традиционным методам химиотерапии [164–166].

Для восстановления чувствительности опухолевых клеток к химиотерапии необходимо понимать механизмы регуляции аутофагии и апоптоза,

которые пока изучены недостаточно. Тем не менее описано восстановление чувствительности клеток гепатокарциномы посредством регуляции аутофагии и апоптоза через путь PI3K/AKT/mTOR [167]. Подавление аутофагии приводило к восстановлению чувствительности клеток остеосаркомы и индукции апоптоза в результате дезактивации сигнального пути VEGFR2/STAT3/BCL-2 [168].

УЧАСТИЕ АУТОФАГИИ И АПОПТОЗА В РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК, ИНФИЦИРОВАННЫХ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОМ, К ХИМИОТЕРАПИИ

Острые и латентные вирусные инфекции способны регулировать аутофагию, влияя на устойчивость опухолевых клеток к противоопухолевой терапии [169]. Некоторые вирусы повышают выживаемость инфицированных клеток, подавляя апоптоз с использованием механизма, зависящего от аутофагии. Вирусы используют разные пути, такие как подавление ATG5 или *Beclin1*, а также индукция фосфорилирования STAT3 – важного транскрипционного фактора, участвующего в выживании опухолей [146].

Клетки лейкоза ТНР-1, чувствительные к противоопухолевому агенту доксорубину, после заражения ЦМВ приобретают устойчивость к антибиотикам. Выживание клеток коррелирует с подавлением путей апоптотической гибели клеток, в том числе со снижением активности инициаторных и эффекторных каспаз 8, 9 и 3, а также с предотвращением разрывов ДНК [113]. Учитывая данные об усилении аутофагии в клетках ТНР-1, инфицированных ЦМВ [153], можно предположить, что в установлении устойчивости клеток лейкоза к доксорубину участвует аутофагия, запуск которой препятствует апоптотической гибели клеток. Показано, что в формировании устойчивости принимают участие ферменты катаболизма биогенных полиаминов [113] и молекулярный путь PI3K/AKT/mTOR [170]. Восстановление чувствительности к доксорубину под действием ингибиторов mTOR можно объяснить связыванием этой киназы с ULK1 и подавлением взаимодействия ULK1 с AMPK, что приводит к инактивации ULK1 и подавлению аутофагии [171].

Данные о возможности преодоления резистентности опухолевых клеток привели к проведению более 50 доклинических и клинических испытаний препаратов, направленных на процессы аутофагии. В обзоре Galluzzi L и соавт. [172] подробно рассмотрены многочисленные фармакологические подходы, предложенные для модуляции аутофагии на различных этапах процесса и при различных патологических состояниях. Однако в настоящее время вмешательства, направленные на модуляцию аутофагии, несмотря на их большой

потенциал, не получили разрешения на клиническое применение. Действительно, хотя несколько лицензированных препаратов (рапамицин, хлорохин, гидроксихлорохин) активируют или ингибируют аутофагию, они не испытаны в достаточной степени, чтобы применяться именно с этой целью. Недавно проведен компьютерный анализ 1565 одобренных FDA лекарственных средств и определены три препарата (Ponatinib, Simeprevir и Nilotinib), которые потенциально могут использоваться для ингибирования аутофагии и проявления апоптоза в микроокружении опухоли [173]. Однако эти данные получены на неинфицированных линиях клеток.

В связи с рассмотренными данными о значительном количестве опухолей, содержащих ЦМВ в латентном состоянии, а также об обнаружении маркеров аутофагии в латентно инфицированных клетках (ТНР-1) и об участии вирусных белков в регуляции аутофагии, представляют интерес дальнейшие исследования роли вирусных факторов в устойчивости опухолевых клеток при латентном состоянии ЦМВ и при его реактивации в опухолевых клетках. Эти сведения необходимы для разработки средств, способных восстановить чувствительность опухолей к противоопухолевым препаратам.

В дальнейших исследованиях следует учитывать, что аутофагия и апоптоз могут работать синергично, чтобы вызвать запрограммированную гибель клеток, или антагонистично, чтобы обеспечить выживание клеток [174]. Следовательно, влияние аутофагии на чувствительность клеток может зависеть от того, какие пути взаимодействуют друг с другом. Реализация терапевтического потенциала модуляторов аутофагии позволит создать новые противоопухолевые препараты и повысить чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в обзоре данные показывают, что ЦМВ вмешивается в процессы регуляции апоптоза и аутофагии, которые контролируют выживаемость/гибель клеток. Эта инфекция даже в латентной стадии приводит к повышению устойчивости опухолевых клеток к противоопухолевым агентам, ключевую роль в которой играют метаболические и редокс-зависимые процессы. Тем не менее известно несколько примеров преодоления вирус-ассоциированной резистентности при помощи низкомолекулярных ингибиторов ферментов метаболических и сигнальных путей, еще больше данных получено для неинфицированных клеток. Таким образом, это направление может стать одним из наиболее динамично развивающихся и позволит создать подходы к повышению эффективности терапии опухолей.

Работа поддержана Российским научным фондом (грант №19-14-00197).

В исследовании не использованы биологические материалы, полученные от людей или животных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cobbs C.S., Harkins L., Samanta M., Gillespie G.Y., Bharara S., King P.H., Nabors L.B., Cobbs C.G., Britt W.J. (2002) Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma. *Cancer Res.* **62**, 3347–3350.
2. Samanta M., Harkins L., Klemm K., Britt W.J., Cobbs C.S. (2003) High prevalence of human cytomegalovirus in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. *J. Urol.* **170**, 998–1002. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000080263.46164.97>
3. Harkins L.E., Matlaf L.A., Soroceanu L., Klemm K., Britt W.J., Wang W., Bland K.I., Cobbs C.S. (2010) Detection of human cytomegalovirus in normal and neoplastic breast epithelium. *Herpesviridae.* **1**, 8. <https://doi.org/10.1186/2042-4280-1-8>
4. Taher C., de Boniface J., Mohammad A.A., Religa P., Hartman J., Yaiw K.C., Frisell J., Rahbar A., Söderberg-Naucler C. (2013) High prevalence of human cytomegalovirus proteins and nucleic acids in primary breast cancer and metastatic sentinel lymph nodes. *PLoS One.* **8**, e56795. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056795>
5. Chen H.P., Chan Y.J. (2014) The oncomodulatory role of human cytomegalovirus in colorectal cancer: implications for clinical trials. *Front. Oncol.* **4**, 314. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00314>
6. Paradowska E., Jabłońska A., Studzińska M., Wilczyński M., Wilczyński J.R. (2019) Detection and genotyping of CMV and HPV in tumors and fallopian tubes from epithelial ovarian cancer patients. *Sci. Rep.* **9**, 19935. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56448-1>
7. Athanasiou E., Gargalionis A.N., Boufidou F., Tsakris A. (2021) The association of human herpesviruses with malignant brain tumor pathology and therapy: two sides of a coin. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 2250. <https://doi.org/10.3390/ijms22052250>
8. Touma J., Liu Y., Rahbar A., Pantalone M.R., Almazan N.M., Vetvik K., Söderberg-Naucler C., Geisler J., Sauer T. (2021) Detection of human cytomegalovirus proteins in paraffin-embedded breast cancer tissue specimens – a novel, automated immunohistochemical staining protocol. *Microorganisms.* **9**, 1059. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9051059>
9. Peredo-Harvey I., Rahbar A., Söderberg-Naucler C. (2021) Presence of the human cytomegalovirus in glioblastomas—a systematic review. *Cancers (Basel).* **13**, 5051. <https://doi.org/10.3390/cancers13205051>

10. Soliman S.H.A., Orlacchio A., Verginelli F. (2021) Viral manipulation of the host epigenome as a driver of virus-induced oncogenes. *Microorganisms*. **9**, 1179. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9061179>
11. Söderberg-Nauclér C. (2008) HCMV microinfections in inflammatory diseases and cancer. *J. Clin. Virol.* **41**, 218–223.
12. Cobbs C.S., Soroceanu L., Denham S., Zhang W., Kraus M.H. (2008) Modulation of oncogenic phenotype in human glioma cells by cytomegalovirus IE1-mediated mitogenicity. *Cancer Res.* **68**, 724–730.
13. Cobbs C.S. (2011) Evolving evidence implicates cytomegalovirus as a promoter of malignant glioma pathogenesis. *Herpesviridae*. **2**, 10.
14. Herbein G. (2018). The human cytomegalovirus, from oncomodulation to oncogenesis. *Viruses*. **10**, E408. <https://doi.org/10.3390/v10080408>
15. Söderberg-Nauclér C., Geisler J., Vetvik K. (2019) The emerging role of human cytomegalovirus infection in human carcinogenesis: a review of current evidence and potential therapeutic implications. *Oncotarget*. **10**, 4333–4347.
16. Blaylock R.I. (2019) Accelerated cancer aggressiveness by viral oncomodulation: new targets and newer natural treatments for cancer control and treatment. *Surg. Neurol. Int.* **10**, 199. https://doi.org/10.25259/SNI_361_2019
17. Baba R.E., Herbein G. (2021) Immune landscape of CMV infection in cancer patients: from “canonical” diseases toward virus-elicited oncomodulation. *Front. Immunol.* **12**, 730765. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.730765>
18. Hanahan D., Weinberg R.A. (2000) The hallmarks of cancer. *Cell*. **100**, 57–70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)
19. Hanahan D., Weinberg R.A. (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. **144**, 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
20. Colotta F., Allavena P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A. (2009) Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*. **30**, 1073–1081. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp127>
21. Flavahan W.A., Gaskell E., Bernstein B.E. (2017) Epigenetic plasticity and the hallmarks of cancer. *Science*. **357**(6348), eaal2380. <https://doi.org/10.1126/science.aal2380>
22. Senga S.S., Grose R.P. (2021) Hallmarks of cancer—the new testament. *Open Biol.* **11**, 200358. <https://doi.org/10.1098/rsob.20.035>
23. Seyfried T.N., Flores R.E., Poff A.M., D’Agostino D.P. (2014) Cancer as a metabolic disease: Implications for novel therapeutics. *Carcinogenesis*. **35**, 515–527.
24. Seyfried T.N., Chinopoulos C. (2021) Can the mitochondrial metabolic theory explain better the origin and management of cancer than can the somatic mutation theory? *Metabolites*. **11**, 572. <https://doi.org/10.3390/metabo11090572>
25. Durah T., García-Romero N., Carrión-Navarro J., Madurga R., Mendivil A.O., Prat-Acin R., García-Cañamaque L., Ayuso-Sacido A. (2021) Beyond the Warburg effect: oxidative and glycolytic phenotypes coexist within the metabolic heterogeneity of glioblastoma. *Cells*. **10**, 202. <https://doi.org/10.3390/cells10020202>
26. Chen X., Yi C., Yang M.J., Sun X., Liu X., Ma H., Li Y., Li H., Wang C., He Y., Chen G., Chen S., Yu L., Yu D. (2021) Metabolomics study reveals the potential evidence of metabolic reprogramming towards the Warburg effect in precancerous lesions. *J. Cancer*. **12**, 1563–1574. eCollection, 2021. <https://doi.org/10.7150/jca.54252>
27. Vaupel P., Multhoff G. (2021) Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding. *J. Physiol.* **599**, 1745–1757. <https://doi.org/10.1113/JP278810>
28. Munger J., Bajad S.U., Collier H.A., Shenk T., Rabinowitz J.D. (2006) Dynamics of the cellular metabolome during human cytomegalovirus infection. *PLoS Pathog.* **2**, e132.
29. Yu Y., Clippinger A.J., Alwine J.C. (2011) Viral effects on metabolism: changes in glucose and glutamine utilization during human cytomegalovirus infection. *Trends Microbiol.* **19**, 360–367. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.04.002>
30. Williamson C.D., DeBiasi R.L., Colberg-Poley A.M. (2012) Viral product trafficking to mitochondria, mechanisms and roles in pathogenesis. *Infect. Disord. Drug Targets*. **12**, 18–37. <https://doi.org/10.2174/187152612798994948>
31. DeBerardinis R.J., Chandel N.S. (2020) We need to talk about the Warburg effect. *Nat. Metabolism*. **2**, 127–129.
32. Vogelstein B., Papadopoulos N., Velculescu V.E., Zhou S., Diaz L.A. J., Kinzler K.W. (2013) Cancer genome landscapes. *Science*. **339**(6127), 1546–1558. <https://doi.org/10.1126/science.1235122>
33. Hui L., Chen Y. (2015) Tumor microenvironment: sanctuary of the devil. *Cancer Lett.* **368**, 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.07.039>
34. Bajaj J., Diaz E., Reya T.J. (2020) Stem cells in cancer initiation and progression. *Cell Biol.* **219**, e201911053. <https://doi.org/10.1083/jcb.201911053>
35. Alonso-Álvarez S., Colado E., Moro-García M.A., Alonso-Arias R. (2021) Cytomegalovirus in hematological tumours. *Front. Immunol.* **12**, 703256. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.703256>
36. Soroceanu L., Matlaf L., Khan S., Akhavan A., Singer E., Bezrookove V., Decker S., Ghanny S., Hadaczek P., Bengtsson H., Ohlfestb J., Luciani-Torres M.G., Harkinsf L., Perryg A., Guoc H., Sotero-poulosc P., Charles S., Cobbs C.S. (2015) Cytomegalovirus immediate-early proteins promote stemness properties in glioblastoma. *Cancer Res.* **75**, 3065–3076. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3307>
37. Teo W.H., Chen H.P., Huang J.C., Chan Y.J. (2017) Human cytomegalovirus infection enhances cell proliferation, migration and upregulation of EMT markers in colorectal cancer-derived stem cell-like cells.

- Int. J. Oncol.* **51**, 1415–1426.
<https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4135>
38. Li J.-W., Yang D., Yang D., Chen Z., Miao J., Liu W., Wang X., Qiu Z., Jin M., Shen Z. (2017) Tumors arise from the excessive repair of damaged stem cells. *Med. Hypotheses*. **102**, 112–122.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.03.005>
 39. Zakaria S., Arakelyan A., Palomino R.A.Ñ., Fitzgerald W., Vanpouille C., Lebedeva A., Schmitt A., Bomsel M., Brittg W., Margolis L. (2018) Human cytomegalovirus-infected cells release extracellular vesicles that carry viral surface proteins. *Virology*. **524**, 97–105.
 40. McSharry B.P., Avdic S., Slobedman B. (2012) Human cytomegalovirus encoded homologs of cytokines, chemokines and their receptors: roles in immunomodulation. *Viruses*. **4**, 2448–2470.
<https://doi.org/10.3390/v4112448>
 41. Fu M., Gao Y., Zhou Q., Zhang Q., Peng Y., Tian K., Wang J., Zheng X. (2014) Human cytomegalovirus latent infection alters the expression of cellular and viral microRNA. *Gene*. **536**(2), 272–278.
 42. Buzdin A.A., Artcibasova A.V., Fedorova N.E., Suntsova M.V., Garazha A.V., Sorokin M.I., Allina D., Shalatonin M., Borisov N.M., Zhavoronkov A.A., Kovalchuk I., Kovalchuk O., Kushch A.A. (2016) Early stage of cytomegalovirus infection suppresses host microRNA expression regulation in human fibroblasts. *Cell Cycle*. **15**, 3378–3389.
<https://doi.org/10.1080/15384101.2016.1241928>
 43. Skaletskaya A., Bartle L.M., Chittenden T., A. Louise McCormick A.L., Mocarski E.S., Victor S. Goldmacher V.S. (2001) A cytomegalovirus-encoded inhibitor of apoptosis that suppresses caspase-8 activation. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. **98**, 7829–7834.
 44. Chiou S.H., Yang Y.P., Lin J.C., Hsu C.H., Jhang H.C., Yang Y.T., Lee C.H., Ho L.L., Hsu W.M., Ku H.H., Chen S.J., Chen S.S., Chang M.D., Wu C.W., Juan L.J. (2006) The immediate early 2 protein of human cytomegalovirus (HCMV) mediates the apoptotic control in HCMV retinitis through up-regulation of the cellular FLICE-inhibitory protein expression. *J. Immunol.* **177**, 6199–6206.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.9.6199>
 45. Baillie J., Sahlender D.A., Sinclair J.H. (2003) Human cytomegalovirus infection inhibits tumor necrosis factor alpha (TNF- α) signaling by targeting the 55-kilodalton TNF- α receptor. *J. Virol.* **77**, 7007–7716.
 46. Bitra A., Nemcovicová I., Picarda G., Doukov T., Wang J., Chris A., Benedict C.A., Zajonc D.M. (2019) Structure of human cytomegalovirus UL144, an HVEM orthologue, bound to the B and T cell lymphocyte attenuator. *J. Biol. Chem.* **294**, 10519–10529.
 47. Poole E., King C.A., Sinclair J.H., Alcamí A. (2006) The UL144 gene product of human cytomegalovirus activates NF κ B via a TRAF6-dependent mechanism. *EMBO J.* **25**, 4390–4399.
 48. Andoniou C.E., Degli-Esposti M.A. (2006) Insights into the mechanisms of CMV-mediated interference with cellular apoptosis. *Immun. Cell Biol.* **84**, 99–106.
 49. Cox M., Kartikasari A.E.R., Gorry P.R., Flanagan K.L., Plebanski M. (2021) Potential impact of human cytomegalovirus infection on immunity to ovarian tumours and cancer progression. *Biomedicines*. **9**, 351.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines9040351>
 50. Craig R.R., Salcedo S.P., Gorvel J.-P.E. (2006) Pathogen–endoplasmic-reticulum interactions: in through the out door. *Nat. Rev. Immunol.* **6**, 137–147.
 51. Johnson D.C., Hegde N.R. (2002) Inhibition of the MHC class II antigen presentation pathway by human cytomegalovirus. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **269**, 101–115.
 52. Johnsen J.I., Baryawno N., Söderberg-Nauclér C. (2011) Is human cytomegalovirus a target in cancer therapy? *Oncotarget*. **2**, 1329–1338.
 53. Wilkinson G.W., Tomasec P., Stanton R.J., Armstrong M., Prod'homme V., Aicheler R., McSharry B.P., Rickardsa C.R., Cochrane D., Llewellyn-Lacey S., Wang E.C., Griffin C.A., Davison A.J. (2008) Modulation of natural killer cells by human cytomegalovirus. *J. Clin. Virol.* **41**, 206–212.
 54. Berry R., Watson G.M., Jonjic S., Degli-Esposti M.A., Rossjohn J. (2020) Modulation of innate and adaptive immunity by cytomegaloviruses. *Nat. Rev. Immunol.* **20**, 113–127.
<https://doi.org/10.1038/s41577-019-0225-5>
 55. Dziurzynski K., Wei J., Qiao W., Hatiboglu M.A., Kong L.Y., Wu A., Wang Y., Cahill D., Levine N., Prabhu S., Rao G., Sawaya R., Heimberger A.B. (2011) Glioma-associated cytomegalovirus mediates subversion of the monocyte lineage to a tumor propagating phenotype. *Clin. Cancer Res.* **17**, 4642–4649.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0414>
 56. Chinta P., Garcia E.C., Tajuddin K.H., Akhidenor N., Davis A., Faure L., Spencer J.V. (2020) Control of cytokines in latent cytomegalovirus infection. *Pathogens*. **9**, 858.
<https://doi.org/10.3390/pathogens9100858>
 57. Würstle M.L., Rehm M.A. (2014) Systems biology analysis of apoptosome formation and apoptosis execution supports allosteric procaspase-9 activation. *J. Biol. Chem.* **289**, 26277–26289.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M114.590034>
 58. Hevlera J.F., Chiozzia R.Z., Cabrera-Oreficec A., Brandt U., Arnoldc S., Hecka A.J.R. (2021) Molecular characterization of a complex of apoptosis-inducing factor 1 with cytochrome c oxidase of the mitochondrial respiratory chain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **118**, e2106950118.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2106950118>
 59. Laptenko O., Prives C. (2006) Transcriptional regulation by p53: one protein, many possibilities. *Cell Death Differ.* **13**, 951–961.
<https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401916>
 60. Geng Y., Walls K.C., Ghosh AP., Akhtar R.S., Klocke B.J., Roth K.A. (2010) Cytoplasmic p53 and activated Bax regulate p53-dependent, transcription-independent neural precursor cell apoptosis. *J. Histochem. Cytochem.* **58**, 265–275.
<https://doi.org/10.1369/jhc.2009.954024>

61. Dadsena S., King L.E., García-Sáez A.J. (2021) Apoptosis regulation at the mitochondria membrane level. *Biochim. Biophys. Acta Biomembranes*. 1863, **183716**.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2021.183716>
62. Bertini I., Chevance S., Del Conte R., Lalli D., Turano P. (2011) The anti-apoptotic Bcl-xL protein, a new piece in the puzzle of pytochrome C interactome. *PLoS One*. **6**(4), e18329.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018329>
63. Singh R., Letai A., Sarosiek K. (2019) Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **20**(3), 175–193.
<https://doi.org/10.1038/s41580-018-0089-8>
64. Kantari C., Walczak H. (2011) Caspase-8 and Bid: caught in the act between death receptors and mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta*. **1813**, 558–563.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.01.026>
65. Song M., Bode A.M., Dong Z., Lee M.H. (2019) AKT as a therapeutic target for cancer. *Cancer Res*. **79**, 1019–1031.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-2738>
66. Johnson R.A., Wang X., Ma X.L., Huong S.M., Huang E.S. (2001) Human cytomegalovirus upregulates the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) pathway: inhibition of PI3-K activity inhibits viral replication and virus-induced signaling. *J. Virol.* **75**, 6022–6032.
<https://doi.org/10.1128/JVI.75.13.6022-6032.2001>
67. Yu Y., Alwine J.C. (2002) Human cytomegalovirus major immediate-early proteins and simian virus 40 large T antigen can inhibit apoptosis through activation of the phosphatidylinositide 3'-OH kinase pathway and the cellular kinase Akt. *J. Virol.* **76**, 3731–3738.
<https://doi.org/10.1128/jvi.76.8.3731-3738.2002>
68. Cinatl J. Jr., Vogel J.U., Kotchetkov R., Doerr H.W. (2004) Oncomodulatory signals by regulatory proteins encoded by human cytomegalovirus: A novel role for viral infection in tumor progression. *FEMS Microbiol. Rev.* **28**, 59–77.
<https://doi.org/10.1016/j.femsre.2003.07.005>
69. Kamada H., Nito C., Endo H., Chan P.H. (2007) Bad as a converging signaling molecule between survival PI3-K/Akt and death JNK in neurons after transient focal cerebral ischemia in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **27**, 521–533.
<https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600367>
70. Paulus C., Nevels M. (2009) The human cytomegalovirus major immediate-early proteins as antagonists of intrinsic and innate antiviral host responses. *Viruses*. **1**, 760–779.
<https://doi.org/10.3390/v1030760>
71. Cinatl J. Jr., Cinatl J., Vogel J.U., Kotchetkov R., Driever P.H., Kabickova H., Kornhuber B., Schwabe D., Doerr H.W. (1998) Persistent human cytomegalovirus infection induces drug resistance and alteration of programmed cell death in human neuroblastoma cells. *Cancer Res*. **58**, 367–372.
72. Porta C., Paglino C., Mosca A. (2014) Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling in cancer. *Front. Oncol.* **4**, 64.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00064>
73. Abbasi A., Forsberg K., Bischof F. (2015) The role of the ubiquitin-editing enzyme A20 in diseases of the central nervous system and other pathological processes. *Front. Mol. Neurosci.* **8**, 21.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2015.00021>
74. Soroceanu L., Akhavan A., Cobbs C.S. (2008) Platelet-derived growth factor- α receptor activation is required for human cytomegalovirus infection. *Nature*. **455**, 391–395.
<https://doi.org/10.1038/nature07209>
75. Kabanova A., Marcandalli J., Zhou T., Bianchi S., Baxa U., Tsybovsky Y., Lilleri D., Silacci-Fregni C., Foglierini M., Fernandez-Rodriguez B.M., Druz A., Zhang B., Geiger R., Pagani M., Sallusto F., Kwong P.D., Corti D., Antonio Lanzavecchia A., Perez L. (2016) Platelet-derived growth factor- α receptor is the cellular receptor for human cytomegalovirus gHgLgO trimer. *Nat. Microbiol.* **8**, 16082.
<https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.82>
76. Lindsey S., Langhans S.A. (2015) Epidermal growth factor signaling in transformed cells. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* **314**, 1–41.
<https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2014.10.001>
77. Buehler J., Zeltzer S., Reitsma J., Petrucelli A., Umashankar M., Rak M., Zagallo P., Schroeder J., Terhune S., Goodrum F. (2016) Opposing regulation of the EGF receptor: a molecular switch controlling cytomegalovirus latency and replication. *PLoS Pathog.* **12**(5), e1005655.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005655>
78. Goodrum F., Reeves M., Sinclair J., High K., Shenk T. (2007) Human cytomegalovirus sequences expressed in latently infected individuals promote a latent infection in vitro. *Blood*. **110**, 937–945.
<https://doi.org/10.1182/blood-2007-01-070078>
79. Cojohari O., Peppenelli M.A., Chan G.C. (2016) Human cytomegalovirus induces an atypical activation of Akt to stimulate the survival of short-lived monocytes. *J. Virol.* **90**, 6443–6452.
<https://doi.org/10.1128/JVI.00214-16>
80. Mahmud J., Miller M.J., Altman A.M., Chan G.C. (2020) Human cytomegalovirus glycoprotein-initiated signaling mediates the aberrant activation of Akt. *J. Virol.* **94**(16), e00167-20.
<https://doi.org/10.1128/JVI.00167-20>
81. Filippakis H., Spandidos D.A., Sourvinos G. (2010) Herpesviruses: hijacking the Ras signaling pathway. *Biochim. Biophys. Acta*. **1803**, 777–785.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2010.03.007>
82. Barbosa R., Acevedo L.A., Marmorstein R. (2021) The MEK/ERK network as a therapeutic target in human cancer. *Mol. Cancer Res*. **19**, 361–374.
<https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-20-0687>
83. Hancock M.H., Mitchell J., Goodrum F.D., Nelson J.A. (2020) Human cytomegalovirus miR-US5-2 down-regulation of GAB1 regulates cellular proliferation and UL138 expression through modulation of epidermal

- growth factor receptor signaling pathways. *mSphere*. **5**(4), e00582-20.
<https://doi.org/10.1128/mSphere.00582-20>
84. Maa J., Edlichb F., Bermejoa G.A., Norrisb K.L., Youleb R.J., Tjandraa N. (2012) Structural mechanism of Bax inhibition by cytomegalovirus protein vMIA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **109**, 20901–20906. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1217094110
 85. Pauleau A.-L., Larochette N., Giordanetto F., Scholz S.R., Poncet D., Zamzami N., Goldmacher V.S., Kroemer G. (2007) Structure–function analysis of the interaction between Bax and the cytomegalovirus-encoded protein vMIA. *Oncogene*. **26**, 7067–7080. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210511>
 86. Reeves M.B., Davies A.A., McSharry B.P., Wilkinson G.W., Sinclair J.H. (2007) Complex I binding by a virally encoded RNA regulates mitochondria-induced cell death. *Science*. **316**, 1345–1348. <https://doi.org/10.1126/science.1142984>
 87. Nogalski M.T., Solovyov A., Kulkarni A.S., Desai N., Oberstein A., Levine A.J., Ting D.T., Shenk T., Greenbaum B.D. (2019) A tumor-specific endogenous repetitive element is induced by herpesviruses. *Nat. Commun.* **10**, 90. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07944-x>
 88. Tanne A., Muniz L.R., Puzio-Kuter A., Leonova K.I., Gudkov A.V., Ting D.T., Monasson R., Cocco S., Levine A.J., Bhardwaj N., Greenbaum B.D. (2015) Distinguishing the immunostimulatory properties of noncoding RNAs expressed in cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **112**, 15154–15159. <https://doi.org/10.1073/pnas.1517584112>
 89. Gottwein E., Cullen B.R. (2008) Viral and cellular micro RNAs as determinants of viral pathogenesis and immunity. *Cell Host Microbe*. **3**, 375–387. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.05.002>
 90. Deshpande R.P., Panigrahi M., Chandrasekhar Y.B.V.K., Babu P.P. (2018) Profiling of microRNAs modulating cytomegalovirus infection in astrocytoma patients. *Neurol. Sci.* **39**, 1895–1902. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3518-8>
 91. Liang Q., Wang K., Wang B., Cai Q. (2017) HCMV-encoded miR-UL112-3p promotes glioblastoma progression via tumour suppressor candidate 3. *Sci. Rep.* **7**, 44705.
 92. Zhang J., Huang Y., Wang Q., Ma Y., Qi Y., Liu Z., Deng J., Ruan Q. (2020) Levels of human cytomegalovirus miR-US25-1-5p and miR-UL112-3p in serum extracellular vesicles from infants with HCMV active infection are significantly correlated with liver damage. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **39**, 471–481. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03747-0>
 93. Stern-Ginossar N., Elefant N., Zimmermann A., Wolf D.G., Saleh N., Biton M., Horwitz E., Prokocimer Z., Prichard M., Hahn G., Goldman-Wohl D., Greenfield C., Yagel S., Hengel H., Altuvia Y., Margalit H., Mandelboim O. (2007) Host immune system gene targeting by a viral miRNA. *Science*. **317**, 376–381. <https://doi.org/10.1126/science.1140956>
 94. Babu S.G., Pandeya A., Verma N., Shukla N., Kumar R.V., Saxena S. (2014) Role of HCMV miR-UL70-3p and miR-UL148D in overcoming the cellular apoptosis. *Mol. Cell. Biochem.* **393**, 89–98. <https://doi.org/10.1007/s11010-014-2049-8>
 95. Diggins N.L., Skalsky R.L., Hancock M.H. (2021) Regulation of latency and reactivation by human cytomegalovirus miRNAs. *Pathogens*. **10**, 200. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020200>
 96. Fu N.Y., Sukumaran S.K., Yu V.C. (2007) Inhibition of ubiquitin-mediated degradation of MOAP-1 by apoptotic stimuli promotes Bax function in mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **104**, 10051–10056. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0700007104
 97. Tan C.T., Zhou Q.-L., Su Y.-C., Fu N.Y., Chang H.-C., Tao R.N., Sukumaran S.K., Baksh S., Tan Y.-J., Sabapathy K., Yu C.-D., Yu V.C. (2016) MOAP-1 mediates Fas-induced apoptosis in liver by facilitating tBid recruitment to mitochondria. *Cell Rept.* **16**, 174–185.
 98. Tan K.O., Fu N.Y., Sukumaran S.K., Chan S.L., Kang J.H., Chen B.S., Yu V.C. (2005) Map-1, is a mitochondrial effector of bax. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **50**, 14623–14628.
 99. Monian P., Jiang X. (2012) Clearing the final hurdles to mitochondrial apoptosis: regulation post cytochrome C release. *Exp. Oncol.* **34**, 185–191.
 100. Tabas I., Ron D. (2011) Integrating the mechanism of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Nat. Cell. Biol.* **13**, 184–190. <https://doi.org/10.1038/ncb0311-184>
 101. Zhang Y., Han C.Y., Duan F.G., Fan X.-X., Yao X.-J., Parks R.J., Tang Y.-J., Wang M.-F., Liu L., Tsang B.K., Leung E.L.-H. (2019) p53 sensitizes chemoresistant non-small cell lung cancer via elevation of reactive oxygen species and suppression of EGFR/PI3K/AKT signaling. *Cancer Cell Int.* **19**, 188. [doi.org/https://doi.org/10.1186/s12935-019-0910-2](https://doi.org/10.1186/s12935-019-0910-2)
 102. Hwang F.S., Zhang Z., Cai H., Huang D.Y., Huang S.M., Cha C.Y., Huang E.S. (2009) Human cytomegalovirus IE1-72 protein interacts with p53 and inhibits p53-dependent transactivation by a mechanism different from that of IE2-86 protein. *J. Virol.* **83**, 12388–12398.
 103. Alexandrova E.M., Moll U.M. (2012) Role of p53 family members p73 and p63 in human hematological malignancies. *Leuk. Lymphoma*. **53**, 2116–2129. <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.684348>
 104. Rozenberg J.M., Zvereva S., Dalina A., Blatov I., Zubarev I., Luppov D., Bessmertnyi A., Romanishin A., Alsoulaiman L., Kumeiko V., Kagansky A., Melino G., Ganini C., Barlev N.A. (2021) The p53 family member p73 in the regulation of cell stress response. *Biol. Direct.* **16**, 23.
 105. Lunghi P., Costanzo A., Mazzerla L., Rizzoli V., Massimo Levrero M., Bonati A. (2009) The p53 family protein p73 provides new insights into cancer chemosensitivity and targeting. *Clin. Cancer Res.* **15**, 6495–6502.
 106. Hong B., Prabhu V.V., Zhang S., van den Heuvel A.P.J., Dicker D.T., Kopelovich L., El-Deiry W.S. (2014) Prodigiosin rescues deficient p53 signaling and anti-

- tumor effects via up-regulating p73 and disrupting its interaction with mutant p53. *Cancer Res.* **74**, 1153–1165.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-0955>
107. Pietsch E.C., Sykes S.M., McMahon S.B., Murphy M.E. (2008) The p53 family and programmed cell death. *Oncogene.* **27**, 6507–6521.
 108. Toh W.H., Logette E., Corcos L., Sabapathy K. (2008) TAp73b and DNp73b activate the expression of the pro-survival caspase-2S. *Nucl. Acids Res.* **36**, 4498–4509.
 109. Tanaka Y., Kameoka M., Itaya A., Ota K., Yoshihara K. (2004) Regulation of HSF1-responsive gene expression by N-terminal truncated form of p73. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **317**, 865–872.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.03.124>
 110. Wilhelm M.T., Rufini A., Wetzel M.K., Tsuchihara K., Inoue S., Tomasini R., Itie-Youten A., Wakeham A., Arsenian-Henriksson M., Melino G., Kaplan D.R., Miller F.D., Mak T.W. (2010) Isoform specific p73 knockout mice reveal a novel role for delta Np73 in the DNA damage response pathway. *Genes Dev.* **24**, 549–560.
 111. Виноградская Г.Р. (2013) Белок p73 в канцерогенезе и ответе на противоопухолевую терапию. *Вопросы онкологии.* **59**(2), 42–48.
 112. Engelmann D., Meier C., Alla V., Putzer B.M. (2015) A balancing act: orchestrating amino-truncated and full-length p73 variants as decisive factors in cancer progression. *Oncogene.* **34**, 4287–4299.
 113. Fedorova N.E., Chernoryzh Y.Y., Vinogradskaya G.R., Emelianova S.S., Zavalysheva L.E., Yurlov K.I., Zakirova N.F., Verbenko V.N., Kochetkov S.N., Kushch A.A., Ivanov A.V. (2019) Inhibitor of polyamine catabolism MDL72.527 restores the sensitivity to doxorubicin of monocytic leukemia THP-1 cells infected with human cytomegalovirus. *Biochimie.* **158**, 82–89.
<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2018.12.012>
 114. Allart S., Martin H., Detraives C., Terrasson J., Caput D., Davrinche C. (2002) Human cytomegalovirus induces drug resistance and alteration of programmed cell death by accumulation of DN-p73. *J. Biol. Chem.* **277**, 29063–29068.
 115. Емельянова С.С., Чернорыж Я.Ю., Юрлов К.И., Федорова Н.Е., Иванов А.В., Кочетков С.Н., Вербенко В.Н., Куш А.А., Виноградская Г.Р. (2018) Участие транскрипционных факторов E2F1 и P73 в формировании резистентности к доксорубину опухолевых клеток THP-1, инфицированных цитомегаловирусом человека. *Цитология.* **60**, 527–530.
 116. Ozaki T., Okoshi R., Ono S., Kubo N., Nakagawara A. (2009) Deregulated expression of E2F1 promotes proteolytic degradation of tumor suppressor p73 and inhibits its transcriptional activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **387**, 143–148.
 117. Alla V., Kowtharapu B.S., Engelmann D., Emmrich S., Schmitz U., Steder M., Pulzer B.M. (2012) E2F1 confers anticancer drug resistance by targeting ABC transporter family members and Bcl-2 via the p73/DNp73-miR205 circuitry. *Cell Cycle.* **11**, 3067–3078.
 118. Ferrari E., Gandellini P. (2020) Unveiling the ups and downs of miR-205 in physiology and cancer: transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *Cell Death Dis.* **11**, 980.
<https://doi.org/10.1038/s41419-020-03192-4>
 119. Vilgelm A., Wei J.X., Piazuolo M.B., Washington M.K., Prassolov V., El-Rifai W., Zaika A. (2008) Δ Np73 α regulates MDR1 expression by inhibiting p53 function. *Oncogene.* **27**, 2170–2176.
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210862>
 120. Terrasson J., Allart S., Martin H., Lulé J., Haddada H., Caput D., Davrinche C. (2005) P73-dependent apoptosis through death receptor: impairment by human cytomegalovirus infection. *Cancer Res.* **65**, 2787–2794.
 121. Logotheti S., Richter C., Murr N., Spitschak A., Marquardt S., Pützer B.M. (2021) Mechanisms of functional pleiotropy of p73 in cancer and beyond. *Front. Cell. Dev. Biol.* **9**, 737735.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.737735.34650986>
 122. Liu T., Roh S.E., Woo J.A., Ryu H., Kang D.E. (2013) Cooperative role of RanBP9 and P73 in mitochondria-mediated apoptosis. *Cell Death Dis.* **4**, e476.
 123. Maisse C., Munarriz E., Barcaroli D., Melino G., De Laurenzi V. (2004) DNA damage induces the rapid and selective degradation of the DNp73 isoform, allowing apoptosis to occur. *Cell Death Differ.* **11**, 685–687.
 124. Daskalos A., Logotheti S., Markopoulou S., Xinarianos G., Gosney J.R., Kastania A.N., Zoumpourlis V., Field J.K., Liloglou T. (2011) Global DNA hypomethylation-induced DeltaNp73 transcriptional activation in non-small cell lung cancer. *Cancer Lett.* **300**, 79–86.
 125. Casciano I., Banelli B., Croce M., Allemanni G., Ferrini S., Tonini G.P., Ponzoni M., Romani M. (2002) Role of methylation in the control of DeltaNp73 expression in neuroblastoma. *Cell Death Differ.* **9**, 343–345.
 126. Lai J., Nie W., Zhang W., Wang Y., Xie R., Wang Y., Gu J., Xu J., Song W., Yang F., Huang G., Cao P., Guan X. (2014) Transcriptional regulation of the p73 gene by Nrf-2 and promoter CpG methylation in human breast cancer. *Oncotarget.* **5**, 6909–6922.
 127. Sayan B.S., Yang A.L., Conforti F., Tucci P., Piro M.C., Browne G.J., (2010) Differential control of TAp73 and DNp73 protein stability by the ring finger ubiquitin ligase PIR2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **107**, 12877–12882.
 128. Taebunpakul P., Sayan B.S., Flinterman M., Klantir P., Gäken J., Odell E.W., Melino G., Tavassoli M. (2012) Apoptin induces apoptosis by changing the equilibrium between the stability of TAp73 and Δ Np73 isoforms through ubiquitin ligase PIR2. *Apoptosis.* **17**, 762–776.
<https://doi.org/10.1007/s10495-012-0720-7>
 129. Chaudhary N., Maddika S. (2014) WWP2-WWP1 ubiquitin ligase complex coordinated by PPM1G maintains the balance between cellular p73 and DNp73 levels. *Mol. Cell. Biol.* **34**, 3754–3764.

130. Bunjobpol W., Dulloo I., Igarashi K., Concin N., Matsuo K., Sabapathy K. (2014) Suppression of acetyl polyamine oxidase by selected AP-1 members regulates DNP73 abundance: mechanistic insights for overcoming DNP73-mediated resistance to chemotherapeutic drugs. *Cell Death Differ.* **21**, 1240–1249.
131. Cao W., Li J., Yang K., Cao D. (2021) An overview of autophagy: mechanism, regulation and research progress. *Bull. Cancer.* **108**, 304–322.
<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.11.004>
132. Yu L., Wan F., Dutta S., Welsh S., Liu Z., Freundt E., Baehrecke E.H., Lenardo M. (2006) Autophagic programmed cell death by selective catalase degradation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **103**, 4952–4957.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0511288103>
133. Cui J., Zhao S., Li Y., Zhang D., Wang B., Xie J., Wang J. (2021) Regulated cell death: discovery, features and implications for neurodegenerative diseases. *Cell Commun. Signal.* **19**, 120.
<https://doi.org/10.1186/s12964-021-00799-8>
134. Шляпина В.Л., Юртаева С.В., Рубцова М.П., Донцова О.А. (2021) На распутье: механизмы апоптоза и аутофагии в жизни и смерти клетки. *Acta Naturae.* **13**, № 2(49). 106–115.
135. Babaei G., Aziz S.G., Jaghi N.Z.Z. (2021) EMT, cancer stem cells and autophagy; the three main axes of metastasis. *Biomed. Pharmacother.* **133**, 110909.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110909>
136. Urbańska K., Orzechowski A. (2021) The secrets of alternative autophagy. *Cells.* **10**, 3241.
<https://doi.org/10.3390/cells10113241>
137. Gómez-Sánchez R., Rose J., Guimarães R., Mari M., Papinski D., Rieter E., Geerts W.J., Hardenberg R., Kraft C., Ungermann C., Reggiori F. (2018) Atg9 establishes Atg2-dependent contact sites between the endoplasmic reticulum and phagophores. *J. Cell. Biol.* **217**, 2743–2763.
<https://doi.org/10.1083/jcb.201710116>
138. Li X., He S., Ma B. (2020) Autophagy and autophagy-related proteins in cancer. *Mol. Cancer.* **19**(1), 12.
<https://doi.org/10.1186/s12943-020-1138-4>
139. Bujak A.L., Crane J.D., Lally J.S., Ford R.J., Kang S.J., Rebalka I.A., Green A.E., Kemp B.E., Hawke T.J., Schertzer J.D., Gregory R Steinberg G.R. (2015) AMPK activation of muscle autophagy prevents fasting-induced hypoglycemia and myopathy during aging. *Cell. Metab.* **21**, 883–890.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.05.016>
140. Hill S.M., Wrobel L., Rubinsztein D.C. (2019) Post-translational modifications of Beclin 1 provide multiple strategies for autophagy regulation. *Cell Death Differ.* **26**, 617–629.
<https://doi.org/10.1038/s41418-018-0254-9>
141. Klionsky D.J., Abdelmohsen K., Abe A., et al. The consortium (2016) Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy.* **12**, 1–222.
<https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1100356.26799652>
142. Pradel B., Robert-Hebmann V., Espert L. (2020) Regulation of innate immune responses by autophagy: a goldmine for viruses. *Front. Immunol.* **11**, 578038.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.578038>
143. Sharma V., Verma S., Seranova E., Sarkar S., Kumar D. (2018) Selective autophagy and xenophagy in infection and disease. *Front. Cell. Dev. Biol.* **6**, 147.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00147>
144. Choi Y., Bowman J.W., Jung J.U. (2018) Autophagy during viral infection – a double-edged sword. *Nat. Rev. Microbiol.* **16**, 341–354.
<https://doi.org/10.1038/s41579-018-0003-6>
145. Mijaljica D., Klionsky D.J. (2020) Autophagy/virophagy: a “disposal strategy” to combat COVID-19. *Autophagy.* **16**, 2271–2272.
<https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1782022>
146. Leonardi L., Sibéris S., Alifano M., Cremer I., Joubert P.E. (2021) Autophagy modulation by viral infections influences tumor development. *Front. Oncol.* **11**, 743780.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.743780>
147. Liang W., Liu H., He J., Ai L., Meng Q., Zhang W., Yu C., Wang H., Liu H. (2021) Studies progression on the function of autophagy in viral infection. *Front. Cell. Dev. Biol.* **9**, 772965.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.772965>
148. Mouna L., Hernandez E., Bonte D., Brost R., Amazit L., Delgui L.R., Brune W., Geballe A.P., Beau I., Esclatine A. (2016) Analysis of the role of autophagy inhibition by two complementary human cytomegalovirus BECN1/Beclin 1-binding proteins. *Autophagy.* **12**, 327–342.
149. Belzile J.P., Sabalza M., Craig M., Clark A.E., Morello C.S., Spector D.H. (2016) Trehalose, an mTOR-independent inducer of autophagy, inhibits human cytomegalovirus infection in multiple cell types. *J. Virol.* **90**, 1259–1277.
150. Zhang X., Zhang L., Bi Y., Xi T., Zhang Z., Huang Y., Lu Y.Y., Liu X., Shu S., Fang F. (2021) Inhibition of autophagy by 3-methyladenine restricts murine cytomegalovirus replication. *J. Med. Virol.* **93**, 5001–5016.
<https://doi.org/10.1002/jmv.26787>
151. Zimmermann C., Krämer N., Krauter S., Strand D., Sehn E., Wolfrum U., Freiwald A., Butter F., Plachter B. (2021) Autophagy interferes with human cytomegalovirus genome replication, morphogenesis, and progeny release. *Autophagy.* **17**, 779–795.
<https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1732686>
152. Zhang X., Xi T., Zhang L., Bi Y., Huang Y., Lu Y., Liu X., Fang F. (2021) The role of autophagy in human cytomegalovirus IE2 expression. *J. Med. Virol.* **93**, 3795–3803.
<https://doi.org/10.1002/jmv.26357>
153. Liu Y., Pan J., Liu L., Li W., Tao R., Chen Y., Li H., Shang S. (2017) The influence of HCMV infection on autophagy in THP-1 cells. *Medicine (Baltimore).* **96**, e8298.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008298>
154. Chaumorcet M., Souquère S., Pierron G., Codogno P., Esclatine A. (2008) Human cytomegalovirus controls a new autophagy-dependent cellular antiviral defense

- mechanism. *Autophagy*. **4**(1), 46–53.
<https://doi.org/10.4161/auto.5184>
155. Tovilovic G., Ristic B., Siljic M., Nikolic V., Kravic-Stevovic T., Dulovic M., Milenkovic M., Knezevic A., Bosnjak M., Bumbasirevic V., Stanojevic M., Trajkovic V. (2013) mTOR-independent autophagy counteracts apoptosis in herpes simplex virus type 1-infected U251 glioma cells. *Microbes Infect.* **15**(8–9), 615–624.
<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2013.04.012>
 156. Usman R.M., Razzaq F., Akbar A., Farooqui A.A., Iftikhar A., Latif A., Hassan H., Zhao J., Carew J.S., Nawrocki S.T., Anwer F. (2021) Role and mechanism of autophagy-regulating factors in tumorigenesis and drug resistance. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* **17**, 193–208.
<https://doi.org/10.1111/ajco.13449>
 157. Chiou J.T., Huang C.H., Lee Y.C., Wang L.J., Shi Y.J., Chen Y.J., Chang L.-S. (2020) Compound C induces autophagy and apoptosis in parental and hydroquinone-selected malignant leukemia cells through the ROS/p38 MAPK/AMPK/TET2/FOXP3 axis. *Cell Biol Toxicol.* **36**, 315–331.
 158. Linder B., Kögel D. (2019) Autophagy in cancer cell death. *Biology*. **8**(4), 82.
<https://doi.org/10.3390/biology8040082>
 159. Tao Z., Li T., Ma H., Yang Y., Zhang C., Hai L., Liu P., Yuan F., Li J., Yi L., Tong L., Wang Y., Xie Y., Ming H., Yu S., Yang X. (2018) Autophagy suppresses self-renewal ability and tumorigenicity of glioma-initiating cells and promotes Notch1 degradation. *Cell Death Dis.* **9**, 1063.
<https://doi.org/10.1038/s41419-018-0957-3>
 160. Barthet V.J.A., Brucoli M., Ladds M., Nössing C., Kiourtis C., Baudot A.D., O’Prey J., Zunino B., Müller M., May S., Nixon C., Long J.S., Bird T.G., Ryan K.M. (2021) Autophagy suppresses the formation of hepatocyte-derived cancer-initiating ductular progenitor cells in the liver. *Sci. Adv.* **7**, eabf9141.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.abf9141>
 161. Zhu H., Wang D., Zhang L., Xie X., Wu Y., Liu Y., Shao G., Su Z. (2014) Upregulation of autophagy by hypoxia-inducible factor-1 α promotes EMT and metastatic ability of CD133+ pancreatic cancer stem-like cells during intermittent hypoxia. *Oncol. Rep.* **32**, 935–942.
<https://doi.org/10.3892/or.2014.3298>
 162. Zhu Y., Huang S., Chen S., Chen J., Wang Z., Wang Y., Zheng H. (2021) SOX2 promotes chemoresistance, cancer stem cells properties, and epithelial-mesenchymal transition by β -catenin and Beclin1/autophagy signaling in colorectal cancer. *Cell Death Dis.* **12**, 449.
<https://doi.org/10.1038/s41419-021-03733-5>
 163. Zhou Q., Cui F., Lei C., Ma S., Huang J., Wang X., Qian H., Zhang D., Yang Y. (2021) ATG7-mediated autophagy involves in miR-138-5p regulated self-renewal and invasion of lung cancer stem-like cells derived from A549 cells. *Anti-Cancer Drugs.* **32**, 376–385.
<https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000979>
 164. Wang X., Lee J., Xie C. (2022) Autophagy regulation on cancer stem cell maintenance, metastasis, and therapy resistance. *Cancers (Basel)*. **14**, 381.
<https://doi.org/10.3390/cancers14020381>
 165. Bao L., Jaramillo M.C., Zhang Z., Zheng Y., Yao M., Zhang D.D., Yi X. (2015) Induction of autophagy contributes to cisplatin resistance in human ovarian cancer cells. *Mol. Med. Rep.* **11**, 91–98.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2671>
 166. Cheng C.Y., Liu J.C., Wang J.J., Li Y.H., Pan J., Zhang Y.R. (2017) Autophagy inhibition increased the anti-tumor effect of cisplatin on drug-resistant esophageal cancer cells. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* **31**, 645–652.
 167. Yang J., Pi C., Wang G. (2018) Inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway by apigenin induces apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma cells. *Biomed. Pharmacother.* **103**, 699–707.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.072>
 168. Liu K., Ren T., Huang Y., Sun K., Bao X., Wang S., Zheng B., Guo W. (2017) Apatinib promotes autophagy and apoptosis through VEGFR2/STAT3/BCL-2 signaling in osteosarcoma. *Cell Death Dis.* **8**, e3015.
<https://doi.org/10.1038/cddis.2017.422>
 169. Antonioli M., Pagni B., Vescovo T., Ellis R., Cosway B., Rollo F., Bordonio V., Agratia C., Labus M., Covelloe R., Benevoloe M., Ippolito G., Robinson M., Piacentini M., Lovatc P., Fimia G.M. (2021) HPV sensitizes OPSCC cells to cisplatin-induced apoptosis by inhibiting autophagy through E7-mediated degradation of AMBRA1. *Autophagy*. **17**, 2842–2855.
<https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1847444>
 170. Чернорыж Ю.Ю., Федорова Н.Е., Юрлов К.И., Симонов Р.А., Корнев А.В., Карпов Д.С., Закирова Н.Ф., Иванов А.В., Куш А.А., Гинцбург А.Л. (2019) Резистентность клеток лейкемии ТНР-1, инфицированных цитомегаловирусом, к противоопухолевому антибиотику доксорубину и восстановление чувствительности ингибиторами молекулярного пути PI3K/AKT/mTOR. *Докл. Акад. Наук: биохимия, биофизика, молекуляр. биология.* **489**(4), 433–437.
 171. Chang P.H., Graham J., Hao J., Ni J., Bucci N.J., Cozzi P.J., Kearsley J.H., Li Y. (2013) Acquisition of epithelial-mesenchymal cancer stem cell phenotypes is associated with activation of the PI3K/Akt/mTOR pathway in prostate cancer radioresistance. *Cell Death Dis.* **4**, e875.
<https://doi.org/10.1038/cddis.2013.407>
 172. Galluzzi L., Pedro J.M.B.-S., Levine B., Green D.R., Kroemer G. (2017) Pharmacological modulation of autophagy: therapeutic potential and persisting obstacles. *Nat. Rev. Drug Discov.* **16**, 487–511.
<https://doi.org/10.1038/nrd.2017.22>
 173. Prerna K., Dubey V.K. (2021) Repurposing of FDA-approved drugs as autophagy inhibitors in tumor cells. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **20**, 1–12.
<https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1873862>
 174. Xie Q., Liu Y., Li X. (2020) The interaction mechanism between autophagy and apoptosis in colon cancer. *Transl. Oncol.* **13**, 100871.
<https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100871>

MECHANISMS OF SURVIVAL OF TUMOR CELLS INFECTED BY CYTOMEGALOVIRUS

G. R. Vinogradskaya^{1, *}, A. V. Ivanov², and A. A. Kushch³

¹ *Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute, National Research Center "Kurchatov Institute", Gatchina, 188300 Russia*

² *Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia*

³ *Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 123098 Russia*

*e-mail: gvinogradskaya@mail.ru

Often detection of human cytomegalovirus (HCMV) DNA and proteins in malignant tumors raises a question about an impact of the virus in carcinogenesis and tumor progression. HCMV proteins were shown to regulate the key processes involved in tumorigenesis. Whereas assessment of a role of HCMV as an oncogenic factor is only starting, its ability to promote tumor progression is generally accepted. In the current review we discuss viral factors and cellular molecular pathways that affect resistance of cancer cells to therapy. CMV inhibits apoptosis of tumor cells, which not only promotes tumor progression, but also reduces the sensitivity of cells to antitumor therapy. It was shown that in various types of tumors autophagy can promote either cell survival or cell death. In leukemia cells HCMV induced a "protective" autophagy that suppresses apoptosis. Further investigation of viral factors that mediate drug resistance is needed, as it may help to the development of agents that can restore sensitivity of tumors to anticancer agents.

Keywords: cytomegalovirus, oncomodulation, apoptosis, autophagy, drug resistance