

DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-1-8-17



Таргетирование комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF в терапии онкологических заболеваний

М.В. Немцова^{1,2}, И.В. Буре¹¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1**Контакты:** Марина Вячеславовна Немцова nemtsova_m_v@mail.ru

Ремоделирование хроматина является одним из основных эпигенетических путей регуляции экспрессии генов как в норме, так и при онкологических заболеваниях. Гены, кодирующие белковые субъединицы комплексов ремоделирования SWI/SNF, часто мутируют и/или изменяют свою экспрессию в опухолях человека, влияя на программу экспрессии многих генов при канцерогенезе, что связано с возникновением и прогрессированием рака. Сегодня не существует терапевтических препаратов, которые бы непосредственно изменяли структуру хроматина, поскольку этот комплексный процесс требует привлечения большого количества генов, белков, некодирующих транскриптов и других молекул-посредников. Тем не менее воздействие на комплексы ремоделирования хроматина можно проводить, последовательно влияя на субъединицы и кодирующие их гены, а также некодирующие РНК, которые регулируют работу данных комплексов и направляют их в районы генов-мишеней. Предложены несколько успешных стратегий воздействия на эпигенетические регуляторы, связанные с хроматином, чтобы вызвать синтетическую летальность опухолевых клеток и блокировать опухолевый рост. Для воздействия на процессы ремоделирования хроматина исследуют различные стратегии и механизмы: от ингибиторов бромодоменов отдельных субъединиц до прямого воздействия на функцию SWI/SNF посредством разрушения его основной субъединицы аденозинтрифосфатазы.

В обзоре подробно проанализированы пути и механизмы воздействия на комплекс ремоделирования хроматина SWI/SNF (от экспериментов на опухолевых клетках и модельных животных до сочетанного использования клинических препаратов для лечения онкологических пациентов) с целью получения стойкого противоопухолевого эффекта.

Ключевые слова: ремоделирование хроматина, SWI/SNF, соматические мутации, синтетическая летальность опухолевых клеток, ингибиторы бромодоменов

Для цитирования: Немцова М.В., Буре И.В. Таргетирование комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF в терапии онкологических заболеваний. Успехи молекулярной онкологии 2023;10(1):8–17. DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-1-8-17

Targeting of the SWI/SNF chromatin remodeling complex in cancer therapy

M. V. Nemtsova^{1,2}, I. V. Bure¹¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;²Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115478, Russia**Contacts:** Marina Vyacheslavovna Nemtsova nemtsova_m_v@mail.ru

Chromatin remodeling is the one of the main epigenetic ways of gene expression regulation both in normal cells and in oncological diseases. Genes encoding protein subunits of SWI/SNF remodeling complexes often mutate and/or change their expression in human tumors, affecting the expression programs of many genes during carcinogenesis, which is associated with the occurrence and progression of cancer. Today, there are no therapeutic drugs that could directly change the structure of chromatin because of complexity of this process with involvement of a large number of genes, proteins, non-coding transcripts and other intermediary molecules. However, the chromatin remodeling complexes can be affected by consistent influence on the subunits and the genes encoding them, as well as the non-coding RNAs that regulate the operation of these complexes and direct them to the target gene regions. Today, several successful strategies have

been proposed to influence epigenetic regulators associated with chromatin in order to cause synthetic lethality of cancer cells and block tumor growth. To influence the processes of chromatin remodeling, various strategies and mechanisms are being investigated, from inhibitors of bromodomains of individual subunits to direct effects on the function of SWI/SNF by destroying its main adenosine triphosphatase subunit. In our review, we analyze the ways and mechanisms of influencing the SWI/SNF chromatin remodeling complex in order to obtain a stable antitumor effect, from experiments on tumor cells and animal models to the combined use of clinical drugs for the treatment of cancer patients.

Keywords: chromatin remodeling, SWI/SNF, somatic mutations, synthetic lethality of cancer cells, bromodomain inhibitors

For citation: Nemtsova M.V., Bure I.V. Targeting of the SWI/SNF chromatin remodeling complex in cancer therapy. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2023;10(1):8–17. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-1-8-17

ВВЕДЕНИЕ

В ядре клетки ДНК находится в ассоциации с белками и нуклеиновыми кислотами и формирует структуру, называемую хроматином. Хроматин является изменяемой структурой и может образовывать как плотную неактивную закрытую конформацию, называемую гетерохроматином, так и активную некомпактную структуру – эухроматин. В состоянии гетерохроматина ДНК суперспирализована и плотно ассоциирована с белками, что пространственно ограничивает связь регуляторных и энхансерных областей с транскрипционными факторами, в результате чего экспрессия генов в значительной степени инактивирована. Переход закрытого хроматина в открытое состояние (эухроматин) осуществляется с помощью различных эпигенетических механизмов, таких как деметилирование ДНК или ацетилирование гистонов, а также действие комплексов ремоделирования хроматина. В состоянии эухроматина факторы транскрипции, ассоциированные белковые факторы и молекулы-посредники получают доступ к своим генам-мишеням и активируют их экспрессию, включая сигнальные каскады и биологические пути, необходимые для жизни клетки в определенный момент [1].

Ремоделирование хроматина является одним из основных эпигенетических путей регуляции экспрессии генов как в норме, так и при различных видах патологии человека. Комплексы ремоделирования хроматина изменяют его конфигурацию, воздействуя вместе с другими эпигенетическими механизмами, такими как метилирование/деметилирование ДНК и модификации гистонов. Эти комплексы реконструируют нуклеосомы АТФ-зависимым (АТФ – аденозинтрифосфат) образом или заменяют стандартные гистоновые белки на варианты и играют большую роль в осуществлении процессов клеточной жизни, таких как репарация повреждений ДНК, рекомбинация, репликация и контроль транскрипции. Сегодня очевидно, что осуществление этих процессов связано с участием нового класса транскриптов-регуляторов – некодирующих РНК (нкРНК). Взаимодействие между белками, участвующими в ремоделировании хроматиновой структуры, и нкРНК является основой функционирования эпигенетических процессов в клетках в норме и при патологии [2].

Гены, кодирующие белковые субъединицы комплексов ремоделирования хроматина, мутируют и/или изменяют свою экспрессию в опухолях человека, влияя на программу экспрессии многих генов при канцерогенезе, что связано с возникновением и прогрессированием рака [3].

Современный технологический прогресс, способствующий совершенствованию молекулярно-генетических методов и увеличению массива исследований, позволяет получить значительное количество информации о нарушении эпигенетических механизмов, в том числе и о нарушении хроматиновой архитектуры, при канцерогенезе. Одним из основных механизмов, влияющих на белки-регуляторы хроматиновой конформации, является их изменение в опухолевой ткани в результате соматических мутаций и структурных перестроек ДНК. Также к механизмам, приводящим к невозможности поддержания исходной структуры хроматина в опухолевых клетках, можно отнести непосредственное или опосредованное изменение экспрессии белков, ремоделирующих хроматин. Это может происходить как в результате направленного влияния на экспрессию гена, так и при изменении функции посредника, осуществляющего взаимодействие белка с другими белками и молекулами. Также способом, влияющим на хроматиновую конформацию, является нарушение эффективного связывания комплексов с молекулами-посредниками, к которым относятся регулирующие некодирующие транскрипты, такие как длинные некодирующие РНК (днРНК) и микроРНК. Некодирующие транскрипты выступают основными регуляторами и мессенджерами, участвующими в реализации различных эпигенетических механизмов, в том числе в установлении и поддержании определенной хроматиновой конформации.

Таргетирование молекулярных мишеней, связанных с формированием злокачественного потенциала опухоли, сегодня активно используется при лечении онкологических пациентов в практической медицине. Тем не менее не для всех типов опухолей выявлены потенциальные мишени и предложены эффективные средства лечения. Воздействие на эпигенетические регуляторы злокачественного роста представляет большой интерес, но его механизмы еще недостаточно изучены. Определение стратегий непосредственного

или опосредованного влияния на эпигенетические механизмы позволит более эффективно контролировать процессы канцерогенеза с целью блокирования опухолевого роста.

Хроматин является сложной и подвижной во времени и пространстве структурой, законы функционирования которой нам до конца не понятны. Действие терапевтических средств, направленных на ремоделирующие комплексы, может распространяться как непосредственно на белковые субъединицы, составляющие комплексы и кодирующие их гены, так и на нкРНК, которые активируют или инактивируют работу этих комплексов и направляют их в районы генов-мишеней. При этом необходимо учитывать, что белки-ремоделлеры могут параллельно осуществлять дополнительные функции, способствующие или препятствующие опухолевому росту. Поэтому направленное воздействие на комплексы ремоделирования и их субъединицы может затрагивать эти дополнительные молекулярные механизмы, способствуя более качественному использованию противоопухолевого потенциала. Еще одна сложность терапевтического влияния на комплексы ремоделирования хроматина при канцерогенезе состоит в их точной направленности на определенный тип клеток, поскольку белки ремоделирования хроматина могут действовать различными путями в разных типах опухолевых клеток, выполняя супрессивную или онкогенную функцию.

Данный обзор посвящен стратегиям воздействия на комплексы ремоделирования хроматина и формирующие их субъединицы, которые уже используются или находятся в фазе клинических испытаний. Применение этих стратегий в клинической практике позволит обеспечить более эффективное влияние на опухолевый рост, что может привести к значительному успеху в лечении онкологических пациентов.

КОМПЛЕКСЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ХРОМАТИНА SWI/SNF И ФОРМИРУЮЩИЕ ИХ СУБЪЕДИНИЦЫ

АТФ-зависимые комплексы ремоделирования хроматина представляют собой группу эпигенетических регуляторов, которые изменяют сборку нуклеосом и регулируют доступность факторов транскрипции к ДНК, что приводит к динамической регуляции экспрессии генов. Они делятся на 4 эволюционно консервативных семейства: SWI/SNF, ISWI, CHD и INO80 [4]. Комплекс ремоделирования хроматина SWI/SNF изменяет доступность хроматина за счет его репозиционирования, удаления нуклеосом или гистоновых димеров. Кроме того, комплекс SWI/SNF контролирует транскрипцию, активируя промоторные/энхансерные области и частично регулируя ацетилирование гистона H3K27 (H3K27ac), который является маркером активно работающих промоторов/энхансеров [5]. Комплексы ISWI и CHD контролируют созревание, сборку и размещение нуклеосом, тогда как INO80 осуществляет удаление и замену гистонов.

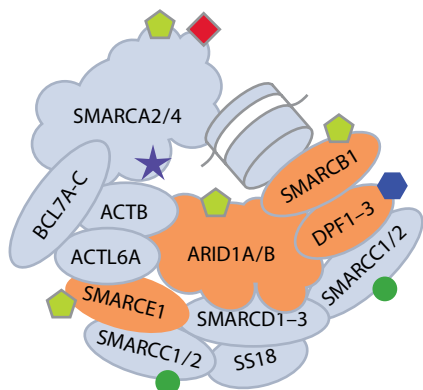
Комплексы ремоделирования хроматина SWI/SNF представлены 3 типами: каноническими сBAF, PBAF, а также неканоническим ncBAF. Все они содержат одинаковые АТФазы (SMARCA2/4), но различаются формирующими их субъединицами и вспомогательными белками, определяющими специфичность связывания с ДНК для каждого комплекса (см. рисунок). У человека в состав комплексов SWI/SNF входят взаимоисключающие АТФазы BRM (SMARCA2) и BRG1 (SMARCA4), которые связываются с белковыми факторами BAF155 (SMARCA1) и BAF170 (SMARCA2), стабилизирующими формирование комплекса, и субъединицей SNF5 (SMARCB1), содержащей неспецифический домен для связывания с ДНК. Вспомогательные субъединицы BAF250a (ARID1A), BAF250b (ARID1B) и BAF200 (ARID2) непосредственно взаимодействуют с ДНК. Белок BAF180 (PBRM1) связывается с ARID2 и формирует полибромассоциированный BAF (PBAF), но при этом не взаимодействует с ARID1A или ARID1B [6].

Комплексы SWI/SNF играют фундаментальную роль в поддержании и регуляции доступа факторов транскрипции к генам-мишеням и проявляют значительную активность, моделирующую опухоль, запуская перепрограммирование клеточных процессов и активируя онкогенные программы. Процесс ремоделирования хроматина как в нормальной, так и в опухолевой клетке является подвижным и многоступенчатым. Сегодня наших знаний о его формировании в норме и при канцерогенезе явно недостаточно, но использование имеющихся данных о последовательных этапах и механизмах, участвующих в этом процессе, позволяет разрабатывать эффективные способы воздействия на них с целью получения новых противоопухолевых препаратов.

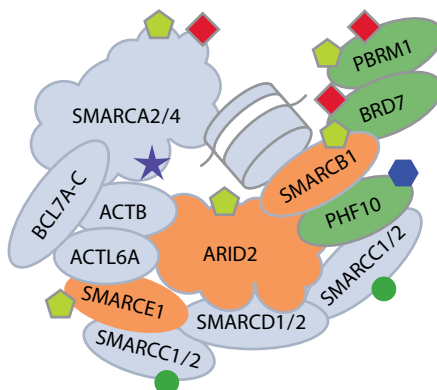
СОМАТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ В ГЕНАХ SWI/SNF КОМПЛЕКСА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ХРОМАТИНА

Большое число белковых субъединиц, формирующих комплекс SWI/SNF, кодируется многочисленными генами, которые часто мутируют в процессе канцерогенеза [8]. Аномалии в генах, кодирующих субъединицы комплексов SWI/SNF, обнаруживаются примерно у 20 % пациентов с различными видами опухолей [6]. При исследовании структуры комплекса BAF человека было показано, что основная часть онкогенных мутаций изменяет те белковые области, которые осуществляют взаимодействие между субъединицами, отвечают за связь с регуляторными белками или взаимодействуют с нуклеосомами, в результате чего активность комплекса по ремоделированию хроматина изменяется [9]. Однако показано, что в генах комплекса SWI/SNF возникают не только мутации потери функции; некоторые из них амплифицируются при определенных видах рака. Распространенность амплификации сильно зависит от типа опухоли и чаще всего встречается при плоскоклеточном раке легкого,

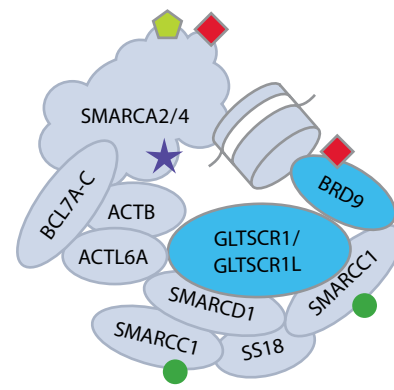
Канонический cBAF / Canonical cBAF



Комплекс PBAF / PBAF complex



Неканонический ncBAF / Non-canonical ncBAF



- ★ АТФазный домен / ATPase domain
- ⬠ ДНК-связывающий домен / DNA-binding domain
- ◆ Бромодомен / Bromodomain
- Хромодомен / Chromodomain
- ⬠ PHD-пальцевой домен / PHD-finger domain

Комплексы ремоделирования хроматина SWI/SNF [7]. Все 3 комплекса имеют центральную аденозинтрифосфатазу (АТФазу) (SMARCA2/4), а также различные общие и уникальные субъединицы, которые содержат определенные белковые домены (АТФазный, ДНК-связывающий, бромодомен, хромодомен, PHD-пальцевой домен). Канонический cBAF содержит ARID1A или ARID1B и DPF1/2/3 в качестве дополнительных субъединиц. Комплекс PBAF включает SMARCA2/4 в качестве АТФазы и ARID2, PBRM1, BRD7 и PHF10 в качестве специфических субъединиц. Неканонический ncBAF содержит BRD9 и GLTSCR1/GLTSCR1L в качестве специфических субъединиц и SMARCA2/4 в качестве АТФазы. Одинаковые белки в комплексах имеют один и тот же цвет, различающиеся белки – разные цвета

SWI/SNF chromatin remodeling complexes [7]. All three complexes have a central adenosine triphosphatase (ATPase) (SMARCA2/4), as well as various common and unique subunits that contain certain protein domains (ATPase, DNA-binding, bromodomain, chromodomain, PHD-finger domain). Canonical cBAF contains ARID1A or ARID1B and DPF1/2/3 as additional subunits. The PBAF complex contains SMARCA2/4 as an ATPase and ARID2, PBRM1, BRD7 and PHF10 as specific subunits. Non-canonical ncBAF contains BRD9 and GLTSCR1/GLTSCR1L as specific subunits and SMARCA2/4 as ATPase. The same proteins in complexes have the same color; different proteins are colored differently

раке яичников и саркоме. Так, гены неканонического комплекса GBAF *BRD9* и *ACTL6A* продемонстрировали высокую частоту амплификации в различных типах опухолей. Показано, что их гиперэкспрессия связана со снижением выживаемости пациентов, но механизмы, приводящие к этому, до сих пор неизвестны [10].

Соматические делеции гена *SMARCB1*, приводящие к потере нормального аллеля, выявлены в педиатрических рабдоидных опухолях у пациентов с герминальными мутациями *SMARCB1*. Белок, кодируемый этим геном, снимает репрессивные структуры хроматина, позволяя транскрипционным факторам более эффективно получать доступ к генам-мишеням. В последнее время соматические мутации в *SMARCB1* связывают с развитием спорадических множественных менингиом и шванном [11]. Делеции *SMARCB1* в качестве второго события часто находят в недифференцированных желудочно-кишечных карциномах (UGCs), которые отличаются широким спектром морфологических проявлений: от «рабдоидных» признаков до аденокарциномы низкодифференцированной формы. Недавно было обнаружено, что и другие гены в комплексе SWI/SNF, включая *SMARCA4* и *SMARCA2*, участвуют в молекулярных механизмах, приводящих к развитию этого типа опухолей [12]. Часто такие новообразования характеризуются наличием микросателлитной нестабильности и мутациями генов репарации неспаренных оснований (mismatch repair genes, MMR) [13]. Инактивирующие мутации в гене *SMARCA4*

(*BRG1*), приводящие к потере функции одной из двух АТФаз комплекса SWI/SNF, выявляют примерно в 90 % случаев мелкоклеточной карциномы яичника гиперкальциемического типа [14].

Мутации *PBRM1* определены в 40 % случаев карциномы почек [15]. Известно, что *PBRM1* действует как ген-супрессор при канцерогенезе почек; его инактивация играет критическую роль в развитии и прогрессировании светлоклеточной карциномы почки (скПКР). Потеря экспрессии *Vhl* и *Pbrm1* в почках мыши приводит к развитию светлоклеточных карцином [16]. Частота соматических мутаций *PBRM1* при скПКР у человека, по данным COSMIC и Атласа генома рака (The Cancer Genome Atlas, TCGA), уступает лишь гену *VHL*. Полагают, что измененные гены *PBRM1* и *VHL* совместно участвуют в канцерогенезе почки, и снижение их экспрессии ассоциировано с повышенной агрессивностью опухоли [17]. Исследования, в которых участвовали больные скПКР, показали, что биаллельная потеря *PBRM1* связана с лучшим ответом на лечение анти-PD-1- или анти-PD-L1-препаратами (PD-1 – рецептор программируемой клеточной гибели 1; PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1) при скПКР, независимо от мутационной нагрузки опухоли [18]. Мутации в *PBRM1*, *ARID2* и в других компонентах SWI/SNF чаще встречаются у пациентов с полным или частичным ответом на лечение ингибиторами контрольных точек по сравнению с пациентами, которые не отвечают на

терапию [19]. Возможно, эффективное использование иммунотерапии при скПКР связано с инактивацией генов эпигенетической регуляции, участвующих в ремоделировании хроматина, но их роль в формировании иммунного микроокружения опухоли остается неясной и противоречивой [20].

Ген *ARID1A* кодирует один из ключевых компонентов комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF. Изменения *ARID1A* выявлены в различных типах опухолей: в 45 % случаев светлоклеточного рака яичников, в 37 % – рака эндометрия, в 20–30 % – рака желудка, в 20 % – рака мочевого пузыря, в 14 % – гепатоцеллюлярного рака, в 12 % – меланом, в 9 % – колоректального рака, в 8 % – рака легкого, в 4 % – рака поджелудочной железы и в 3 % – рака молочной железы [21]. Исследования соматических мутаций в опухолях желудка, проведенные с помощью высокопроизводительного параллельного секвенирования (next generation sequencing, NGS), показали, что до 47 % случаев аденокарцином желудка имеют мутации хроматин-ремоделирующих генов, причем соматические мутации *ARID1A* отличались наибольшей частотой [22]. Дефицит *ARID1A* в опухолях также часто коррелирует с наличием микросателлитной нестабильности. Соматические мутации в *ARID1A* являются ключевым событием для опухолей желудка с микросателлитной нестабильностью и часто определяются в опухолях, связанных с EBV-инфекцией (EBV – вирус Эпштейна–Барр). Клинически потеря экспрессии *ARID1A* коррелирует с более крупными размерами опухоли, более глубокой инвазией, метастазами в лимфатические узлы и плохим прогнозом [23]. Как и другие опухоли с нарушением функции белков комплексов ремоделирования хроматина, карциномы желудка, имеющие мутации *ARID1A*, характеризуются более интенсивной экспрессией PD-L1, способствуя более активному ответу на иммунотерапию и лучшей выживаемости пациентов. Поэтому мутации *ARID1A* могут служить биомаркером чувствительности к иммунотерапии у больных раком желудочно-кишечного тракта [24]. Связь соматических мутаций в генах *ARID1A*, *PBRM1* и *SMARCB1* с микросателлитной нестабильностью позволяет предположить наличие в мутантных опухолях проблемы с системами репарации ДНК. Нарушение механизмов репарации ДНК приводит к накоплению соматических мутаций в опухоли и увеличению мутационной нагрузки, поэтому эффективное использование терапии ингибиторами контрольных точек опосредованно связано с нарушением функции генов-ремоделлеров хроматина.

СТРАТЕГИИ ТАРГЕТИРОВАНИЯ БЕЛКОВЫХ СУБЪЕДИНИЦ КОМПЛЕКСА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ХРОМАТИНА SWI/SNF И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ

Одной из стратегий воздействия на эпигенетические регуляторы, связанные с хроматином, является

дополнительное блокирование белков ремоделирующего комплекса в опухолевой ткани, чтобы вызвать искусственную летальность опухолевых клеток. Ингибирование роста рабдоидных опухолей с дефицитом SNF5 (*SMARCB1*), полученное с помощью нокдауна BRG1 (*SMARCA4*) каталитической субъединицы SWI/SNF, позволяет предположить, что выживание опухолевых клеток, дефицитных по *SMARCB1*, может зависеть от остаточной активности комплекса SWI/SNF. Это подтверждается существованием взаимоисключающих субъединиц, входящих в состав SWI/SNF [25]. Исходя из того, что белки *ARID1A* и *ARID1B* в комплексе SWI/SNF являются взаимоисключающими, выживание опухолевых клеток с мутациями *ARID1A* может зависеть от присутствия *ARID1B* в остаточном комплексе SWI/SNF.

Такой же механизм работает и для BRM (*SMARCA2*) и BRG1 (*SMARCA4*), поскольку они формируют взаимоисключающие комплексы. Выживаемость *SMARCA2*-мутантных клеток может зависеть от остаточной активности *SMARCA4*-содержащего комплекса, и наоборот, нокдаун BRM (*SMARCA2*) избирательно подавляет рост BRG1-дефицитных клеток. Таким образом, появляется возможность нацеливания на остаточный комплекс SWI/SNF путем блокирования белков различных субъединиц для достижения противоопухолевого эффекта [26].

Другая стратегия получения синтетической летальности опухолевых клеток заключается в нацеливании на репрессивный комплекс поликомб (PRC2), роль которого противоположна комплексу SWI/SNF. PRC2 содержит гистоновую метилтрансферазу, которая накладывает репрессивную метку, триметилируя лизин в 27-м положении гистона H3 (H3K27me3), и таким образом приводит к формированию неактивной конформации хроматина. Ингибирование EZH2 – каталитической субъединицы PRC2 – предложено в качестве мишени для синтетической летальности опухолей с мутациями генов комплекса SWI/SNF [27]. При исследовании 5 химических ингибиторов EZH2 на культурах клеток, мутантных по *PBRM1*, было выявлено соединение L501–1669, которое избирательно ингибировало пролиферацию клеток с дефицитом *PBRM1* и подавляло триметилирование гистона H3 по 27-му лизину (H3K27me3). При этом было отмечено усиление апоптотической активности в клетках, дефицитных по *PBRM1*, что способствовало их летальности [28].

Показано также, что ингибиторы EZH2 могут снижать жизнеспособность *ARID1A*-дефицитных клеток дозозависимым образом у пациентов с раком желудка. Подтверждение селективной чувствительности к *ARID1A*-дефицитным клеткам в системе *in vitro* позволяет предположить потенциальную эффективность таргетной терапии ингибиторами EZH2 опухолей с соматическими мутациями *ARID1A* [29].

Наряду с ремоделированием хроматина субъединицы комплекса SWI/SNF *ARID1A*, *ARID1B* и *ARID2*

активно участвуют в процессах репарации поврежденного ДНК, двухцепочечных разрывов (DSB) и негомологичного соединения концов (NHEJ) [8]. Мутации *ARID1A* препятствуют восстановлению повреждений ДНК несколькими способами. Белок *ARID1A* требуется для установления открытого хроматина при повреждении ДНК, который необходим для нормального функционирования механизма NHEJ. Неспособность *ARID1A*-мутантных клеток к репарации NHEJ приводит к развитию частичной цитотоксической реакции при облучении клеток. Использование у модельных мышей, дефицитных по *ARID1A*, облучения в сочетании с *PARP*-ингибиторами действует синергетически, усиливая цитотоксичность в *ARID1A*-негативных опухолевых клетках [30]. Также субъединицы комплексов *SWI/SNF* участвуют в репарации повреждений ДНК, располагаясь в местах двухцепочечных разрывов ДНК, и облегчают фосфорилирование гистона H2AX через *ATM/ATR* [31]. Поэтому опухоли, имеющие мутации в генах комплекса *SWI/SNF*, чувствительны к лечению химиотерапевтическими препаратами, способствующими повреждению ДНК. Опухоли с дефицитом *ARID1A* имеют сниженную способность к репарации, что при лечении ингибиторами *PARP* усиливает противоопухолевый эффект в моделях как *in vitro*, так и *in vivo* [32].

Показано, что дефекты в *PBAF*-специфической субъединице (*PBRM1*) также способствуют синтетической летальности опухолевых клеток при использовании ингибиторов *PARP*. Механизм этой чувствительности связан с накоплением R-петель и репликативным стрессом, возникающим при делении клеток. R-петли — трехцепочечные структуры нуклеиновых кислот — возникают в процессе репликации и транскрипции, когда РНК взаимодействует с двухцепочечной ДНК в структуре хроматина, образуя гибриды РНК:ДНК. Их накопление также связано с повышенным уровнем повреждения ДНК, особенно в условиях репликативного стресса. При этом стрессе возникают остановки репликативной вилки вследствие накопления одноцепочечных разрывов (*SSB*) и появления аномальных структур (сшивок или модифицированных оснований) на участках ДНК, где происходит репликация. В опухолевых клетках с дефицитом *PBRM1* отмечена более высокая нагрузка на R-петли, что усиливает репликативный стресс и повреждение ДНК. Воздействие ингибиторов *PARP* при наличии дефекта *PBRM1* дополнительно усугубляет репликативный стресс, способствуя накоплению повреждений ДНК и образованию микроядер, что приводит к летальности опухолевых клеток [33].

Поскольку *PARP1/2* представляют собой ферменты, облегчающие репарацию *SSB*, эксцизионную репарацию оснований и гомологичную рекомбинацию, их дополнительная инактивация в опухолевых клетках позволяет эффективно блокировать репарационные механизмы, дополнительно к дефектам репарации, возникающей

из-за мутаций в субъединицах хроматин-ремоделирующих комплексов, и способствуют развитию синтетической летальности опухолевых клеток [34].

Еще одним механизмом, в котором участвуют гены комплекса *SWI/SNF*, является модулирование репарации неспаренных оснований ДНК (*MMR*), что напрямую связано с усилением мутационной нагрузки и микросателлитной нестабильности. *ARID1A* взаимодействует с белком *MMR MSH2*, функционально регулирует его присутствие в местах несовпадения оснований ДНК и, не влияя на его экспрессию, приводит к усилению мутационной нагрузки и последующей иммуногенности. Кроме того, субъединицы комплекса регулируют экспрессию генов, чувствительных к интерферону (*IFN*-чувствительных генов), ограничивая хроматиновую доступность комплекса *EZH2* и *PRC2* для генов, реагирующих на *IFN* [35]. Аберрации *ARID1A* ослабляют экспрессию *IFN*-зависимых генов и экспрессию хемокинов Th1-типа (*CXCL9* и *CXCL10*), а *SNF5 (SMARCB1)* и *BRG1 (SMARCA4)* модулируют экспрессию *IFN*-чувствительных генов через взаимодействие с белками *MYC* и *MAX* соответственно, блокируя их ингибирующую функцию в отношении генов, чувствительных к *IFN*. *SNF5* напрямую взаимодействует с *MYC* через *MYC HLH-LZ* и *SNF5 Rpt*-мотивы, а *BRG1* регулирует *MAX* — функционального партнера *MYC* [35]. Эти механизмы демонстрируют важность использования мутационного статуса *ARID1A*, *SMARCB1* и *SMARCA4* в качестве маркера микросателлитной нестабильности и чувствительности к терапии ингибиторами контрольных точек. Сегодня до конца не ясны все механизмы, посредством которых комплексы ремоделирования хроматина влияют на противоопухолевый иммунитет, но известно, что потеря *PBRM1* и *ARID2* приводит к усилению экспрессии генов, которые играют роль в передаче сигналов интерферона γ (*IFN-\gamma*), что может усиливать ответ на иммунотерапию [36]. Это связано с тем, что гиперэкспрессия *IFN-\gamma* активирует Янускиназу (*JAK*) и активатор транскрипции (*STAT*), которые передают сигналы, влияющие на все аспекты иммунной системы, в том числе запускают экспрессию *PD-L1* [37]. Кроме того, известно, что *SMARCB1*-мутантные рабдоидные опухоли обнаруживают инфильтрацию субпопуляциями Т-клеток, что свидетельствует об опухолеспецифическом иммунном ответе [38]. Недостаток *ARID1A* при его взаимодействии с *MSH2* — белком *MMR* — способствует увеличению опухолевой мутационной нагрузки с последующей активацией противоопухолевого иммунитета [39].

Также было выявлено, что комплексы *SWI/SNF* и *PRC2* непосредственно участвуют в контроле транскрипции *PD-L1*. При этом *BRM*-содержащий комплекс *SWI/SNF* может действовать как репрессор транскрипции локуса *PD-L1*, а *BRG1*-содержащий *SWI/SNF* и *PRC2* — совместно активировать экспрессию *PD-L1*. При мутациях и потере *PBRM1* оставшийся

комплекс BRG1 взаимодействует с PRC2, приводит к изменениям плотности хроматина и изменению позиции репрессивной метки H3K23me₃, хотя механизм, стоящий за этим, остается неясным. Таким образом, таргетные эпигенетические лекарства, ингибирующие EZH2, могут быть использованы в качестве иммуномодуляторов при лечении рака [40].

В настоящее время исследуется эффективность некоторых ингибиторов иммунных контрольных точек – ниволумаба, полностью человеческого антитела IgG4 к PD-1, пембролизумаба (МК-3475 или ламбролизумаба), высокоаффинного гуманизированного моноклонального антитела IgG4, нацеленного на PD-1, и MPDL3280A, сконструированного антитела IgG против PD-L1, – в лечении пациентов, имеющих повреждение компонентов SWI/SNF [41].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ, НЕПОСРЕДСТВЕННО ВЛИЯЮЩИЕ НА КОМПЛЕКСЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ХРОМАТИНА

Кроме подходов, опосредованно влияющих на комплексы ремоделирования хроматина и их дополнительные функции, сегодня активно исследуются химические и фармакологические агенты, которые могут непосредственно блокировать комплексы и их субъединицы. Разработка эффективных химических зондов прямого нацеливания на компоненты SWI/SNF с целью усиления синтетической летальности напрямую зависит от наличия определенных районов в молекуле белка, которые можно использовать для взаимодействия с химическими соединениями. Поэтому создание целевых лекарств для лечения онкологических пациентов сегодня в основном сосредоточено на субъединицах, имеющих АТФазные домены и содержащих бромодомены. Среди белков, составляющих комплекс, SMARCA2/4 содержат бромодомен и АТФазный домен, BRD7 и BRD9 – бромодомены, а PBRM1 имеет 6 tandemно действующих PBI-бромодоменов, что делает эти белки возможными мишенями для непосредственной инактивации комплекса. Бромодомены представляют собой высококонсервативные модули белок-белкового взаимодействия, которые распознают ацетилированные лизины на гистоновых хвостах, способствуя экспрессии генов-мишеней. Взаимодействие с ацетилированными лизинами происходит через специфический карман, который можно использовать для связывания с химическим ингибитором [42]. Бромодомены генов *BRD7/9*, *SMARCA2/4* и *PBI* считывают метки ацетилирования гистонов H3K14ac, H3K27ac или H3K9ac, тем самым рекрутируя комплексы ремоделирования хроматина SWI/SNF в районы генов-мишеней и активируя их экспрессию [7]. Хотя они и являются оптимальными мишенями для инактивации специфических субъединиц SWI/SNF, бромодомены идентифицированы во многих белках человека и не всегда связаны с ремоделированием хроматина. Использовать ингибиторы

бромодоменов для лечения опухолей было предложено довольно давно, и некоторые из них уже находятся на I–II стадиях клинических испытаний, но их применение в качестве специфических ингибиторов комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF не получило широкого распространения, поскольку специфические ингибиторы бромодомена не продемонстрировали способность индуцировать синтетическую летальность. Экспериментально было показано, что ингибиторы бромодомена не обладают специфичностью и имеют недостаточное значение для инактивации комплекса по сравнению с ингибиторами АТФазного домена [43].

При определении кристаллической структуры АТФазного домена SMARCA2 человека был обнаружен аллостерический карман, расположенный вблизи сайта связывания АТФ и пригодный для связывания химических соединений [44]. С использованием этого кармана для связывания был проведен скрининг химических соединений, который выявил несколько двойных низкомолекулярных ингибиторов BRM/BRG1, подавляющих BRM-зависимую экспрессию генов и проявляющих противоопухолевую активность в модели ксенотрансплантата рака легкого с мутацией *BRG1* при пероральном введении [44]. При оценке двойных ингибиторов АТФаз BRG1/BRM на разнообразных линиях опухолевых клеток обнаружено, что наибольшую чувствительность к их действию показали линии гемопоэтических клеток. При исследовании экспрессии генов и доступности хроматина в клетках острого миелоидного лейкоза было показано, что двойные ингибиторы направленно воздействуют на геномные локусы, связанные с онкогенными факторами транскрипции, подавляя гены, активированные в лейкозных клетках, включая *MYC*, который является мишенью для действия BRG1 при данной патологии [45].

Чтобы таргетировать комплекс SWI/SNF, играющий решающую роль в ремоделировании хроматина, использовали еще одну стратегию. Недавно разработали деструктор (PROTAC) AU-15330, который расщепляет субъединицы АТФазы SWI/SNF, SMARCA2 и SMARCA4 [46]. Высокоспецифичный и VHL-зависимый ингибитор компонентов АТФазы SWI/SNF (SMARCA2, SMARCA4 и PBRM1) проявляет цитотоксичность в опухоли при низких концентрациях. Показано, что полная инактивация АТФаз SWI/SNF индуцирует целенаправленную и быструю потерю доступности хроматина к генам *AR*, *FOXA1*, *MYC* и *ERG*, ослабляя их транскрипцию, а также транскрипцию связанных с ними генов и подавляя связанную с энхансером гиперэкспрессию драйверных онкогенов. Эти результаты подтверждают, что для сохранения энхансеров в открытой, свободной от нуклеосом конформации необходима постоянная активность комплекса ремоделирования SWI/SNF. Лечение деструктором SMARCA2/4 индуцировало значительное

ингибирование опухолевого роста в моделях ксено-трансплантатов, полученных из клеточных линий множественной миеломы и рака предстательной железы. При этом при длительном лечении деструктором SMARCA2/4 у мышей не наблюдалось выраженной токсичности, включая отсутствие тромбоцитопении, истощения бокаловидных клеток желудочно-кишечного тракта или дегенерации зародышевых клеток [47, 48].

Кроме непосредственного таргетирования комплекса SWI/SNF для противоопухолевого эффекта можно использовать дополнительные подходы и стратегии воздействия. Поскольку для достижения определенного эффекта в регуляции экспрессии необходимо участие нескольких эпигенетических механизмов, активация других эпигенетических механизмов может влиять на ремоделирование хроматина. Новые данные указывают, что такие эпигенетические ферменты, как лизин-специфическая деметилаза (LSD1), могут индуцировать противоопухолевый иммунный ответ при инактивации SWI/SNF. LSD1 демонстрирует высокий уровень экспрессии в SWI/SNF-мутантных опухолях яичника (мелкоклеточной карциномы яичника гиперкальциемического типа), а ингибирование ее активности вызывает противоопухолевый эффект в сочетании с блокадой иммунных контрольных точек [49]. Эти данные свидетельствуют о возможном потенциале использования лизин-специфической деметилазы 1 в качестве мишени при комбинированной иммунотерапии SWI/SNF-мутированных опухолей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время стало возможным использование эпигенетических механизмов в качестве мишеней для создания противоопухолевых препаратов и стратегий терапевтического воздействия на рост опухоли. В поисках эффективных методов лечения новообразований исследуют все известные эпигенетические механизмы: метилирование/деметиляция ДНК, химическую модификацию гистоновых белков (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и др.), влияние нкРНК, а также ремоделирование хроматина. Некоторые соединения сегодня уже одобрены в качестве терапевтических агентов для различных типов опухолей или находятся в стадии клинических испытаний. Это препараты, воздействующие на метилирование/деметиляцию ДНК (азациитидин, децитабин, зебуларин и др.) и химическую модифика-

цию гистоновых белков (ингибиторы гистоновых деацетилаз и гистоновых метилтрансфераз и др.) [50]. Комплексы ремоделирования хроматина, включая комплекс SWI/SNF, являются заманчивой мишенью для противоопухолевого воздействия, поскольку имеют высокую частоту мутаций в своих белковых субъединицах примерно в 20–25 % опухолей различного типа.

Результаты проведенных исследований подтверждают, что любая клетка (нормальная или опухолевая) зависит от поддержания определенной хроматиновой конформации, а при блокировке функции, регулирующей состояние хроматина, однозначно погибает. Недостаточно ясен механизм формирования состояния хроматина, который необходим на определенный момент времени и для определенного типа клеток, но были достигнуты некоторые успехи в изучении его составляющих: так, были найдены способы использования этих процессов для влияния на жизнеспособность опухолевых клеток. Как известно, регуляция состояния хроматина невозможна без некодирующих транскриптов (днРНК, микроРНК и др.); их роль в осуществлении этого сложного процесса сегодня активно изучается. Уже разрабатываются и исследуются фармакологические агенты, способные блокировать роль данных посредников и регуляторов в формировании структуры хроматина и экспрессии генов.

Фармакологические агенты, которые сегодня предложены для воздействия на процессы ремоделирования хроматина, используют различные стратегии и механизмы для получения противоопухолевого эффекта: от применения ингибиторов бромодоменов отдельных субъединиц комплекса до прямого воздействия на функцию SWI/SNF путем разрушения его основной субъединицы. Пока не удалось предложить контролируемую стратегию изменения состояния хроматина, но стратегия воздействия на процессы жизнедеятельности опухолевых клеток активно исследуется в различных фазах клинических испытаний. И хотя использование антиэпигенетических средств в виде монотерапии не всегда приводит к успеху, комбинированное воздействие на эпигенетические механизмы в сочетании с дополнительной химио-, иммуно- или таргетной терапией позволяет добиться хороших результатов как в экспериментах на моделях клеток и животных, так и при лечении пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007;128(4):693–705. DOI: 10.1016/j.cell.2007.02.005
- Patty B.J., Hainer S.J. Non-coding RNAs and nucleosome remodeling complexes: an intricate regulatory relationship. *Biology* 2020;9(8):213. DOI: 10.3390/biology9080213
- Sharma T. Cancer epigenetics: chromatin remodeling and other epigenetic mechanisms. In: *Understanding cancer*. Elsevier, 2022. Pp. 149–58.
- Clapier C.R., Iwasa J., Cairns B.R. et al. Mechanisms of action and regulation of ATP-dependent chromatin-remodelling complexes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017;18(7):407–22. DOI: 10.1038/nrm.2017.26
- Krishnamurthy N., Kato S., Lippman S. et al. Chromatin remodeling (SWI/SNF) complexes, cancer, and response to immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2022;10:e004669. DOI:10.1136/jitc-2022-004669
- Mullen J., Kato S., Sicklick J.K. et al. Targeting ARID1A mutations in cancer. *Cancer Treat Rev* 2021;100:102287. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102287
- Wanior M., Krämer A., Knapp S. et al. Exploiting vulnerabilities of SWI/SNF chromatin remodelling complexes for cancer therapy. *Oncogene* 2021;40(21):3637–54. DOI: 10.1038/s41388-021-01781-x
- Mathur R. ARID1A loss in cancer: Towards a mechanistic understanding. *Pharmacol Ther* 2018;190:15–23. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.05.001
- Mashtalir N., Suzuki H., Farrell D.P. et al. A Structural model of the endogenous human BAF complex informs disease mechanisms. *Cell* 2020;183(3):802–17.e24. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.051
- Sima X., He J., Peng J. et al. The genetic alteration spectrum of the SWI/SNF complex: the oncogenic roles of BRD9 and ACTL6A. *PLoS One* 2019;14(9):e0222305. DOI: 10.1371/journal.pone.0222305
- Torres-Martin M., Kusak M.E., Isla A. et al. Whole exome sequencing in a case of sporadic multiple meningioma reveals shared NF2, FAM109B, and TPRXL mutations, together with unique SMARCB1 alterations in a subset of tumor nodules. *Cancer Genet* 2015;208(6):327–32. DOI: 10.1016/j.cancergen.2015.03.012
- Tokunaga R., Xiu J., Goldberg R.M. et al. The impact of ARID1A mutation on molecular characteristics in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2020;140:119–29. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.09.006
- Ahadi M.S., Fuchs T.L., Clarkson A. et al. Switch/sucrose-non-fermentable (SWI/SNF) complex (SMARCA4, SMARCA2, INI1/SMARCB1)-deficient colorectal carcinomas are strongly associated with microsatellite instability: an incidence study in 4508 colorectal carcinomas. *Histopathology* 2022;80(6):906–21. DOI: 10.1111/his.14612
- Clarke B.A., Witkowski L., Ton Nu T.N. et al. Loss of SMARCA4 (BRG1) protein expression as determined by immunohistochemistry in small-cell carcinoma of the ovary, hypercalcaemic type distinguishes these tumours from their mimics. *Histopathology* 2016;69(5):727–38. DOI: 10.1111/his.12988
- Wang J., Xi Z., Xi J. et al. Somatic mutations in renal cell carcinomas from Chinese patients revealed by whole exome sequencing. *Cancer Cell Int* 2018;18:159. DOI: 10.1186/s12935-018-0661-5
- Nargund A.M., Pham C.G., Dong Y. et al. The SWI/SNF protein PBRM1 restrains VHL-loss-driven clear cell renal cell carcinoma. *Cell Rep* 2017;18(12):2893–906. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.074
- Högner A., Krause H., Jandrig B. et al. PBRM1 and VHL expression correlate in human clear cell renal cell carcinoma with differential association with patient's overall survival. *Urol Oncol* 2018;36(3):94.e1–14. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.10.027
- Braun D.A., Hou Y., Bakouny Z. et al. Interplay of somatic alterations and immune infiltration modulates response to PD-1 blockade in advanced clear cell renal cell carcinoma. *Nat Med* 2020;26(6):909–18. DOI: 10.1038/s41591-020-0839-y
- Miao D., Margolis C.A., Gao W. et al. Genomic correlates of response to immune checkpoint therapies in clear cell renal cell carcinoma. *Science* 2018;359(6377):801–6. DOI: 10.1126/science.aan5951
- Liu X.-D., Kong W., Peterson C.B. et al. PBRM1 loss defines a nonimmunogenic tumor phenotype associated with checkpoint inhibitor resistance in renal carcinoma. *Nat Commun* 2020;11(1):2135. DOI: 10.1038/s41467-020-15959-6
- Wu J.N., Roberts C.W.M. ARID1A mutations in cancer: another epigenetic tumor suppressor? *Cancer Discov* 2013;3(1):35–43. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0361
- Nemtsova M.V., Kalinkin A.I., Kuznetsova E.B. et al. Mutations in epigenetic regulation genes in gastric cancer. *Cancers* 2021;13(18):4586. DOI: 10.3390/cancers13184586
- Yamamoto H., Watanabe Y., Maehata T. et al. An updated review of gastric cancer in the next-generation sequencing era: insights from bench to bedside and vice versa. *World J Gastroenterol* 2014;20(14):3927–37. DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.3927
- Li L., Li M., Jiang Z. et al. ARID1A Mutations are associated with increased immune activity in gastrointestinal cancer. *Cells* 2019;8(7):678. DOI: 10.3390/cells8070678
- Moe K.C., Maxwell J.N., Wang J. et al. The SWI/SNF ATPase BRG1 facilitates multiple pro-tumorigenic gene expression programs in SMARCB1-deficient cancer cells. *Oncogenesis* 2022;11(1):30. DOI: 10.1038/s41389-022-00406-6
- Oike T., Ogiwara H., Tominaga Y. et al. A synthetic lethality-based strategy to treat cancers harboring a genetic deficiency in the chromatin remodeling factor BRG1. *Cancer Res* 2013;73(17):5508–18. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4593
- Bitler B.G., Aird K.M., Zhang R. Epigenetic synthetic lethality in ovarian clear cell carcinoma: EZH2 and ARID1A mutations. *Mol Cell Oncol* 2016;3(1):e1032476. DOI: 10.1080/23723556.2015.1032476
- Huang K., Sun R., Chen J. et al. A novel EZH2 inhibitor induces synthetic lethality and apoptosis in PBRM1-deficient cancer cells. *Cell Cycle* 2020;19(7):758–71. DOI: 10.1080/15384101.2020.1729450
- Yamada L., Saito M., Thar Min A.K. et al. Selective sensitivity of EZH2 inhibitors based on synthetic lethality in ARID1A-deficient gastric cancer. *Gastric Cancer* 2021;24(1):60–71. DOI: 10.1007/s10120-020-01094-0
- Park Y., Chui M.H., Suryo Rahmanto Y. et al. Loss of ARID1A in tumor cells renders selective vulnerability to combined ionizing radiation and PARP inhibitor therapy. *Clin Cancer Res* 2019;25(18):5584–94. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4222
- Park J.-H., Park E.-J., Lee H.-S. et al. Mammalian SWI/SNF complexes facilitate DNA double-strand break repair by promoting γ -H2AX induction. *EMBO J* 2006;25(17):3986–97. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601291
- Shen J., Peng Y., Wei L. et al. ARID1A deficiency impairs the DNA damage checkpoint and sensitizes cells to PARP inhibitors. *Cancer Discov* 2015;5(7):752–67. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0849
- Chabanon R.M., Morel D., Eychenne T. et al. PBRM1 deficiency confers synthetic lethality to DNA repair inhibitors in cancer. *Cancer Res* 2021;81(11):2888–902. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0628
- Tsuda M., Fukuda A., Kawai M. et al. The role of the SWI/SNF chromatin remodeling complex in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Sci* 2021;112(2):490–7. DOI: 10.1111/cas.14768
- Zhou M., Yuan J., Deng Y. et al. Emerging role of SWI/SNF complex deficiency as a target of immune checkpoint blockade

- in human cancers. *Oncogenesis* 2021;10(1):3. DOI: 10.1038/s41389-020-00296-6
36. Pan D., Kobayashi A., Jiang P. et al. A major chromatin regulator determines resistance of tumor cells to T cell-mediated killing. *Science* 2018;359(6377):770–5. DOI: 10.1126/science.aao1710
 37. Villarino A.V., Kanno Y., O’Shea J.J. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol* 2017;18(4):374–84. DOI: 10.1038/ni.3691
 38. Leruste A., Tosello J., Ramos R.N. et al. Clonally expanded T cells reveal immunogenicity of rhabdoid tumors. *Cancer Cell* 2019;36(6):597–612.e8. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.10.008
 39. Shen J., Ju Z., Zhao W. et al. ARID1A deficiency promotes mutability and potentiates therapeutic antitumor immunity unleashed by immune checkpoint blockade. *Nat Med* 2018;24(5):556–62. DOI: 10.1038/s41591-018-0012-z
 40. Jancewicz I., Szarkowska J., Konopinski R. et al. PD-L1 Overexpression, SWI/SNF Complex deregulation, and profound transcriptomic changes characterize cancer-dependent exhaustion of persistently activated CD4+ T Cells. *Cancers* 2021;13(16):4148. DOI: 10.3390/cancers13164148
 41. Carbognin L., Pilotto S., Milella M. et al. Differential activity of nivolumab, pembrolizumab and MPDL3280A according to the tumor expression of programmed death-ligand-1 (PD-L1): sensitivity analysis of trials in melanoma, lung and genitourinary cancers. *PLoS One* 2015;10(6):e0130142. DOI: 10.1371/journal.pone.0130142
 42. Cochran A.G., Conery A.R., Sims R.J. Bromodomains: a new target class for drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18(8):609–28. DOI: 10.1038/s41573-019-0030-7
 43. Vangamudi B., Paul T.A., Shah P.K. et al. The SMARCA2/4 ATPase domain surpasses the bromodomain as a drug target in SWI/SNF-mutant cancers: insights from cDNA rescue and PFI-3 inhibitor studies. *Cancer Res* 2015;75(18):3865–78. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3798
 44. Papillon J.P.N., Nakajima K., Adair C.D. et al. Discovery of orally active inhibitors of brahma homolog (BRM)/SMARCA2 ATPase activity for the treatment of brahma related gene 1 (BRG1)/SMARCA4-mutant cancers. *J Med Chem* 2018;61(22):10155–72. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01318
 45. Rago F., Rodrigues L.U., Bonney M. et al. Exquisite sensitivity to dual BRG1/BRM ATPase inhibitors reveals broad SWI/SNF dependencies in acute myeloid leukemia. *Mol Cancer Res* 2022;20(3):361–72. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-21-0390
 46. Xiao L., Parolia A., Qiao Y. et al. Targeting SWI/SNF ATPases in enhancer-addicted prostate cancer. *Nature* 2022;601(7893):434–9. DOI: 10.1038/s41586-021-04246-z
 47. Schick S., Grosche S., Kohl K.E. et al. Acute BAF perturbation causes immediate changes in chromatin accessibility. *Nat Genet* 2021;53(3):269–78. DOI: 10.1038/s41588-021-00777-3
 48. Iurlaro M., Stadler M.B., Masoni F. et al. Mammalian SWI/SNF continuously restores local accessibility to chromatin. *Nat Genet* 2021;53(3):279–87. DOI: 10.1038/s41588-020-00768-w
 49. Soldi R., Ghosh Halder T., Weston A. et al. The novel reversible LSD1 inhibitor SP-2577 promotes anti-tumor immunity in SWItch/Sucrose-NonFermentable (SWI/SNF) complex mutated ovarian cancer. *PLoS One* 2020;15(7):e0235705. DOI: 10.1371/journal.pone.0235705
 50. Patnaik S., Anupriya. Drugs targeting epigenetic modifications and plausible therapeutic strategies against colorectal cancer. *Front Pharmacol* 2019;10:588. DOI: 10.3389/fphar.2019.00588

Вклад авторов

М.В. Немцова, И.В. Буре: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи, редактирование.

Authors' contributions

M.V. Nemtsova, I.V. Bure: literature review on the topic of the article, article writing, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Немцова / M.V. Nemtsova: <https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>

И.В. Буре / I.V. Bure: <https://orcid.org/0000-0003-2043-5848>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-75-10117).

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation (project Ref. No. 20-75-10117).

Статья поступила: 13.01.2023. **Принята к публикации:** 07.02.2023.

Article submitted: 13.01.2023. **Accepted for publication:** 07.02.2023.