

## МЕХАНИЗМЫ РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ РАКОВЫХ КЛЕТОК: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

© 2024 г. М.Г. Шарапов\*,#, Е.Е. Карманова\*, С.В. Гудков\*\*

\*Институт биофизики клетки Российской академии наук – обособленное подразделение ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН», Институтская ул., 3, Пушкино Московской области, 142290, Россия

\*\*Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, ул. Вавилова, 38, Москва, 119991, Россия

#E-mail: sharapov.mg@yandex.ru

Поступила в редакцию 01.10.2024 г.

После доработки 01.10.2024 г.

Принята к публикации 16.10.2024 г.

Лучевая терапия занимает одно из ключевых мест в арсенале методов лечения онкологических заболеваний. Этот неинвазивный метод активно применяется на протяжении многих десятилетий и демонстрирует высокую эффективность в борьбе с различными видами злокачественных новообразований. Несмотря на значительный прогресс в технологиях доставки ионизирующего излучения и внедрение таргетных препаратов-радиосенсибилизаторов и иммунотерапии, классическая лучевая терапия сталкивается с ограничениями, которые связаны с радиорезистентностью опухолевых клеток. Это обусловлено множеством факторов, таких как генетические мутации, метаболические особенности раковых клеток, их способность к репарации ДНК, наличие опухолевого микроокружения и многие другие. Радиорезистентность опухолей снижает успех лечения, что делает необходимым поиск новых подходов к повышению эффективности лучевой терапии. В этом обзоре обсуждаются основные принципы лучевой терапии и свойства раковых клеток, влияющие на их радиочувствительность. Рассматриваются как существующие методы преодоления радиорезистентности раковых клеток, так и перспективы их дальнейшего развития, что может значительно повысить эффективность лечения онкологических заболеваний.

*Ключевые слова:* рак, лучевая терапия, радиорезистентность.

DOI: 10.31857/S0006302924060117, EDN: NKWBSV

Заболеваемость раком становится все более серьезной проблемой для мирового здравоохранения. Примерно каждый пятый человек в течение

своей жизни сталкивается с этим заболеванием. Согласно данным Международного агентства по исследованию рака (International Agency for

*Сокращения:* ЛТ – лучевая терапия, ИИ – ионизирующее излучение, АФК – активные формы кислорода, DSB – двухцепочечные разрывы (double strand break), НМРЛ – немелкоклеточный рак легких, ТМЕ – микроокружение опухоли (tumor microenvironment), FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration), ICD – иммуногенная гибель клеток (immunogenic cell death), РСК – раковые стволовые клетки, EMT – эпителиально-мезенхимальный переход (epithelial-mesenchymal transition), ATM – серин/треониновая киназа или мутировавшая атаксия-телеангиэктазия (ataxia telangiectasia mutated), ATR – атаксия-телеангиэктазия и белок, связанный с Rad3 (ataxia telangiectasia and Rad3-related protein), DDR – ответ на повреждение ДНК (DNA damage response), PARP – поли[АДФ-рибоза]полимераза (poly[ADP-ribose]polymerase), PI3K – фосфоинозитид-3-киназа (phosphoinositide 3-kinases), EGFR – рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor), Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) – ядерный фактор эритроидный 2-родственный фактор 2, HIF – фактор, индуцируемый гипоксией (hypoxia-inducible factor), ЖК – жирные кислоты, CAF – ассоциированные с раком фибробласты (cancer-associated fibroblasts), TAM – ассоциированные с раком макрофаги (tumor-associated macrophages), MDSC – супрессорные клетки миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells), PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns), DAMP – молекулярные паттерны, связанные с повреждением (damage-associated molecular patterns), Akt (protein kinase B (PKB)) – протеинкиназа B, CDK (cyclin-dependent kinase) – циклин-зависимые киназы, CHK (checkpoint kinase) – киназа контрольной точки, EGF (epidermal growth factor) – эпидермального фактора роста, HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) – рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2, MAPK (p38 mitogen-activated protein kinases) – p38 митоген-активируемые протеинкиназы, NF-κB (nuclear factor κ of activated B cells – ядерный фактор κ активированных В-клеток), STAT (signal transducer and activator of transcription) – белки трансдукторы сигналов и активаторы транскрипции, TAM (tumor-associated macrophages) – ассоциированные с раком макрофаги, TGFβ (transforming growth factor β) – трансформирующий фактор роста β, VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов, лнРНК (lncRNA) – длинные некодирующие РНК, микроРНК (miR) – малые интерферирующие РНК, нкРНК – некодирующие РНК.

Research on Cancer, IARC), в 2022 г. было зарегистрировано около 20 миллионов новых случаев рака и 9.7 миллиона смертей от этого заболевания. Прогнозы неутешительны: к 2050 г. число новых случаев рака может достигнуть 35 миллионов, что демонстрирует нарастающий характер онкологических заболеваний и их значительное влияние на мировое сообщество [1]. В Российской Федерации также наблюдается тревожный рост заболеваемости. В 2022 г. было выявлено 624 835 новых случаев злокачественных новообразований, что на 7.6% больше по сравнению с 2021 г., когда было зафиксировано 580 415 случаев [2]. Это говорит о том, что онкология остается одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения в стране. Рак легких был наиболее часто диагностируемым типом рака в 2022 г., на него пришлось 12.4% всех случаев рака в мире. За ним следуют рак груди (11.6%), колоректальный рак (9.6%), рак простаты (7.3%) и рак желудка (4.9%). Эта статистика подчеркивает, что рак легких не только лидирует по числу новых случаев, но и является основной причиной смертности от рака, вызывая 1.8 миллиона смертей в год, что составляет 18.7% всех случаев смерти от рака. Колоректальный рак, рак печени, рак груди и рак желудка также входят в пятерку основных причин смертности [1]. Однако важно отметить, что эти показатели могут значительно варьироваться в зависимости от региона, отражая различия в доступе к медицинским услугам, уровнях диагностики и образе жизни [1].

Онкологи отмечают, что классическая химиотерапия и лучевая терапия, которые долгое время были основными методами лечения рака, уже достигают пределов своей эффективности. В связи с этим существует острая необходимость в разработке альтернативных подходов, которые могли бы повысить эффективность лечения и улучшить прогноз для пациентов [3, 4]. В последние 20 лет в области онкологии был достигнут значительный прогресс, особенно в части обнаружения и терапии рака. Современные методы лечения включают таргетную терапию [5, 6], иммунотерапию [7–9], а также антитела — конъюгаты лекарственных средств, которые демонстрируют многообещающие результаты в борьбе с раком [6, 10, 11]. Кроме того, персонализированные подходы, основанные на машинном обучении, открывают новые горизонты в онкологическом лечении, позволяя максимально точно адаптировать терапию под конкретного пациента [12].

Таким образом, несмотря на рост онкологической заболеваемости, разработки и усовершенствования новых методов диагностики и лечения рака продолжают развиваться. Особое внимание уделяется преодолению радиорезистентности опухолей и уменьшению побочных эффектов лучевой тера-

пии, что остается одной из самых актуальных биомедицинских проблем на сегодняшний день.

## ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА

Лучевая терапия (ЛТ) как сама по себе, так и в сочетании с другими методами, по-прежнему остается важнейшей стратегией лечения для многих неоперабельных форм рака (около 65% всех случаев) [9, 12–15]. В России ЛТ получают до 60% онкологических больных в зависимости от вида опухоли. В 2022 г. как самостоятельный метод ЛТ была использована в 7.0% случаев, а в комбинированных стратегиях — в среднем в 50% случаев [2]. Следует также отметить, что при некоторых формах рака ЛТ может оказаться не только наиболее безопасным и эффективным способом лечения, но также и экономически более выгодным подходом [19, 20]. Однако ее эффективность не одинакова для различных видов опухолей. ЛТ ограничивается радиорезистентностью и токсичностью для нормальных тканей. Хирургические и химиотерапевтические методы так же имеют свои ограничения [9, 12–16]. Например, рутинно используемые стандартные методы лечения опухолей головного мозга неэффективны: химиотерапия — из-за гематоэнцефалического барьера, системной токсичности и множественной лекарственной устойчивости, хирургическая резекция — из-за диффузной инвазии, инфильтративного разрастания и нечетких границ опухоли, а ЛТ — из-за повреждения здоровых клеток головного мозга [17, 18].

ЛТ основана на прямом и косвенном воздействии ионизирующего излучения ИИ на опухолевые клетки [21]. Ионизирующее излучение убивает клетки либо напрямую вызывая повреждение ДНК, либо за счет реактивных продуктов радиолитиза воды (реакция 1):



который усиливается в присутствии кислорода — «кислородный эффект» (реакция 2):



Эти первичные продукты реагируют между собой [22], образуя широкий спектр низкомолекулярных активных форм кислорода (АФК) ( $\text{OH}^\bullet$ ,  $\text{H}^\bullet$ ,  $\text{HO}_2^\bullet$ ,  $^1\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $^\bullet\text{NO}$ ,  $\text{ONOO}^-$ ,  $\text{HCO}_3^\bullet$ ) и продуктов их реакции с другими биомолекулами (органические радикалы ( $\text{R}^\bullet$ ,  $\text{RO}^\bullet$ ,  $\text{ROO}^\bullet$ ) и гидропероксиды ( $\text{ROOH}$ )) [23, 24]. В итоге образуются гидропероксиды липидов, карбонилы и долгоживущие радикальные формы белков [25], которые могут быть значительно разрушительнее первичных АФК [23]. Поскольку воздействие ИИ на нормальные клетки точно такое же, основным недостатком лучевой терапии является ее неспе-

цифичность [17]. Облучение, как правило, проводится в виде фракционированных доз в течение нескольких дней или недель. Классический режим фракционирования — это ежедневные фракции по 1.8–2.0 Гр, 5 дней в неделю, что в течение 3–7 недель позволяет достигнуть общей дозы 30–70 Гр [26]. Преимуществам фракционированного излучения при традиционной фотонной терапии способствуют «4R» — восстановление, репопуляция, перераспределение и реоксигенация (Repair, Repopulation, Redistribution, Reoxygenation), которые составляют фундаментальное обоснование радиационного фракционирования [27]. Однако установлено, что проведение длительных курсов ЛТ может отрицательно сказываться на эффективности лечения. Причиной этому является ускоренная репопуляция клонов опухоли, которые приобретают устойчивость к действию радиации [28, 29]. Радиорезистентные формы раковых клеток могут быть в разы и даже на порядки более устойчивыми к действию ИИ, а летальная доза может достигать 120 Гр [30]. Поэтому, в зависимости от особенностей опухоли и ее ответа на лечение, могут применяться альтернативные схемы, в том числе ускоренное фракционирование (гипер- и гипофракционирование). Гипофракционирование — это использование фракций более 2 Гр [26]. Гипофракционирование может нивелировать проблему резистентности, но оно неэффективно для сильно гипоксических раковых клеток, поэтому требуется либо системное адъювантное лечение, либо дальнейшее увеличение дозы [31]. Из-за этого гипофракционирование все равно может привести к побочным реакциям и плохому прогнозу [28]. Клинические испытания гиперфракционирования, направленного на снижение токсичности для нормальных тканей и повышение контроля опухоли, не увенчались успехом [26]. Поэтому идентификация прогностических биомаркеров радиорезистентности и возможность прогнозировать ответ на ЛТ может иметь решающее значение для принятия решения о выборе в пользу того или иного метода облучения или иных методов лечения [16, 32], а также для прогнозирования и оценки ответа на новые комбинированные схемы лечения [12]. Однако исследования биомаркеров для прогнозирования радиорезистентного рака часто демонстрируют противоречивые результаты из-за различий в использовании биологических материалов, методов идентификации и терапевтических режимов [33].

В лучевой терапии используют ионизирующее фотонное (рентгеновское и гамма-излучение) или корпускулярное излучение (нейтроны, электроны, протоны и тяжелые ионы) [27, 28, 34, 35]. Фотонное ИИ (традиционная ЛТ) имеет низкую линейную передачу энергии и меньше повреждает ДНК напрямую, а корпускулярное (адронная

терапия) обладает высокой линейной передачей энергии и создает больше наиболее критичных двуцепочечных разрывов ДНК (DSB) [4, 13, 27]. В настоящее время, хотя и ограниченно [12], для лечения рака используются следующие три типа адронной терапии: протонно-лучевая терапия, углеродно-ионная ЛТ и бор-нейтронозахватная терапия [8, 27, 36]. За счет высокой линейной передачи энергии, возможности высвобождать большую часть энергии в нужной точке пространства (пик Брэгга) [27, 36], а также слабого влияния на некоторые пути радиорезистентности, обусловленные генерацией АФК [31], адронная терапия в некоторых случаях может преодолевать радиорезистентность раковых клеток и снижать токсичность ЛТ [4, 12]. В настоящее время для лечения рака используется или находится на стадии разработки и внедрения в клиническую практику ряд высокотехнологичных лучевых методов лечения и диагностики [12, 19, 32, 37], включая брахиотерапию [4], внешнюю ЛТ (external beam radiation therapy, EBRT) [38], ЛТ под визуальным контролем (image-guided radiotherapy, IGRT) [39], ЛТ с модулированной интенсивностью (intensity-modulated radiotherapy, IMRT), объемно-модулированную дуговую терапию (volumetric-modulated arc therapy, VMAT) [40], компьютерную томографию с конусным лучом (cone-beam computed tomography, CBCT) [41], стереотаксическую ЛТ (stereotactic body radiotherapy, SBRT) [42], стереотаксическую радиохимию (stereotactic radiosurgery, SRS) [43], высокодозное облучение (high dose rate, HDR) и низкодозное облучение (low dose rate, LDR) [44]. Помимо этого, повышается точность системы дозоанатомического планирования с использованием объединенных технологий компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии [4].

Зачастую одной лучевой терапии недостаточно для лечения рака, и с успехом используется комбинированная терапия, включающая двух- или трех-, а в последнее время даже четырехкомпонентное лечение. Иммунотерапия сегодня дополнила три традиционных метода лечения: хирургию, ЛТ и химиотерапию, а новейшие таргетные методы лечения, вероятно, станут пятым компонентом лечения рака [8, 17, 18]. Например, при лечении немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) ЛТ играет ключевую роль, несмотря на радиорезистентность опухолей и системную токсичность [15], и для повышения эффективности ЛТ при НМРЛ разрабатываются стратегии сочетания с ингибиторами иммунных контрольных точек, химиотерапевтическими и таргетными препаратами [14]. Поэтому базовые «4R» недавно были расширены до «6R» — радиочувствительность, восстановление, перераспределение, репопуляция, реоксигенация, реактивация иммунного ответа (Radiosensitivity, Repair, Redistribu-



tion, Repopulation, Reoxygenation, Reactivation of the immune response) [45]. Для некоторых видов рака также подходит гормональная терапия [46, 47]. К примеру, резистентность к тамоксифену рака молочной железы обеспечивает активация передачи сигналов STAT3 [47], поэтому нацеливание на STAT3 в этом случае может быть потенциальной таргетной терапией в дополнение к гормональной терапии тамоксифеном [48].

Химиотерапевтические соединения (алкилирующие агенты, нитрозомочевины, антиметаболиты, антрациклины, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы митоза, кортикостероиды и др.) оказывают противоопухолевое действие широкого спектра, вызывая обширные повреждения ДНК (одно- и двухцепочечные разрывы) в быстро пролиферирующих клетках опухоли [13, 24]. Различные комбинации ЛТ и химиотерапии (доксорубин, цисплатин, оксалиплатин, темозоломид, гемцитабин, карбоплатин и др.) используются давно и нацелены на синергичное усиление повреждения ДНК раковых клеток [24].

Важность иммунной регуляции для прогрессирования рака можно объяснить наличием в микроокружении опухоли (TME – tumor microenvironment) повышенного количества иммуносупрессивных факторов и клеток, а также дефицитом сигналов, активирующих иммунную систему [49] (см. ниже). Применение иммунотерапии уже прочно вошло в клиническую практику и исследования направлены не только на поиск новых перепаратов, но и на расширение применения уже одобренных. Например, гуманизированное моноклональное антитело ганитумаб (AMG479) является одним из новейших и высокоэффективных ингибиторов инсулиноподобного фактора роста (IGF1, IGF2) или инсулинопосредованной активации его рецептора IGF1R. Ганитумаб усиливает цитотоксические эффекты карбоплатина или паклитаксела, одобрен управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и проходит другие клинические испытания с различными видами рака и различными типами химиотерапии [6]. На сегодняшний день существует несколько моноклональных антител, нацеленных на ингибирующие рецепторы Т-клеток (белок запрограммированной смерти-1 (PD-1) [10, 50] и белок-4 ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA4), которые были одобрены FDA для лечения ряда видов рака [11]. Популярным направлением является разработка персонализированных противоопухолевых вакцин на основе раковых клеток, полученных от пациентов. Для этого используются либо дендритные клетки, примированные лизатами опухолевых клеток, либо умирающие раковые клетки [51]. Во втором случае повышения эффективности можно достигнуть индукцией иммуногенной

гибели клеток (ICD – immunogenic cell death) (см. ниже) [52]. Эти положительные результаты подчеркивают тот факт, что у небольшой части пациентов иммунная система способна распознавать и уничтожать раковые клетки, если подается достаточное количество ко-стимулирующих сигналов. Но клинический опыт иммунотерапии также показал, что многие опухоли обладают высокой степенью первичной или приобретенной резистентности, что препятствует положительному эффекту для большинства пациентов [53], и переход от доклинических исследований к клиническим испытаниям оказывается провальным [6]. В итоге менее 30% пациентов получают пользу от иммунотерапии, поэтому необходимы комбинированные подходы [8]. Сочетание ЛТ с иммунотерапией является одним из самых перспективных подходов. ИИ дозозависимым образом может вызывать ICD, которая активирует врожденный и адаптивный иммунитет против рака, а неповрежденная иммунная система необходима для эффективной ЛТ [9]. ЛТ может преодолеть ограничения ингибиторов иммунных контрольных точек [8] и высокая эффективность иммунотерапии в сочетании с ЛТ показана даже при иммунно-дефицитных опухолях [54]. В свою очередь, иммунотерапия также может сделать опухоли чувствительными к ЛТ, например, способствуя гибели опухолевых клеток по пути ферроптоза (см. ниже) [55]. Однако на практике эта комбинация имеет множество нюансов. При сочетании иммунотерапии с ЛТ необходимо учитывать, что ИИ оказывает модулирующий эффект на иммунную реакцию в TME, которая зависит как от дозы, так и от типа излучения [8]. Например, облучение низкими дозами (0.5–2.0 Гр на дозу) может использоваться в качестве низкотоксичного лечения в синергизме с иммунотерапией для противоопухолевого перепрограммирования TME [13, 54, 56], однако низкие дозы могут вызвать радиоадаптивный ответ [13]. Воздействие ИИ в некоторых случаях индуцирует системные иммунные реакции, ослабляя рост опухолей, не подвергавшихся непосредственному лечению – абскопальный эффект [57], который значительно ускоряется иммунотерапией [8]. Дополнительно, по сравнению с дистанционной ЛТ брахиотерапия показывает лучшие результаты в сочетании с иммунотерапией у пациентов с метастазами [4]. В результате возникли два перспективных направления разработок комбинированной терапии: сочетание иммунотерапии с ЛТ и воздействие на метастатические опухоли с помощью ИИ для достижения ICD [8, 9], получившего название «эффект RadScopal» [58]. К сожалению, при переходе к клиническим испытаниям существуют значительные сложности подбора временных рамок сочетания иммунотерапии и ЛТ, так как от этого критически зависят как эффективность синерге-

тического действия, так и побочные эффекты, связанные с комбинированной терапией [8].

Гены и эпигенетические изменения, обуславливающие радиорезистентность, могут быть либо уже активными в раковых клетках (и в этом случае они являются потенциальными биомаркерами врожденной радиорезистентности) [56], либо ИИ может их активировать во время лучевой терапии [59, 60]. Таргетная (направленная) терапия против идентифицированных эффекторов (генов) радиорезистентности показала многообещающие результаты в доклинических и клинических исследованиях, улучшая эффективность ЛТ [5]. Например, потенциальными клинически значимыми биомаркерами для таргетной терапии могут быть особенности экспрессии онкогенов, репарация ДНК и ее дефекты, ферменты посттрансляционной модификации, нкРНК и др. [12, 31, 56, 61, 62]. Таргетная терапия является перспективной и многообещающей темой исследований, но ее реализация усложняется из-за множества пересечений между сигнальными путями и их вариативностью в различных опухолях [56]. Таргетная терапия может ориентироваться как на коррекцию одного из этапов ответа клетки на воздействие, например, реакцию клетки на индуцированные лучевой терапией DSB [12], так и на ключевых участников сразу нескольких путей клеточного ответа на лечение, например, p53 [31]. Однако эффективность однонаправленных препаратов ограничена и необходимо разрабатывать многоцелевые препараты с синергическим эффектом и низкой токсичностью [14]. Так же необходимо учитывать, что воздействия на разных участников одной сигнальной оси, участвующей в резистентности, может иметь значительную разницу по эффективности [8]. Поскольку мишени таргетной терапии напрямую связаны с механизмами радиорезистентности, подробнее о некоторых ее вариантах мы скажем ниже, при обсуждении непосредственно факторов радиорезистентности.

## РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ РАКОВЫХ КЛЕТОК

За последние 20 лет исследования рака позволили идентифицировать множество факторов устойчивости к существующим методам лечения. Однако на сегодняшний день механизмы развития резистентности опухолей изучены недостаточно и являются предметом активных исследований, в том числе из-за ограниченного доступа к образцам пациентов, гетерогенности опухолей и сложности полноценного воспроизведения их биологии в модельных системах [13]. Далее мы будем говорить о радиорезистентности, но подавляющее большинство этих механизмов участвуют

в резистентности и к остальным методам лечения, таким как химиотерапия [63].

Рак приобретает устойчивость к лучевой терапии за счет врожденной и приобретенной радиорезистентности [14]. Врожденная радиорезистентность в основном связана с локализацией опухоли [19], онкогенными мутациями, раковыми стволовыми клетками (РСК) и опухолевой гипоксией [7, 14, 56, 64, 65]. В ответ на терапию происходят изменения на клеточном и молекулярном уровнях (особенно на уровне транскриптома и метилома), которые могут быть причиной возникновения приобретенной терапевтической резистентности [66]. Приобретенная радиорезистентность в основном связана с ферментами репарации ДНК и регуляции клеточного цикла, метаболическим и эпигенетическим перепрограммированием, ремоделированием ТМЕ, иммунным ответом, стареющими клетками, эпителиально-мезенхимальным переходом (EMT — epithelial-mesenchymal transition) [56, 67], а так же опухолевой микробиотой (интратуморальный микробиом) для некоторых опухолей кожи пищеварительной, дыхательной и мочеполовой систем [14, 68]. В итоге опухоль обладает такими путями выживания, как повышение экспрессии генов антиоксидантных ферментов [69], увеличение эффективности репарации повреждений ДНК, устойчивость к апоптозу (или другим формам клеточной гибели), репопуляция опухолевых клеток [7, 14, 56], внутриопухолевая гетерогенность, способность к метастазированию и инвазии [67, 70], множественная лекарственная устойчивость [63, 71, 72] и уклонение от иммунитета [7, 56].

**Локализация опухоли.** На радиочувствительность клеток оказывает влияние гистологическое строение опухоли или ее локализация. Например, некоторые раковые клетки, расположенные дальше от места применения ЛТ, получают меньшую интенсивность ионизирующего излучения [19]. Опухоли плотных тканей (например, остеосаркомы) обычно более радиорезистентны, чем опухоли мягких тканей (например, лимфосаркомы). Это явление обусловлено присутствием более резистентных гипоксических и аноксических клеток в опухоли. В итоге остеосаркомы требуют сложного лечения, включающего резекцию опухоли и высокие дозы ЛТ [12].

**Репарация ДНК и клеточный цикл.** Тип повреждения ДНК, вызванного ЛТ, определяет ее эффективность, а радиорезистентность опухоли к ЛТ возникает в результате нарушения регуляции системы репарации ДНК [13]. Воздействие ИИ вызывает одноцепочечные и двухцепочечные разрывы ДНК, повреждение оснований и перекрестные связи ДНК-белок в хромосомах [13, 14, 56]. Среди них DSB являются наиболее опасными

поражениями, которые могут привести к нестабильности генома и гибели клеток [13, 56]. В ответ происходит остановка клеточного цикла и восстановление ДНК различными путями, что и вызывает радиорезистентность. Повреждение ДНК сначала распознается двумя киназами — ATM и ATR. ATM распознает DSB, а ATR может обнаруживать одноцепочечные разрывы ДНК и изменения репликационной вилки. После распознавания DSB ATM фосфорилирует гистон H2AX ( $\gamma$ H2AX), участвующий в стабилизации концов ДНК и рекрутировании комплексов репарации ДНК. ATM и ATR также фосфорилируют киназы контрольных точек (CHK1 и CHK2), что приводит к остановке клеточного цикла. Они фосфорилируют p53, наиболее изученный белок, подавляющий опухоль. Раковые клетки могут противостоять радиации, увеличивая свою эффективность в восстановлении ДНК за счет повышенной экспрессии белков, участвующих в распознавании и восстановлении повреждений ДНК, включая ATM и ATR [12–14, 24]. Лекарства, нацеленные как на ATR, так и на ATM, проходят клинические испытания и одобрены FDA [8, 12]. После распознавания реализуется один или несколько путей ответа на повреждение ДНК (DDR — DNA damage response): репарация ошибочного спаривания, репарация вырезания оснований, репарация одноцепочечного разрыва, репарация эксцизионного нуклеотида, синтез трансповреждения, путь анемии Фанкони и репарация DSB посредством происходящего с ошибками негомологичного соединения концов и относительно безошибочной гомологичной рекомбинации, ключевым участником которой является поли[АДФ-рибоза]-полимераза (PARP), ингибиторы которой используются в клинической практике [12, 13, 73]. Основным недостатком ингибиторов PARP является быстрое возникновение приобретенной резистентности, которая опосредована множеством механизмов [74]. То, как клетки выбирают путь для восстановления DSB, зависит от нескольких факторов, включая фазу клеточного цикла, качество хроматина (эухроматин против гетерохроматина) и размер вырезаемой ДНК, что оказывает прямое влияние на терапевтическую эффективность ингибиторов PARP, используемых в клинической практике [13, 32], наряду с определением количества DSB [12]. Низкий уровень повреждений ДНК запускает механизмы репарации ДНК и контрольные точки повреждения ДНК, которые останавливают прогрессирование клеточного цикла при наличии повреждения ДНК и позволяют клеткам восстанавливать ДНК перед возвращением в пролиферативный пул [13]. Например, семейство фосфоинозитид-3-киназ (PI3K), дополнительно активируемое ионизирующим излучением, способствует образованию радиорезистентных кло-

нов, усиливает DDR и ингибирует развитие ИИ-индуцированного апоптоза. Активированные киназы PI3K/Akt также способствуют росту и пролиферации опухолевых клеток, инвазии, метастазированию и ангиогенезу [56]. Ингибиторы PI3K/Akt в настоящее время используются в клинической практике для повышения чувствительности опухолей к медикаментозному лечению [8, 75, 76].

Клетки одной природы, облученные в разных фазах клеточного цикла, обладают разной радиочувствительностью. В частности, клетки наиболее чувствительны к облучению во время фазы G2/M, менее чувствительны во время фаз G1 и S и наименее чувствительны во время поздней S-фазы, что связано с повышенной активностью гомологичных механизмов репарации [69]. В обзоре [13] обсуждается роль генетических и эпигенетических факторов, таких как метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов и/или ремоделирование хроматина, изменение экспрессии нКПНК, участвующих в модуляции репарации ДНК и DDR, которые способствуют радиорезистентности. В итоге нацеливание на компоненты DDR и/или регуляторы клеточного цикла может преодолеть радиационно-индуцированную радиорезистентность. Ингибиторы DDR, многие из которых находятся в доклинической и клинической разработке, могут быть нацелены на ATM, ATR, CDK1, CDK4/6, CHK1, PARP-1, DNA-PKcs, Wee1, MPS1/TTK и др. [8, 13, 24, 73]. К сожалению, клиническая разработка ингибиторов CDK затруднена из-за недостаточной эффективности и токсичности для пациентов [77]. Но поиск новых мишеней продолжается. Например, нокдаун киназы 1, связанной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK1) способствует остановке фазы G2/M, апоптозу и радиосенсибилизации клеток глиомы при обработке ИИ [18]. При дефектах репарации ДНК раковые клетки становятся более зависимыми от альтернативных путей DDR [24] или к зависимости от конкретного DDR, идентификация которого может быть использована в синергическом или синтетическом летальном терапевтическом подходе [73]. Однако из-за множественных механизмов радиорезистентности лекарства, нацеленные только на одну цель, зачастую неэффективны, требуется сочетание нескольких мишеней. Помимо этого, DDR также может способствовать высвобождению цитокинов и хемокинов, а также запускать воспалительные реакции и изменения в ТМЕ [56]. Эффективное объединение нескольких мишеней все еще требует дополнительных исследований [14].

**Мутагенез раковых клеток и эпигенетические изменения.** Развитие и прогрессирование рака тесно связаны с активацией онкогенов и потерей генов-супрессоров опухоли, а также запуском



сигнальных путей, регулирующих аномальный окислительно-восстановительный (редокс) статус [78]. Поэтому реакция на ЛТ у пациентов сильно варьируется из-за врожденных генетических различий и профиля экспрессии генов [19, 79]. Система репарации ДНК в клетках опухоли не способна в полной мере устранить повреждения геномной ДНК, возникшие в ходе терапевтического облучения, что увеличивает количество мутаций. Это может привести к приобретенной генетической гетерогенности и появлению новых радиорезистентных популяций раковых клеток [19]. Онкогенные мутации в раковых клетках также могут модулировать метаболизм иммунных клеток в ТМЕ, способствуя прогрессированию опухоли [80]. При этом уровень генетических изменений среди всех типов рака может варьироваться [81]. Данная проблема является очень объемной, поэтому советуем обратиться к многочисленным профильным обзорам, посвященным мутациям в конкретных генах. Вкратце, мутации онкогенов, таких как рецептор эпидермального фактора роста (EGFR — epidermal growth factor receptor) и транскрипционный фактор P53 (TP53), или супрессоры опухолей, такие как Kelch-подобный ECH-ассоциированный белок 1 (KEAP1) могут вызывать активацию пролиферации клеток и сопротивление сигналам гибели клеток, что приводит к радиорезистентности [14]. Самым ярким примером важности мутагенеза раковых клеток может служить белок p53. Он является важнейшим онкосупрессором, более половины из всех известных форм рака ассоциированы с потерей p53 или другими мутациями в TP53, которые приводят к нарушению его функции и онкотрансформации клеток. P53 играет важную роль в стабильности генома, регуляции клеточного цикла, индукции гибели клеток и резистентности к терапии, поэтому в последние 30 лет его генетическая вариабельность и эпигенетическая регуляция при различных видах рака стала предметом исследований, связанных с устойчивостью рака к лечению [12, 31]. Экспрессия, мутационный статус p53 и некоторые сопутствующие мутации в раковых клетках первичной опухоли, метастазов и ТМЕ потенциально могут служить прогностическими биомаркерами для выбора режимов фракционирования ЛТ, ответа на иммунную и химиотерапию, а также выбора лучшей терапевтической мишени для активации абскопального эффекта ЛТ [31]. Однако по-прежнему необходимы дальнейшие молекулярные исследования для точного определения основных механизмов радиорезистентности, обусловленных p53, с точки зрения эффекторов и функций. Кроме того, хотя было разработано несколько реактиваторов p53, только два препарата прошли клинические испытания (APR-246 и COTI-2), что в настоящее время делает нацеливание на p53 малоэффективным

[12]. Другим примером служит Nrf2. Гиперактивация Nrf2 может возникнуть из-за соматических мутаций, которые встречаются при многих видах рака и связаны с плохим прогнозом [82, 83]. Современные клинические подходы используют ингибиторы Nrf2 как для воздействия на опухоли, так и на ТМЕ для подавления прогрессирования опухоли [76, 82, 83]. Сегодня не существует прогностических биомаркеров DDR, влияющих на выбор метода лечения, однако перспективными кандидатами на эту роль являются рецептор EGFR, p16 и p53 [32]. Например, отсутствие ингибитора циклин-зависимых киназ p16 позволяет активировать CDK4/6 и войти в S-фазу клеточного цикла, приводя к радиорезистентности клетки. Доклинические исследования указывают на синергический эффект комбинации ингибиторов CDK4/6 и ЛТ [12]. Действие активируемого гипоксией ДНК-алкилирующего агента CP-506 напрямую зависит от эффективности репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации. Поэтому в клинических испытаниях его будут оценивать у онкологических пациентов, с мутациями в соответствующих генах системы репарации ДНК: *BRCA1/2*, *RAD51*, *PALB2*, *FANC* и др. [84]. При неоперабельном НМРЛ, с учетом наличия одобренных лекарств, рекомендуется тестировать мутации в генах *EGFR*, *ALK*, *ROS1* и *BRAF*. Сейчас, с ростом знаний, можно расширить список такими генами, как *MET*, *RET*, *NTRK*, *KRAS* и *HER2* [79]. Анализ генов-участников редокс-метаболизма также может помочь в выборе стратегии лечения. Например, подавление генов, кодирующих оксидоредуктазы, препятствует устранению повреждений ДНК опухолевыми клетками [85]. Таким образом, секвенирование генома может быть проведено до лечения, чтобы определить тип мутации и сформулировать эффективные стратегии лечения, чтобы в соответствии с потенциальным генетическим механизмом радиорезистентности подобрать таргетный препарат (или несколько препаратов) и повысить эффективность лечения [14, 79].

Наименее исследованными механизмами развития радиорезистентности раковых клеток являются эпигенетические модификации генома. Они включают в себя метилирование ДНК, модификацию гистонов и ремоделирование хроматина, тем самым регулируют транскрипционную активность онкогенов и онкосупрессоров, оказывая критическое влияние на канцерогенез. Модификации гистонов включают ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и убиквитинирование [86]. В целом метилирование генов, участвующих в активации DDR, остановке клеточного цикла и контроле апоптоза, чаще связано с повышенной радиорезистентностью [56, 87, 88]. Эпигенетическая гетерогенность раковых клеток сильно усложняет подбор таргетных методов ле-

чения, так как несмотря на сходство геномных профилей, эпигенетические ландшафты могут значительно различаться. К примеру, развитие кастрационно- и радиорезистентного рака простаты обусловлено как генетической, так и эпигенетической перестройкой [86]. В дополнение к ЛТ и таргетной терапии многообещающими являются препараты, воздействующие на эпигеном, проходящие доклинические и клинические испытания, такие как ингибиторы ДНК-метилтрансфераз и деацетилазы гистонов [12, 56, 86]. Ингибиторы ДНК-метилтрансфераз децитабин и азацитидин были одобрены FDA для лечения миелодиспластических синдромов, однако предпринятые попытки перепрофилирования для других видов рака были неудачными [86].

**Некодирующие РНК.** Малые интерферирующие РНК (микроРНК, miR) содержат 19–24 нуклеотида и влияют на выживаемость и инвазию раковых клеток, регулируя экспрессию генов супрессоров/промоторов опухолей, индукторов стволовости и ЕМТ, а также ферментов, модифицирующих гистоны [56]. Например, некоторые микроРНК связываются с 3'UTR (untranslated regions — нетранслируемыми областями) мРНК p53 и могут подавлять гены, такие как *p21* или *MDM2*, вызывая арест в фазе G1 и индуцируя радиорезистентность. PI3-K/Akt, NF- $\kappa$ B, MAPK, TGF $\beta$  и др. также представляют собой пути, модулируемые микроРНК [31]. Длинные некодирующие РНК длиной более 200 нуклеотидов модулируют радиочувствительность раковых клеток несколькими иными путями: регулируя молекулярную сборку и передачу сигналов РНК-связывающих белков, воздействуя на микроРНК, регулируя клеточный цикл и аутофагию, а также действуя как факторы транскрипции [62, 89]. МикроРНК в настоящее время используются главным образом для регуляции экспрессии опухолевых супрессоров и онкогенов [56], а длинные некодирующие РНК в будущем — потенциальные диагностические и прогностические биомаркеры [62]. Помимо этого, новым терапевтическим методом, нацеленным уже непосредственно на белки, стала технология таргетной дегградации с помощью регуляции системы «убиквитин—протеасома». Низкомолекулярные ингибиторы и химерные белки, нацеленные на деубиквитиназу, продемонстрировали радиосенсибилизирующий эффект [61].

**Репопуляция опухоли и раковые стволовые клетки.** Раковые клетки делятся бесконтрольно, в отличие от нормальных соматических клеток, а снижение эффективности ЛТ (примерно через 3–4 недели после ее начала) связано с репопуляцией активно пролиферирующих клонов опухоли [29]. Процесс репопуляции раковых клеток в первую очередь связан с описанной выше генетической и эпигенетической нестабильностью раковых кле-

ток, наличием резистентных и раковых стволовых клеток, которые являются основной причиной рецидивов опухолей [56, 90, 91]. Модель РСК определяет опухоли как иерархически организованные образования, содержащие небольшую популяцию туморогенных клеток, инициирующих опухоль, расположенных на вершине этой иерархии [90]. Однако, следуя теории клональной эволюции, все раковые клетки потенциально могут проявить стволовые свойства и быть инициаторами опухолей [73]. РСК группируются в некоторых областях ТМЕ, называемых нишами, которые обеспечивают доступность аутокринной передачи сигналов и сигналов, исходящих от опухоли-ассоциированных фибробластов, иммунных и эндотелиальных клеток и компонентов внеклеточного матрикса [37]. РСК обладают такими свойствами, как самообновление, разнонаправленная дифференцировка, неограниченная пролиферация и высокая онкогенность, а главное — резистентность к терапии [56, 73, 91]. Поэтому лечение первой линии успешно уничтожает дифференцированную опухолевую массу, но сравнительно неэффективно против субпопуляции РСК [73]. Усугубляет ситуацию то, что при ЛТ происходит отбор радиорезистентных клеток и РСК [14, 90]. Химиотерапия и ингибиторы PARP также могут индуцировать пролиферацию РСК [73]. Помимо этого, опухоли также могут содержать популяцию клеток с медленным циклом, которые невосприимчивы к антимиотическим препаратам и могут повторно вступать в пролиферативный клеточный цикл, а также в ответ на различные генотоксические стрессы образовывать полиплоидные гигантские раковые клетки [92]. Важной эволюционной особенностью таких клеток является генерация анеуплоидных клонов, увеличивая генетическое разнообразие раковых клеток в ходе деполитоидизации, что расширяет генетический репертуар раковых клеток, обеспечивая им дальнейший прогресс [93]. На сегодняшний день большинство разработок новых таргетных методов лечения не учитывают РСК и другие субпопуляции резистентных клеток [73].

РСК имеют общие свойства с химио- и радиорезистентными раковыми клетками и используют ряд механизмов самозащиты: амплификацию онкогенов, повышенный синтез мембранных АТФ-связывающих кассетных транспортеров (ABC), гиперпродукцию антиапоптотических белков, нарушение регуляции микроРНК и др. [13, 90, 94]. Усиление DDR может быть результатом общей адаптации к высоким уровням стресса репликации ДНК и повышенной защиты от АФК, которые уже активны в необработанных РСК, что может еще больше стимулироваться ионизирующим излучением [13]. Поэтому нацеливание на пути DDR РСК является потенциальной терапевтической мишенью [73, 90]. Ингиби-



рование мембранных АТФ-связывающих кассетных транспортеров для снижения лекарственной устойчивости опухоли оказалось слишком токсичным для пациентов [72]. Основные сигнальные пути РСК связаны с концентрацией внутриклеточных АФК. Антиоксидантные сигнальные пути (Nrf2, Wnt и т. д.) в РСК активированы, что способствует усиленному синтезу антиоксидантных белков для снижения уровня АФК в клетках, тем самым способствуя самообновлению РСК [95]. РСК демонстрируют усиление митохондриального биогенеза, метаболическую пластичность для терапевтической резистентности и поддержания стволовости, варьирующиеся в зависимости от типа рака и ТМЕ [94]. Ингибирование передачи сигналов самообновления и антиоксидантной защиты (пути Notch, Wnt/ $\beta$ -катенин и Hedgehog), стимулирование дифференцировки, регуляция маркеров стволовых клеток (CD133, CD44, EpCAM, CD90, SOX2, OCT4 и Nanog) и нарушение микроокружения ниши РСК являются возможными стратегиями подавления РСК [73, 96, 97]. Разработка таргетной терапии, направленной на радиосенсибилизацию РСК, может стать ключевым дополнением для снижения риска рецидивов, уменьшения возникновения метастазов и повышения эффективности ЛТ [14].

**Клеточная пластичность, гетерогенность и эпителиально-мезанхимальный переход.** Пластичность раковых клеток — это динамический процесс переключения фенотипов для адаптации и выживания в изменяющихся условиях [98]. Фенотипическая пластичность рака усиливает гетерогенность и разнообразие, клинически связанные с агрессивностью заболевания, метастазами и устойчивостью к традиционным методам лечения [13, 99]. Эпителиально-мезанхимальная и фенотипическая пластичность теперь считаются новыми признаками рака [67] и в некоторых случаях, например, у пациентов со злокачественными опухолями головного мозга, миграция и инвазия опухоли были идентифицированы как основные причины неудачи лечения [17].

Клеточная пластичность сочетает в себе эпителиально-мезанхимальную пластичность, включающую промежуточный частичный ЕМТ, для усиления мигрирующих и инвазивных клеточных свойств [100–102]. Эпителиально-мезанхимальную пластичность при гетерогенности опухоли представляет собой непрерывный обратимый спектр фенотипических состояний, связанный с эпигенетическими, транскрипционными и трансляционными процессами, обеспечивающими выживание раковым клеткам в формирующейся микросреде [103]. Раковые клетки претерпевают серьезные метаболические изменения в состоянии эпителиально-мезанхимальной пластичности, что заставляет их адаптироваться к изменяющемуся микроокружению [104]. Наиболее

значимыми событиями ЕМТ являются снижение уровня Е-кадгерина, индукция экспрессии виментина и N-кадгерина, повышение уровня факторов Snail, Twist, Slug и др., которые способствуют метастазированию и распространению раковых клеток. Регуляторами программы ЕМТ являются TGF- $\beta$ , нкРНК [56], ось Wnt/ $\beta$ -катенин [105] и др. Метастазирование представляет собой многоэтапный процесс, который состоит из миграции и инвазии раковых клеток. Оно включает неоваскуляризацию, а также клеточную адгезию, инвазию, миграцию и пролиферацию, при этом важную роль играет деградация внеклеточного матрикса и базальной мембраны [106]. Поэтому мишенями для борьбы с ЕМТ являются металлопротеиназы, хлоридные каналы и аннексин 2 [17]. В итоге ЕМТ обеспечивает выживание, инвазию и метастазирование раковых клеток [107], и, в дополнение, ИИ может активировать пути, связанные с процессом ЕМТ [64]. Применение радиосенсибилизаторов, нацеленных на ЕМТ, является многообещающим подходом адъювантного лечения в клинической практике [14].

**Особенности метаболизма раковых клеток.** Нарушение обмена веществ является одной из важных характеристик рака. Анализ метаболома рака позволяет рассматривать его не только как генетическое, но и как метаболическое заболевание, что может быть критически важно для подбора терапевтической стратегии и прогнозирования реакции пациентов на лечение [85]. Метаболизм раковых клеток, включая метаболизм глюкозы, белков, липидов и редокс-метаболизм, изменяется в соответствии с основными событиями канцерогенеза (мутации, бесконтрольная пролиферация, ЕМТ и др.), тесно взаимосвязан с ТМЕ и может опосредовать врожденную резистентность. Метаболические ресурсы в ТМЕ ограничены, что приводит к конкуренции за питательные вещества между опухолевыми и клетками ТМЕ [56]. Также после ЛТ происходит метаболическое перепрограммирование опухоли, способствующее ремоделированию ТМЕ и приобретению радиорезистентности [14]. Вмешательство в метаболические процессы раковых или иммунных клеток — еще одна стратегия снижения радиорезистентности [8, 56].

Избыточная генерация АФК приводит к нарушению клеточного редокс-гомеостаза и развитию окислительного стресса [76, 83, 108–112]. В физиологических концентрациях АФК выполняют важную сигнальную функцию в клетке [109, 110, 112]. При нормальных условиях уровень АФК в клетке регулируется ферментативной (супероксиддисмутаза, каталаза, тиоредоксины, пероксиредоксины, глутатионпероксидазы, глутатионредуктаза, глутаредоксины и др.) и неферментативной (глутатион, полифенолы и др.) антиоксидантными системами защиты, а также

определяется активностью прооксидантной системы (комплексы I и III электрон-транспортной цепи митохондрий, NADPH-оксидазы и др.) [109–111, 113, 114]. Все аспекты рака связаны с окислительно-восстановительными процессами [115]. Опухолевые клетки часто демонстрируют активный метаболический профиль, приводящий к внутриклеточному накоплению АФК, окислительному стрессу и генетической нестабильности, способствующей онкогенезу. Такие события, как повреждение ДНК, активация онкогенов и подавление супрессоров опухоли, приводят к дисфункции митохондрий, изменению метаболизма и гипоксии, что еще больше способствует выработке АФК и приводит к еще большему росту концентрации АФК в опухолевых клетках [112, 115, 116]. В то же время раковые клетки развивают способность к элиминации АФК, например, через адаптивное увеличение синтеза белков антиоксидантной защиты, что дает им преимущество для пролиферации и выживания [69, 117, 118]. Гиперпродукция антиоксидантов зачастую стимулирует канцерогенез, а также способствует развитию у раковых клеток химио- и радиорезистентности [14, 116, 118]. На физиологическом уровне АФК, особенно  $H_2O_2$ , могут активировать множество сигнальных путей, включающие киназные каскады (MAPK, PI3K/Akt и др.) и различные факторы транскрипции (Nrf2, HIF-1 $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, белок FoxO (forkhead box O), p53 и др.) [76, 92, 119, 120]. Например, АФК-опосредованная активация NF- $\kappa$ B встречается при многих видах рака (через сигнальный путь PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B) [75, 119]. Гиперактивация Nrf2, помимо стимуляции антиоксидантного ответа [108], также регулирует биогенез митохондрий, пролиферацию и дифференцировку клеток, тем самым стимулируя канцерогенез [83]. С другой стороны, когда уровни АФК превышают порог, который могут переносить опухолевые клетки, запускаются соответствующие механизмы деградации поврежденных биомолекул (окисленные белки, липиды и нуклеиновые кислоты), что в конечном итоге приводит к гибели клеток [121]. В совокупности окислительный стресс, в зависимости от концентрации АФК и времени воздействия, может двунаправленно активировать механизм пролиферации клеток или апоптоза. Воздействие на антиоксидантные и прооксидантные системы клетки давно привлекают внимание при разработке противоопухолевых стратегий, однако их результативность находится под вопросом [111, 116, 122].

Низкий уровень кислорода в ТМЕ солидной опухоли из-за недостаточно развитой сосудистой сети приводит к гипоксии, которая способствует прогрессированию рака [123]. Гипоксия (состояние кислородной недостаточности с уровнем кислорода  $\leq 2$ –3%,  $\leq 15.2$ –22.8 мм рт. ст.) встреча-

ется при большинстве солидных злокачественных новообразований, хотя и со значительной индивидуальной гетерогенностью. Тяжелая гипоксия (уровень кислорода менее 0.13%,  $< 0.988$  мм рт. ст.) связана с радиорезистентностью, а при дальнейшем снижении кислорода (менее 0.02%, менее 0.15 мм рт. ст.) раковые клетки демонстрируют максимальную устойчивость к ИИ [5]. Гипоксия уменьшает продукцию АФК в ходе радиолитиза и активирует транскрипционные факторы NF- $\kappa$ B, p53 и HIF-1 $\alpha$ . Они контролируют защитные и адаптационные метаболические процессы, приводящие к радиорезистентности: стимуляция ангиогенеза (через активацию VEGF, VEGFR, EGFR и т. д.), увеличение синтеза рецепторов и ферментов, связанных с метаболизмом глюкозы, усиление антиоксидантного метаболизма, стимуляция пролиферации клеток [12, 14]. Проонкогенная роль клинического биомаркера HIF-1 $\alpha$  многогранна и включает в себя: подавление апоптоза, индукция EMT, усиление миграции и метастазирования, стимулирование лекарственной устойчивости и радиорезистентности, а также иммунное уклонение опухоли [123]. Облучение вовремя ЛТ может дополнительно активировать HIF-1 $\alpha$  и индуцировать фенотип радиационно-индуцированной стволовости и селекцию радиорезистентных клонов, что приводит к рецидиву рака [15]. Таргетное воздействие на фактор, индуцируемый гипоксией (HIF – hypoxia-inducible factor), например, с помощью микроРНК может повысить радиочувствительность раковых клеток в клинических условиях, однако при этом важно учитывать значение pH [14 Zhou 2023], так как из-за гипоксии происходит развитие гликолитического фенотипа и локальное закисление опухоли [94]. Следует также отметить, что валидированные маркеры тяжелой гипоксии *in vivo* еще не установлены [84], и сегодня наиболее приемлемым решением проблемы гипоксии является фракционированная ЛТ [31, 84].

Эффект Варбурга – это явление, при котором раковые клетки даже в присутствии кислорода для получения энергии АТФ в первую очередь полагаются на гликолиз, а не окислительное фосфорилирование. Около 70–80% случаев рака человека имеют метаболические изменения по типу эффекта Варбурга, что сопровождается активацией HIF и онкогенов, потерей супрессоров опухоли, снижению концентрации митохондриальных АФК, изменением эпигенетического ландшафта и сигнальных путей взаимодействия с компонентами ТМЕ [63, 94]. В контексте ЛТ развитие гликолитического фенотипа в первую очередь связывают с гипоксией, вызванной радиационным повреждением сосудов, затем активацией/стабилизацией HIF-1 $\alpha$  и активацией экспрессии генов, связанных с гликолизом [15]. Мутации генов также влияют на переход к гликолитическому фено-

типу. Например, p53 может ингибировать эффект Варбурга, но мутантный p53 наоборот, усиливает гликолиз [31]. Гликолиз отвечает за пентозофосфатный путь, увеличивая выработку многих биомолекул, необходимых для репарации ДНК-повреждений, и НАДФН, который участвует в основных механизмах антиоксидантного ответа: восстановлении глутатиона, системе «тиоредоксин/пероксиредоксин» и реактивации каталазы. Поэтому клетки с повышенным гликолитическим фенотипом легче переносят редокс-дисбаланс и повреждение ДНК, а также обладают радиорезистентностью [14, 69, 85, 94]. Предполагается, что подавление эффекта Варбурга и/или оксигенация опухоли может быть эффективной стратегией радиосенсибилизации [94]. Нацеливание различных лекарств для модуляции эффекта Варбурга является часто используемой стратегией, однако только некоторые из них проходят клинические испытания, а большинство находится на доклиническом этапе исследований [63, 124, 125]. Несмотря на то, что ангиогенез в ТМЕ увеличивается, потребность в глюкозе и кислороде, необходимых для пролиферации и функционирования клеток, не удовлетворяется, поэтому как сами раковые клетки, так и клетки ТМЕ должны выжить должны адаптироваться и использовать альтернативные источники энергии [126, 127]. Жирные кислоты (ЖК) не только могут использоваться в качестве альтернативного источника энергии, но и являются важнейшими строительными блоками клеточной мембраны. Повышенное поглощение ЖК, синтез ЖК *de novo* и aberrantное накопление ЖК в раковых клетках и в ТМЕ являются общей особенностью некоторых видов рака [128, 129]. Поэтому нацеливание на липидный метаболизм раковых клеток также может выступать в качестве таргетной стратегии лечения. Например, адипонектин может ингибировать рост клеток рака молочной железы посредством подавления синтеза ЖК и стимуляции липолиза [130]. Ингибирование диацилглицерин-ацилтрансферазы 1 нарушает липидный гомеостаз что приводит к образованию высоких уровней АФК, повреждению митохондрий, высвобождению цитохрома c и апоптозу [131]. В последнее время большое внимание привлекло двойственное влияние метаболизма ЖК на онкогенез и резистентность к различным видам лечения рака [132]. Например, повышенный уровень фосфолипидов в клетке способствует сохранению целостности митохондрий и подавлению апоптоза, вызванного химиотерапией [133], но в то же время церамиды и полиненасыщенные ЖК способствуют развитию радиочувствительности [127]. Однако ЛТ может еще больше нарушить энергетический метаболизм опухоли, способствуя выработке ЖК [134]. Чтобы снизить токсичность АФК при ЛТ и поддержать выживаемость

клеток, облученные раковые клетки перепрограммируют свой метаболизм для подавления окислительного стресса за счет увеличения содержания ЖК в виде липидных капель [135]. В зависимости от содержания и типа ЖК, имеющих в ТМЕ, метаболизм ЖК может способствовать противоопухолевому иммунитету или уклонению от иммунитета [136]. Таргетное воздействие на сквенджер-рецепторы или ферменты, связанные с липидным обменом, может способствовать процессингу и презентации антигена дендритными клетками и активации Т-клеток [127]. Модуляция метаболизма ЖК для улучшения реакции блокаторов иммунных контрольных точек и создания длительного противоопухолевого иммунитета в настоящее время находится на стадии активных исследований, в том числе и при ЛТ [127, 134].

**Микроокружение опухоли и иммуномодуляция.** Опухолевое микроокружение (ТМЕ), составляющее до 90% всей опухоли, оказывает большое влияние на радиорезистентность [4, 126] и является основным барьером на пути противоопухолевого иммунитета [53, 127]. В то время как механизмы устойчивости хозяина к иммунотерапии находятся в стадии активных исследований, то как раковые клетки инициируют развитие иммуносупрессии в ТМЕ до конца не понятно. Метаболическое перепрограммирование ТМЕ оказалось недостаточно изученным механизмом иммунорегуляции [137, 138]. Множественные типы иммунных клеток являются важными компонентами ТМЕ: ассоциированные с раком фибробласты (CAF – cancer-associated fibroblasts) и макрофаги (TAM – tumor-associated macrophages), дендритные клетки, Т-клетки, НК-клетки, супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC – myeloid-derived suppressor cells) и др. Они секретируют провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TGF- $\beta$  и др), гормоны, ростовые факторы и т.д., ингибируют иммунную функцию и способствуют метастазированию рака [8, 9, 127, 139, 140]. Опухолевый микробиом кишечника или легких также может усиливать противоопухолевый иммунитет или способствовать иммуносупрессии и прогрессированию рака [14, 18, 141]. В итоге ТМЕ играет значительную роль в радиочувствительности рака и в ответе на ЛТ, иммунотерапию и их комбинированное воздействие. Иммунологические ответы очень динамичны и могут варьировать в зависимости от рассматриваемого ТМЕ и используемого протокола ЛТ, поэтому существует большое количество доказательств иммуностимулирующего действия ИИ, но также существует немало сведений, что ИИ может ослаблять противоопухолевый иммунный ответ и инициировать ангиогенные процессы, усиливая рост и распространение опухоли [9]. Противоопухолевый иммунный ответ тесно связан с ти-



пом и функциональным статусом инфильтрирующих иммунных клеток в ТМЕ. Стромальные клетки и иммунные клетки в ТМЕ обладают различной радиочувствительностью. САФ и ТАМ проявляют радиорезистентность, тогда как эндотелиальные клетки, Т-клетки и НК-клетки более чувствительны к ЛТ [127]. Генерируемые ионизирующим излучением АФК могут активировать транскрипционные факторы NF- $\kappa$ B и STAT3, киназу JAK2, что увеличивает высвобождение в ТМЕ факторов роста и цитокинов для формирования и развития опухоли, таких как TGF $\beta$  и фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) [14]. Радиационно-индуцированное воспаление уменьшает количество иммунных клеток, подавляющих опухоль, таких как CD<sup>4+</sup> Т-клетки, CD<sup>8+</sup> Т-клетки и НК-клетки, в то время как иммунные клетки, способствующие развитию опухоли, такие как регуляторные Т-клетки (Treg), MDSC и ТАМ увеличиваются, что в конечном итоге формирует иммуносупрессивную среду [142, 143] и способствует развитию радиорезистентности [139, 144]. Направленное воздействие на воспаление, например, на хемокины и/или их рецепторы [145], может не только усилить эффект ЛТ, но также защитить нормальные клетки и ткани от побочных эффектов, вызванных радиацией [9, 14]. Кроме того, раковые клетки, выжившие после ЛТ, стареют и секретируют цитокины, которые могут влиять на соседние выжившие раковые клетки и клетки ТМЕ, стимулировать пролиферацию, инвазию и метастазирование опухолевых клеток, избегать апоптоза, индуцировать ангиогенез и способствовать канцерогенезу [67]. Такие клетки также могут переходить в состояние покоя через несколько месяцев или лет после облучения, реактивировать стволовые свойства и вызывать рецидив опухоли с усиленным ростом и метастазированием [146].

Иммунные клетки активируются через рецепторы распознавания патогенов и распознают молекулярные паттерны, связанные с патогенами (PAMP — pathogen-associated molecular patterns) или повреждением (DAMP — damage-associated molecular patterns). DAMP, включая белки HMGB1, S100 и белки теплового шока, действуют посредством рецепторов распознавания патогенов, таких как Toll-подобные рецепторы, рецептор формилпептида, рецептор лектинов С-типа и рецептор конечных продуктов гликирования. Эти рецепторы активируют общий набор воспалительных путей (NF- $\kappa$ B, p38, ERK и др.), сборку воспалительных сом и высвобождение провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, TNF, TGF- $\beta$  лимфотоксин  $\beta$  и интерферон  $\gamma$ ), что способствует привлечению воспалительных клеток [147–149]. Роль DAMP в патогенезе рака пока признается спорной, так как DAMP могут как усиливать канцерогенез, так и ингибировать раз-

витие опухолей. Например, иммунные клетки можно активировать через Toll-подобные рецепторы, однако про- или противоопухолевый эффект зависит от типа Toll-подобных рецепторов, типа клеток и нижестоящего после Toll-подобных рецепторов сигнального каскада. Для противораковой терапии агонисты Toll-подобных рецепторов исследуются в качестве адъювантов вакцин для стимуляции иммунных клеток [49].

Макрофаги являются наиболее распространенными иммунными клетками в ТМЕ [150]. Макрофаги реагируют на PAMP/DAMP и воспалительные медиаторы, поляризуясь в функциональные фенотипы M1, M2 и регуляторные [151]. ТАМ, подобно обычным макрофагам, делятся на подтипы M1 и M2. M1-подобные ТАМ оказывают провоспалительное и опухолесупрессирующее действие путем фагоцитоза и активации цитотоксических Т-клеток [70]. M2-подобные ТАМ в основном оказывают противовоспалительные и способствующие развитию опухолей эффекты, индуцируют EMT, секретируя EGF, TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$  [8, 150]. Также был идентифицирован новый тип макрофагов — липид-ассоциированные макрофаги с каноническими функциональными признаками M2-подобных ТАМ, обладающие протуморогенными и иммуносупрессивными свойствами [152]. Наиболее широко изученным из механизмов, которые иммунная система использует для саморегуляции, является PD-1. Поляризация M2 активирует сигнальный путь PD-1, который ингибирует Т-клеточный иммунный ответ. Ингибирование поляризации M2-подобных ТАМ или стимуляция преобразования M2-подобных ТАМ в подтип M1 может быть эффективным вариантом подавления резистентности при ЛТ и иммунотерапии [8, 127].

Фибробласты — это покоящиеся клетки, находящиеся в соединительной ткани и происходящие из мезенхимы, которые активируются в ответ на травму или воспаление. Аутоиммунные заболевания или рак приводят к появлению эпигенетически модифицированной субпопуляции гиперактивированных фибробластов, которые обладают повышенной пролиферацией и устойчивостью к апоптозу. Такие фибробласты, присутствующие внутри раковой опухоли, называются САФ [153]. САФ являются основным компонентом стромы, которые секретируют белки внеклеточного матрикса, жирные кислоты, факторы роста и воспалительные лиганды, индуцируя активацию TGF- $\beta$ , паракринную передачу сигналов и способствуя пролиферации раковых клеток, экспрессии маркеров EMT и метастазированию, увеличивая резистентность опухоли, ангиогенез и иммуносупрессию [154, 155]. САФ обеспечивают радиорезистентность опухоли [156], поэтому также могут выступать мишенями для таргетной или иммунотерапии совместно с ЛТ.

Клетки ТМЕ тесно взаимодействуют друг с другом и с раковыми клетками регулируя и ремоделируя ТМЕ. CAF и раковые клетки могут модулировать метаболизм друг друга [63]. Белки, воспалительные цитокины, факторы роста и нкРНК, полученные из экзосом CAF, взаимодействуют с раковыми клетками [127]. Раковые клетки выделяют в межклеточное пространство перекись водорода, которая увеличивает окислительный стресс в CAF и индуцирует трансформацию метаболической среды CAF от окислительного фосфорилирования к аэробному гликозилированию, что в дальнейшем обеспечивает раковые клетки лактатом и пируватом [157]. CAF и TAM оказывают иммуносупрессивное действие за счет перекрестных помех между друг другом и другими иммуносупрессивными клетками [127]. Например, Tregs участвуют в иммунном гомеостазе и подавлении аутоиммунитета посредством узкоспециализированных тканеспецифичных путей. Рекрутирование Treg было связано с хемокинами, секретируемыми опухолевыми клетками и TAM, которые значительно индуцировали миграцию Treg [158]. MDSC в ТМЕ могут в значительной степени нарушать цитотоксические функции Т-клеток и NK-клеток, а CAF индуцирует моноцитарную продукцию MDSC посредством передачи сигналов STAT3, активируемых IL-6/экзосомальной miR-21 [156]. Адипоциты, связанные с раком [127] могут образовывать петлю положительной обратной связи с раковыми клетками [145].

**Клеточная гибель при лучевой терапии.** Гибель клеток — это дегенерация важных клеточных функций, завершающаяся потерей клеточной целостности [159]. Гибель клеток может быть случайной (некроз) и регулируемой (активации одного или нескольких модулей передачи сигнала) [61, 121, 159]. Регулируемую клеточную гибель можно модифицировать с помощью лекарственного или генного вмешательства. ИИ в ходе лучевой терапии может вызывать различные виды клеточной гибели [61, 121]. Самым известным является апоптоз, который может быть внешним и внутренним [160]. Внешний путь апоптоза опосредован стимулируется через рецепторы смерти, включая рецепторы TNF (TNFR), рецепторы Fas, рецепторы лигандов, индуцирующих апоптоз, связанные с TNF (TRAIL-R) и др. Внутренний апоптоз включает два уникальных типа смерти: аноиксис (запускаемый в ответ на неправильную адгезию клеток, а именно — нарушение интегрин-зависимого закрепления) и митотическую смерть, вызванную митотической катастрофой [121, 160]. Аноиксис сегодня рассматривается как супрессирующий опухоль процесс и широко исследуется. Благодаря уникальному механизму

взаимодействия аноиксиса и внеклеточного матрикса [161], этот путь апоптоза имеет большое значение при метастазировании [162], иммунной инфильтрации [163], лекарственной устойчивости [164] и имеет важное значение при прогнозировании лечения рака [165]. Митотическая катастрофа представляет собой регулируемый механизм подавления опухоли, а неудача митотической катастрофы является критическим событием в химиорезистентности, трансформации и прогрессировании опухоли [121]. Раковые клетки могут останавливать апоптоз и входить в анастаз, сохраняя свою пролиферативную способность [166]. Одна из форм противоракового лечения, названная «лекарствами-миметиками ВНЗ», была разработана для непосредственной активации механизма апоптоза в злокачественных клетках. Эти препараты связываются и ингибируют специфические белки семейства Bcl-2 (B-cell lymphoma 2 — семейство белков В-клеточной лимфомы 2), регулирующие внутренний апоптоз. В настоящее время в клинике используется несколько миметиков ВНЗ, например, венетоклакс одобрен для клинической практики при хроническом лимфоцитарном лейкозе и остром миелолейкозе, но они еще не сочетались с ЛТ [167, 168].

ICD — форма гибели раковых клеток, которая индуцируется высвобождение DAMP из умирающих опухолевых клеток и активирует опухолеспецифические иммунные реакции [9, 169]. Основные типы ICD — это некроз, некроптоз, пироптоз и ферроптоз. [169]. Индукторы ICD (фотодинамическая, химио- и лучевая терапия) запускают клеточные стрессовые реакции, включая аутофагию, стресс эндоплазматического ретикулума или реакции несвернутых белков, приводящие к различным формам гибели клеток и высвобождению DAMP [170]. Они включают кальретикулин, HMGB1, АТФ, аннексин A1 и интерферон I типа [171]. Поскольку долгосрочная эффективность противораковых препаратов достигается за счет сочетания как прямого уничтожения раковых клеток, так и активации противоопухолевого иммунитета, то исследования ICD позволяют разрабатывать новые варианты терапевтических комбинаций и стратегий персонализированного лечения [107]. Примерами могут послужить такие виды клеточной гибели как некроптоз и пироптоз. В последние годы растет число исследований некроптоза, связанных с раком, показывающие его неоднозначную роль, в том числе и в регуляции иммунного ответа ТМЕ [172, 173]. Острая активация некроптоза усиливает противоопухолевый иммунитет, но хронический некроптоз может создавать иммуносупрессивное ТМЕ, а мас-

сивный некроптоз в некоторых случаях способствует ангиогенезу и метастазированию [174]. Пироптоз приводит к активации и инфильтрации иммунных клеток путем высвобождения провоспалительных цитокинов и DAMP, провоцируя гибель как раковых, так и иммуногенных клеток TME [175]. Было показано, что небольшое количество пироптотических клеток может индуцировать сильный иммунный ответ и достичь отличных результатов противоопухолевого иммунного ответа, в сочетании с целевым подавлением PD-1 [176]. Но пирроптоз может индуцировать воспаление и ремоделирование TME [177].

Одной из наиболее перспективных для нацеливания форм клеточной гибели в ЛТ является открытый относительно недавно ферроптоз, ставший популярной темой исследований. Ферроптоз — гибель клеток, основанная на железозависимом накоплении продуктов перекисного окисления липидов [159]. Фактически возникновение ферроптоза зависит от баланса между выработкой АФК, вызванной накоплением ионов железа, и антиоксидантной системой, которая предотвращает ПОЛ [178, 179]. Ферроптоз может индуцироваться ЛТ, иммуно- и химиотерапией [180]. Перекисное окисление липидов — процесс, который индуцируется при облучении [23] и является ключевым при ферроптозе, поэтому сочетание индукции ферроптоза с ЛТ может способствовать повышению радиочувствительности раковых клеток [179, 181]. Индукторы ферроптоза в раковых клетках, действующие путем ингибирования глутатионпероксидазы (RSL3) или переносчика цистина/глутамата  $X_c^-$  (эрастин) имеют значительные перспективы в лечении некоторых типов рака [178, 182, 183, 219].

### ПЕРСПЕКТИВЫ УЛУЧШЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Повышение клинической эффективности ЛТ без повреждения здоровых тканей и минимизация побочных эффектов остаются одной из важнейших междисциплинарных задач в биомедицинских исследованиях [12, 19]. Существует несколько направлений, способствующих решению этой проблемы. Во-первых, это физико-технические разработки, включающие усовершенствование источников ионизирующего излучения, совершенствование оборудования и методов медицинской физики. Так, благодаря новым типам излучений и улучшенным методам их доставки, роль ЛТ в лечении сарком костей значительно изменилась [12]. Во-вторых, важным направлением

является медикаментозная коррекция, включающая использование радиосенсибилизаторов и таргетных препаратов. Эти стратегии также можно условно разделить по типам преодолеваемых факторов резистентности, таких как гипоксия и иммуносупрессивная опухолевая микросреда (TME) (рис. 1).

Дополнительной задачей доклинических и клинических исследований является поиск надежных биомаркеров радиорезистентности и разработки тест-систем для таргетной терапии. Вспомогательным направлением является модификация и разработка новых экспериментальных *in vitro* и *in vivo* моделей для повышения валидности результатов. Развитие передовых методов, таких как секвенирование единичных клеток [67], гуманизированные мышинные модели PDX (patient-derived xenograft — ксенотрансплантаты, полученные от пациентов) и передовые системы культивирования органоидов, позволяющие учитывать РСК и TME [184–186], должно позволить в будущем решить эти проблемы и разработать эффективные комплексные схемы лечения и персонализировать адъювантную таргетную терапию.

Для преодоления радиорезистентности медикаментозным путем сегодня используется несколько основных стратегий: ингибиторы DDR и другие радиосенсибилизаторы, синтетическая летальность и сочетание иммунотерапии с ЛТ [13]. Радиосенсибилизаторы — это агенты, которые усиливают воздействие радиации на клетки и организм. Радиосенсибилизатор для лечения рака должен обладать дифференцированным воздействием на обычные ткани и опухоли при воздействии радиации, увеличивая чувствительность опухолей к радиации в большей степени, чем нормальных тканей [19]. В настоящее время в качестве радиосенсибилизаторов опухолей предлагается использовать химиотерапевтические препараты, таргетные препараты, ингибиторы иммунных контрольных точек и т.д. Однако зачастую эти препараты обладают побочными токсическими эффектами, опухоли достаточно быстро приобретают к ним устойчивость, а применение большинства из них по-прежнему ограничивается экспериментальными исследованиями, и лишь немногие препараты используются в клинической практике [14]. Большинство таргетных радиосенсибилизаторов усиливают радиационно-опосредованное повреждение ДНК и ингибируют DDR (ингибиторы PARP, HER2, EGFR, VEGF и mTOR (мишень рапамицина млекопитающих)), что в конечном итоге приводит к накоплению повреждений ДНК, остановке клеточного цикла и гибели клеток [13, 24, 74]. Клинические испытания сочетания ингибиторов иммунных



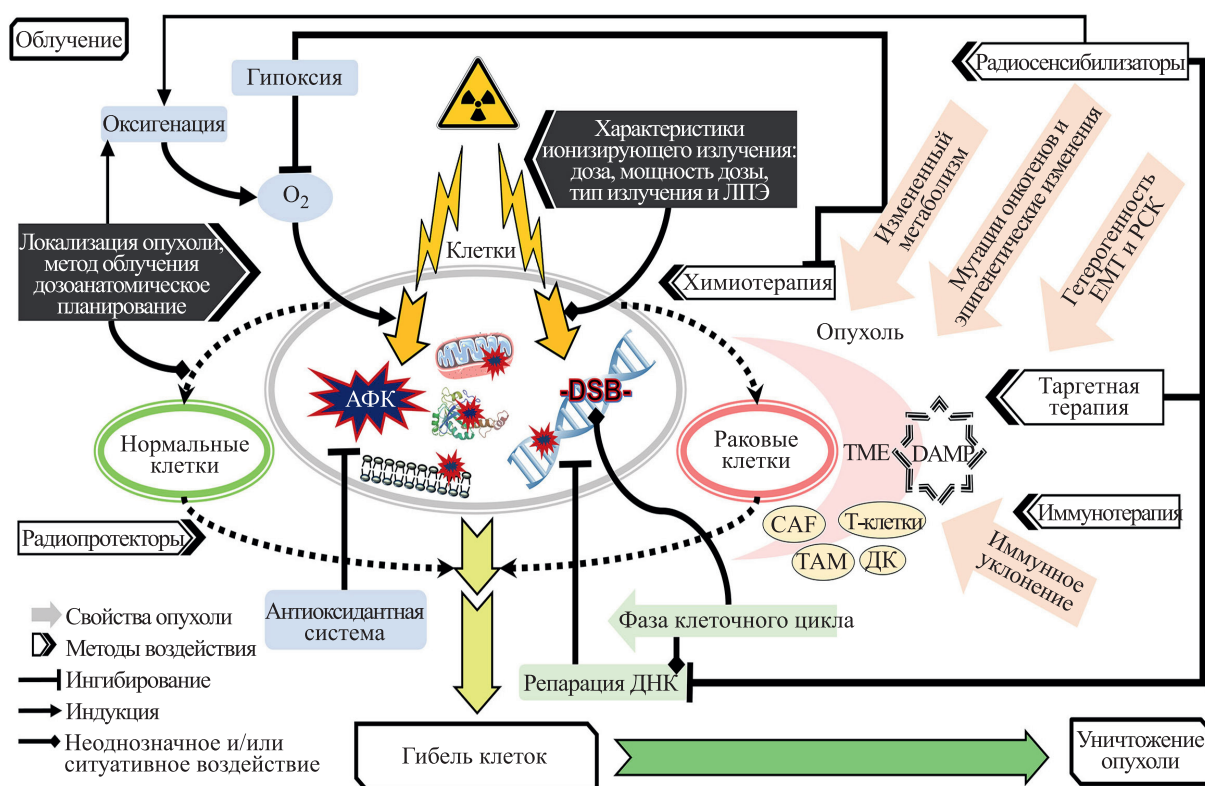


Рис. 1. Современная концепция лучевой терапии: принцип, основные факторы радиорезистентности и методы повышения эффективности. Описание в тексте.

контрольных точек и ЛТ в настоящее время проводятся в основном с ингибиторами PD-1 (камрелизумаб, пембролизумаб и др.), EGFR (цетуксимаб, гефитиниб и др.), HIF-1 $\alpha$  и VEGF (суинитиниб, анлотиниб и др.) [127, 142].

Синтетическая летальность означает одновременное смертельное воздействие на несколько молекулярных путей, нарушение одного из которых не летально [187]. Например, серин/треониновая киназа Аигога-А влияет на многие признаки рака (иммортализацию, энергетический метаболизм, иммунный уход и устойчивость к гибели клеток), которые участвуют в прогрессировании и устойчивости рака к химио-, лучевой, гормональной и таргетной терапии. Применение ингибиторов других сигнальных путей, в сочетании с нацеливанием на Аигога-А, может оказать синергическое цитотоксическое действие на раковые клетки [187]. Цисплатин и цетуксимаб являются агентами с доказанным радиосенсибилизирующим потенциалом и уже включены в терапевтический протокол при плоскоклеточном раке головы и шеи. В настоящее время лучевой терапией стандартным лечением является ЛТ с еженедельным введением цисплатина (40 мг/м<sup>2</sup>) до достижения общей дозы 70 Гр ежедневными фракциями в течение 7 недель (всего 35 процедур), но для

случаев, не подходящих для лечения платиной, применяется ЛТ с цетуксимабом [31]. Важно определить время для комбинирования медикаментозной таргетной и иммунотерапии с ЛТ, исходя из динамики опухоли, поскольку это может значительно влиять на эффективность как лечения в целом, так отдельных компонентов терапии в частности [8, 12]. Например, на ранней стадии лучевой терапии НМРЛ предлагается комбинировать таргетные препараты, направленные на мутации генов, DDR, гипоксию и иммунные контрольные точки. Предполагается, что на средней и поздней стадии ЛТ будет эффективной комбинация препаратов, направленных уже на ЕМТ или ТМЕ [14].

ЛТ сопровождается не только уничтожением опухолевых клеток, но и повреждением здоровых тканей, что может вызывать серьезные побочные эффекты [12]. В связи с этим отдельным направлением исследований является разработка радиозащитных препаратов, таких как радиопротекторы и радиомитигаторы [21], которые защищают нормальные ткани. Однако, несмотря на многолетние и обширные исследования, большинство клинически применяемых радиопротекторов (амифостин, палифермин, нейпоген, неуласта,

лейкин и ромиплостим) имеют ограниченное одобрение для использования во время ЛТ [108].

Помимо рисков неэффективности и токсичности при переходе к клинической практике, разработка новых лекарственных препаратов в онкологии длительна и связана с огромными финансовыми затратами (1 миллиард долларов на каждый препарат, лицензированный FDA) [5]. Поэтому достаточно популярным направлением исследований является поиск для применения в онкологии радиопротекторов и радиосенсибилизаторов среди препаратов, уже применяемых в клинике при других заболеваниях (метформин, статины, нимесулид и др.) [79, 188] или известных веществ природного происхождения с ожидаемыми лечебными свойствами и малой токсичностью [14, 108]. Использование таких препаратов оправдано, т.к. их терапевтические дозы и побочные эффекты хорошо документированы, за счет чего снижаются затраты на исследования [79]. Исследование природных веществ, например, набирающих все большую популярность натуральных средств традиционной китайской медицины [14, 79, 108] или других растительных антиоксидантов [111, 116], зачастую основываются на свойствах, которые уже известны из практического применения в традиционной («народной») медицине. К примеру, *in vitro* витаферин А, выделенный из индийского женьшеня, действует как радиосенсибилизатор раковых клеток и одновременно как радиопротектор нормальных лимфоцитов. Витаферин А индуцирует в нормальных клетках Nrf-2 и экспрессию цитопротекторных генов гем-оксигеназы 1, каталазы, супероксиддисмутазы и *PRDX2*, отвечая критериям избирательности онкологического радиосенсибилизатора [108].

Отдельным направлением можно выделить редокс-стратегии, направленные на нарушение редокс-баланса раковых клеток либо путем гиперпродукции АФК, либо путем ингибирования антиоксидантных систем [85, 139]. Во-первых, это использование альтернативных механизмов генерации АФК, например, с помощью фото- или хемодинамической терапии. Они предполагают воздействие в присутствии кислорода химиотерапевтических и/или физических факторов (лазерное излучение, излучение светодиодов и других источников). Фотодинамическая терапия (photodynamic therapy, PDT) основана на избирательном накоплении в опухолевой ткани фотосенсибилизатора, способного генерировать цитотоксические агенты (например, синглетный кислород), вызывающие гибель опухолевых клеток при локальном воздействии света с длиной волны, соот-

ветствующей его максимальному поглощению [189]. Хемодинамическая терапия (chemodynamic therapy, CDT) представляет собой новую стратегию, которая производит токсичный  $\text{OH}^\bullet$  независимо от внешнего света, по реакции Фентона или фентон-подобной реакции в присутствии избыточного внутриклеточного  $\text{H}_2\text{O}_2$  в опухолевых тканях [190]. Во-вторых, это применение низкомолекулярных природных и синтетических про- или антиоксидантов, в том числе и вышеупомянутых перепрофилированных препаратов, но результаты их клинических испытаний противоречивы и даже провальны, несмотря на относительно длительный период исследований [59, 83, 111]. К таковым относятся бардоксолон-метил, ресвератрол [92] витамины С, Е и А, полифенолы [111], куркумин [116] и др. Их эффективность значительно снижается из-за таких недостатков, как неспецифическое воздействие на опухоль, плохая проницаемость мембран, малое время пребывания в кровотоке, сложные физиологические процессы и другие проблемы, которые сегодня пытаются решить с помощью нанотехнологий [116]. В-третьих, это истощение ферментативных антиоксидантов, гетерогенный уровень которых обуславливает различия в чувствительности к терапии, продуцирующей АФК [191].

Нацеливание на гипоксию и эффект Варбурга для повышения эффективности ЛТ — одна из наиболее ранних стратегий, не оправдавшая ожиданий. Существует пять основных стратегий борьбы с гипоксией: гипоксические радиосенсибилизаторы (например, мизонидазол), активируемые при гипоксии цитотоксические пролекарства (например, эвофосфамид), снижение потребления кислорода (например, метформин), увеличение доставки кислорода (например, эфпроксирал) и подбор персонализированного режима ЛТ, учитывающий гипоксию [5]. Но несмотря на то, что имеются доказательства клинической пользы гипоксической модификации, ни один из подходов (кроме фракционирования) не был интегрирован в общую клиническую практику [84]. Поэтому разработка и апробация препаратов, направленных на борьбу с гипоксией, несколько потеряла свою привлекательность [5], однако отдельные исследования продолжают. Например, CP-506 представляет собой новое активируемое при гипоксии пролекарство с широкой противоопухолевой активностью, примененное в сочетании с гипофракционированным облучением при гипоксических опухолях. Было одобрено клиническое исследование фазы I-IIA CP-506 в монотерапии или в сочетании с карбоплатином или ингибитором контрольной точки [84]. Но наиболее перспективным является метод подбора персонализированной дозы, позволяю-

щей локально увеличить дозу ИИ в гипоксических субобъемах, что определяется количественно и пространственно картируется с использованием методов визуализации гипоксии [5]. Направленные на эффект Варбурга радиосенсибилизирующие стратегии индуцируют окислительное фосфорилирование в митохондриях и ингибируют гликолиз. В ингибировании гликолиза можно выделить два подхода — ингибирования прямого или косвенного, посредством ингибирования гликолитических ферментов или вышестоящих регуляторов гликолиза (EGFR и HIF-1 $\alpha$  — применяются в клинической практике) соответственно [94]. Однако использование при ЛТ антител к EGFR или HIF-1 $\alpha$  ограничено рядом проблем, включая плохую сочетаемость с химиотерапией, серьезные побочные эффекты и неэффективную доставку [94, 123].

**Нанотехнологии.** Наномедицина, основанная на нанотехнологиях, рассматривается как перспективный инструмент для более эффективного контроля, лечения, диагностики, профилактики и мониторинга рака. В настоящее время нанотехнологии широко исследуются для повышения эффективности лучевой терапии, минимизации побочных эффектов и преодоления радиорезистентности раковых клеток [19, 120]. Сегодня проводятся масштабные исследования широкого спектра потенциальных нанотехнологий терапевтических агентов, включая наночастицы, нагруженные радиоактивными изотопами, квантовые точки, плазмонные нанопузырьки, нисомы, липосомы, мицеллы, металлические наночастицы, магнитные наночастицы, углеродные нанотрубки, полимерные конъюгаты и т.д. Также исследуются дендримеры, связанные с противоопухолевыми молекулами и визуализирующими веществами, наночастицы для терраностики и др. [4, 19, 192–195]. Они состоят из полимеров, липидов или металлов и других материалов, которые позволяют инкапсулировать или конъюгировать с несколькими терапевтическими агентами, такими как малые молекулы, пептиды или нуклеиновые кислоты [17]. Некоторые нанотехнологии, связанные с лечением рака, уже разработаны. В их числе нановекторы для инъекционной доставки лекарств, методы на основе наночастиц для высокоспецифичного обнаружения ДНК и белков, а также биологически таргетированные наночастицы, используемые в магнитно-резонансной томографии для интраоперационной визуализации [19].

Основным преимуществом наномедицины является селективность и возможность пролонгированного действия. Наночастицы избирательно накапливаются в раковой ткани, а не в здоровых клетках, благодаря нескольким механизмам нацеливания. Сюда относится эффект повышенной проницаемости и удержания, аномальный лим-

фатический дренаж и негерметичность сосудов (пассивное нацеливание). Кроме того, наночастицы могут быть направлены на специфические молекулярные мишени раковых клеток и клеток ТМЕ (активное нацеливание) [4, 17, 192–196]. ТМЕ тоже является популярной мишенью для нанотехнологий. Проектирование современных наносистем осуществляется с учетом физиопатологии и особенностей микросреды опухоли, таких как сосудистые аномалии, уровень оксигенации, pH и перфузии, метаболический статус, высокий уровень синтеза некоторых ферментов-антиоксидантов и др. [197–199]. Наночастицы могут улучшить растворимость и биодоступность лекарственных препаратов, удерживать их длительное время и под воздействием внешних стимулов постепенно высвобождать [7, 197–198]. С помощью наночастиц в опухолевую клетку можно доставлять химиотерапевтические препараты, цитотоксические радионуклиды, диагностические реагенты, таргетные препараты и др. [4, 17]. В нанотехнологиях часто используется одновременное введение нескольких токсических агентов, что позволяет комбинировать различные терапевтические стратегии. Также рассматривается возможность применения ряда неорганических наночастиц, обладающих дополнительными оптическими, магнитными и другими свойствами, для создания мультимодальных наноплатформ [4, 200]. Наночастицы для терраностики обеспечивают одновременную доставку терапевтических препаратов и средств визуализации, что позволяет выполнять целый ряд функций: от точечного нацеливания и отслеживания до визуализации и лечения [17].

Некоторые наночастицы, несмотря на токсичность, были лицензированы для использования в клинических целях FDA и Европейским медицинским агентством [17]. Липосомальные формы химиотерапевтических препаратов [63] уже доказали свою эффективность в клинической практике терапии рака и коммерчески доступны [19, 201]. Успешным направлением является использование наночастиц в составе препаратов для нейтронозахватной терапии, а также для целевой доставки радиоизотопов при радионуклидной диагностике и терапии. Радиоизотопы могут быть инкапсулированы внутри наночастиц или прикреплены к их поверхности с помощью хелаторов [202]. Некоторые радионуклидные нанопрепараты проходят доклинические и клинические исследования, а «RP Lutathera» (<sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE) был одобрен FDA [4]. Однако это ничтожно мало по сравнению с объемом проводимых экспериментальных исследований [17], и лечение рака с использованием наночастиц еще не внедрено в рутинную клиническую практику [19]. Это связано с рядом технических и финансовых трудностей, а также проблемами биосовместимости и переноса



результатов экспериментов на человеческий организм [4, 19, 63, 116, 201]. В конечном итоге необходимо решать проблемы фармакокинетики и фармакодинамики, такие как контроль биораспределения, преодоление биологических барьеров, распознавание наночастиц иммунной системой и их выведение из организма. Существуют также технические и финансовые проблемы, связанные с разработкой стандартизированных, воспроизводимых, рентабельных и масштабируемых технологий синтеза, пригодных для медицинских целей. Многие экспериментальные лабораторные методы не отвечают этим требованиям [203]. Кроме того, как разнообразие наночастиц, так и гетерогенность злокачественных новообразований требуют персонализированного подхода.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные экспериментальные и клинические исследования в области онкологии окончательно подтвердили, что рак представляет собой сложное, гетерогенное и высокопластичное образование, характеризующееся как видовыми, так и индивидуальными метаболическими, генотипическими и фенотипическими особенностями, а также специфическим ТМЕ. Вследствие этого классические методы лечения, включая лучевую терапию, обладают ограниченной эффективностью. Однако, помимо адъювантной химиотерапии, существует множество перспективных возможностей для повышения эффективности терапии, хотя лишь немногие из них успешно применяются на практике (иммунотерапия, некоторые таргетные препараты-радиосенсибилизаторы и улучшение способов доставки ИИ). Основными препятствиями на пути к широкому внедрению комплексных схем лучевой терапии с таргетными препаратами являются недостаточное понимание молекулярных механизмов радиорезистентности опухолей, ограниченные возможности экспериментального моделирования и необходимость персонализированного подхода.

В перспективе, комплексный подход к лечению рака, включающий глубокое понимание метаболических особенностей опухоли, ее ТМЕ, наличие специфических мутаций и молекулярных маркеров, позволит создавать новые эффективные комбинированные терапевтические подходы.

### ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 24-24-00070).

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследований.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Soerjomataram I., and Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, **74** (3), 229–263 (2024). DOI: 10.3322/caac.21834
2. Шахзадова А. О., Старинский В. В. и Лисичникова И. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. *Сибирский онкол. журн.*, **22** (5), 5 (2023). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
3. Papież M. A. and Krzyściak W. Biological therapies in the treatment of cancer —update and new directions. *Int. J. Mol. Sci.*, **22** (21), 11694 (2021). DOI: 10.3390/ijms222111694
4. Kovalchuk M. V., Deyev S. M., and Sergunova K. A. Targeted nuclear medicine. achievements, challenges and prospects. *Nanobiotechnol. Rep.*, **18** (4), 524–541 (2023). DOI: 10.1134/S2635167623700416
5. Salem A. Hypoxia-targeted dose painting in radiotherapy. *Semin. Radiat. Oncol.*, **33** (3), 298–306 (2023). DOI: 10.1016/j.semradonc.2023.03.009
6. Basu R. and Kopchick J. J. GH and IGF1 in cancer therapy resistance. *Endocrine-Related Cancer*, **30** (9), e220414 (2023). DOI: 10.1530/ERC-22-0414
7. Ding Y., Ye B., Sun Z., Mao Z. and Wang W. Reactive Oxygen Species-Mediated Pyroptosis with the Help of Nanotechnology: Prospects for Cancer Therapy. *Adv. Nano-Biomed Res.*, **3** (1), 2200077 (2023). DOI: 10.1002/anbr.202200077
8. Guo S., Yao Y., Tang Y., Xin Z., Wu D., Ni C., Huang J., Wei Q. and Zhang T. Radiation-induced tumor immune microenvironments and potential targets for combination therapy. *Signal. Transduct. Target. Ther.*, **8** (1), 205 (2023). DOI: 10.1038/s41392-023-01462-z
9. Hannon G., Lesch M. L., and Gerber S. A. Harnessing the Immunological Effects of Radiation to Improve Immunotherapies in Cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, **24** (8), 7359 (2023). DOI: 10.3390/ijms24087359
10. Zhao Y., Ji Z., Li J., Zhang S., Wu C., Zhang R., and Guo Z. Growth hormone associated with treatment efficacy of immune checkpoint inhibitors in gastric cancer patients. *Front. Oncol.*, **12**, 917313 (2022). DOI: 10.3389/fonc.2022.917313

11. Twomey J. D. and Zhang B. Cancer immunotherapy update: FDA-approved checkpoint inhibitors and companion diagnostics. *AAPS J.*, **23** (2), 39 (2021). DOI: 10.1208/s12248-021-00574-0
12. Locquet M. A., Brahmi M., Blay J. Y., and Dutour A. Radiotherapy in bone sarcoma: the quest for better treatment option. *BMC Cancer*, **23** (1), 742 (2023). DOI: 10.1186/s12885-023-11232-3
13. Porrazzo A., Cassandri M., D'Alessandro A., Morciano P., Rota R., Marampon F., and Cenci G. DNA repair in tumor radioresistance: insights from fruit flies genetics. *Cell. Oncol.*, **47** (3), 717–732 (2024). DOI: 10.1007/s13402-023-00906-6
14. Zhou T., Zhang L. Y., He J. Z., Miao Z. M., Li Y. Y., Zhang Y. M., Liu Z. W., Zhang S. Z., Chen Y., Zhou G. C., and Liu Y. Q. Mechanisms and perspective treatment of radioresistance in non-small cell lung cancer. *Front. Immunol.*, **14**, 1133899 (2023). DOI: 10.3389/fimmu.2023.1133899
15. Hao Y., Jiang H., Thapa P., Ding N., Alshahrani A., Fujii J., Toledano M. B., and Wei Q. Critical role of the sulfiredoxinperoxiredoxin IV axis in urethane-induced non-small cell lung cancer. *Antioxidants (Basel)*, **12** (2), 367 (2023). DOI: 10.3390/antiox12020367
16. Fischer J., Eglinton T. W., Frizelle F. A., and Hampton M. B. Peroxiredoxins in colorectal cancer: predictive biomarkers of radiation response and therapeutic targets to increase radiation sensitivity? *Antioxidants*, **7** (10), 136 (2018). DOI: 10.3390/antiox7100136
17. Boltman T., Meyer M., and Ekpo O. Diagnostic and therapeutic approaches for glioblastoma and neuroblastoma cancers using chlorotoxin nanoparticles. *Cancers*, **15** (13), 3388 (2023). DOI: 10.3390/cancers15133388
18. Li J., Sun Y., Zhao X., Ma Y., Xie Y., Liu S., Hui B., Shi X., Sun X., and Zhang X. Radiation induces IRAK1 expression to promote radioresistance by suppressing autophagic cell death via decreasing the ubiquitination of PRDX1 in glioma cells. *Cell Death Dis.*, **14** (4), 259 (2023). DOI: 10.1038/s41419-023-05732-0
19. Arif M., Nawaz A. F., Mueen H., Rashid F., Hemeg H. A., and Rauf A. Nanotechnology-based radiation therapy to cure cancer and the challenges in its clinical applications. *Heliyon*, **9** (6), e17252 (2023). DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17252
20. Becerra V., Ávila M., Jimenez J., Cortes-Sanabria L., Pardo Y., Garin O., Pont A., Alonso J., Cots F., and Ferrer M. Economic evaluation of treatments for patients with localized prostate cancer in Europe: a systematic review. *BMC Health Serv. Res.*, **16**, 1–13 (2016). DOI: 10.1186/s12913-016-1781-z
21. Obrador E., Salvador R., Villaescusa J. I., Soriano J. M., Estrela J. M., and Montoro A. Radioprotection and radiomitigation: from the bench to clinical practice. *Biomedicines*, **8** (11), 461 (2020). DOI: 10.3390/biomedicines8110461
22. Bruskov V. I., Chernikov A. V., Ivanov V. E., Karmanova E. E., and Gudkov S. V. Formation of the reactive species of oxygen, nitrogen, and carbon dioxide in aqueous solutions under physical impacts. *Phys. Wave Phenom.*, **28**, 103–106 (2020). DOI: 10.3103/S1541308X2002003X
23. Nilsson R. and Liu N. A. Nuclear DNA damages generated by reactive oxygen molecules (ROS) under oxidative stress and their relevance to human cancers, including ionizing radiation-induced neoplasia part I: physical, chemical and molecular biology aspects. *Radiat. Med. Protect.*, **1** (3), 140–152 (2020). DOI: 10.1016/j.radmp.2020.09.002
24. Sriramulu S., Thoidingjam S., Brown S. L., Siddiqui F., Movsas B., and Nyati S. Molecular targets that sensitize cancer to radiation killing: From the bench to the bedside. *Biomed. Pharmacother.*, **158**, 114126 (2023). DOI: 10.1016/j.biopha.2022.114126
25. Gudkov S. V., Guryev E. L., Gapeyev A. B., Sharapov M. G., Bunkin N. F., Shkirin A. V., Zabelina T. S., Glinushkin A. P., Sevost'yanov M. A., Belosludtsev K. N., Chernikov A. V., Bruskov V. I., and Zvyagin A. V. Unmodified hydrated C<sub>60</sub> fullerene molecules exhibit antioxidant properties, prevent damage to DNA and proteins induced by reactive oxygen species and protect mice against injuries caused by radiation-induced oxidative stress. *Nanomedicine*, **15** (1), 37–46 (2019). DOI: 10.1016/j.nano.2018.09.001
26. Ahire V., Bidakhvidi N. A., Boterberg T., Chaudhary P., Chevalier F., Daems N., Delbart W., Baatout S., Deroose C. M., Fernandez-Palomo C., Franken N. A. P., Gaip U. S., Geenen L., Heynicks N., Koniarová I., Selvaraj V. K., Levillain H., Michaelidesová A. J., Montoro A., Oei A. L., Penninckx S., Reindl J., Rödel F., Sminia P., Tabury K., Vermeulen K., Viktorsson K., and Waked A. In *Radiobiology Textbook*, Ed. by S. Baatout (Springer, Cham, 2023), pp. 311–386. DOI: 10.1007/978-3-031-18810-7\_6
27. Byun H. K., Kim C., and Seong J. Carbon ion radiotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Clin. Mol. Hepatol.*, **29**(4), 945 (2023). DOI: 10.3350/cmh.2023.0217
28. Bradley J. D., Hu C., Komaki R. R., Masters G. A., Blumenschein G. R., Schild S. E., Bogart J. A., Forster K. M., Magliocco A. M., Kavadi V. S., Narayan S., Iyengar P., Robinson C. G., Wynn R. B., Koproowski C. D., Olson M. R., Meng J., Paulus R., Curran W. J. Jr., and Choy H. Long-term results of NRG oncology RTOG 0617: Standard- versus high-dose chemoradiotherapy with or without cetuximab for unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, **38** (7), 706–714 (2020). DOI: 10.1200/JCO.19.01162
29. Chan Wah Hak C. M. L., Rullan A., Patin E. C., Pedersen M., Melcher A. A. AND Harrington K. J. Enhancing anti-tumour innate immunity by targeting the DNA damage response and pattern recognition receptors in combination with radiotherapy. *Front. Oncol.*, **12**, 971959 (2022). DOI: 10.3389/fonc.2022.971959

30. Бычкова Н. М. и Хмелевский Е. В. Современные подходы к лучевой терапии метастатических поражений скелета. Онкология. Ж. им. ПА Герцена, **8** (4), 295–304 (2019). EDN: XDUALP
31. Mireştian C. C., Iancu R. I., and Iancu D. P. T. p53 Modulates radiosensitivity in head and neck cancers – from classic to future horizons. *Diagnostics (Basel)*, **12** (12), 3052 (2022). DOI: 10.3390/diagnostics12123052
32. Carпов D., Buigă R., and Nagy V. M. DNA damage response and potential biomarkers of radiosensitivity in head and neck cancers: clinical implications. *Rom. J. Morphol. Embryol.*, **64** (1), 5–13 (2023). DOI: 10.47162/RJME.64.1.01
33. Slipsager A., Henrichsen S. N., Falkmer U. G., Dybkær K., Belting M., and Poulsen L. Ø. Predictive biomarkers in radioresistant rectal cancer: A systematic review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **186**, 103991 (2023). DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.103991
34. Sato K., Shimokawa T., and Imai T. Difference in acquired radioresistance induction between repeated photon and particle irradiation. *Front. Oncol.*, **9**, 1213 (2019). DOI: 10.3389/fonc.2019.01213
35. Catton C. N. and Shultz D. B. Should we expand the carbon ion footprint of prostate cancer? *Lancet Oncol.*, **20** (5), 608–609 (2019). DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30094-4
36. Matsumoto Y., Fukumitsu N., Ishikawa H., Nakai K., and Sakurai H. A critical review of radiation therapy: from particle beam therapy (proton, carbon, and BNCT) to beyond. *J. Pers. Med.*, **11** (8), 825 (2021). DOI: 10.3390/jpm11080825
37. Burko P., D'Amico G., Milytkh I., Scalia F., Conway de Macario E., Macario A. J. L., Giglia G., Cappello F., and Caruso Bavisotto C. Molecular pathways implicated in radioresistance of glioblastoma multiforme: what is the role of extracellular vesicles? *Int. J. Mol. Sci.*, **24** (5), 4883 (2023). DOI: 10.3390/ijms24054883
38. Koka K., Verma A., Dwarakanath B. S., and Papineni R. V. L. Technological advancements in external beam radiation therapy (EBRT): An indispensable tool for cancer treatment. *Cancer Manag. Res.*, **14**, 1421–1429 (2022). DOI: 10.2147/CMAR.S351744
39. Wang S., Tang W., Luo H., Jin F., and Wang Y. The role of image-guided radiotherapy in prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Translat. Radiat. Oncol.*, **38**, 81–89 (2023). DOI: 10.1016/j.ctro.2022.11.001
40. Xu S., Frakulli R., and Lin Y. Comparison of the Effectiveness of Radiotherapy with 3D-CRT, IMRT, VMAT and PT for Newly Diagnosed Glioblastoma: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*, **15** (23), 5698 (2023). DOI: 10.3390/cancers15235698
41. Ebadi N., Li R., Das A., Roy A., Nikos P., and Najafirad P. CBCT-guided adaptive radiotherapy using self-supervised sequential domain adaptation with uncertainty estimation. *Med. Image Analysis*, **86**, 102800 (2023). DOI: 10.1016/j.media.2023.102800
42. Bilski M., Konat-Bąska K., Zerella M. A., Corradini S., Hetnał M., Leonardi M. C., Gruba M., Grzywacz A., Hatala P., Jereczek-Fossa B. A., Fijuth J., and Kuncman Ł. Advances in breast cancer treatment: a systematic review of preoperative stereotactic body radiotherapy (SBRT) for breast cancer. *Radiat. Oncol.*, **19** (1), 103 (2024). DOI: 10.1186/s13014-024-02497-4
43. Ryu S., Deshmukh S., Timmerman R. D., Movsas B., Gerszten P., Yin F. F., Dicker A., Abraham C. D., Zhong J., Shiao S. L., Tuli R., Desai A., Mell L. K., Iyengar P., Hitchcock Y. J., Allen A. M., Burton S., Brown D., Sharp H. J., Dunlap N. E., Siddiqui M. S., Chen T. H., Pugh S. L., and Kachnic L. A. Stereotactic Radiosurgery vs Conventional Radiotherapy for Localized Vertebral Metastases of the Spine: Phase 3 Results of NRG Oncology/RTOG 0631 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.*, **9** (6), 800–807 (2023). DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.0356
44. Schiefer H., Heinze S., and Glatzer M. A precise and simple isodose-volume-based verification method for HDR and LDR brachytherapy plans. *Brachytherapy*, **22** (3), 400–406 (2023). DOI: 10.1016/j.brachy.2022.12.007
45. Sminia P., Guipaud O., Viktorsson K., Ahire V., Baatout S., Boterberg T., Cizkova J., Dostál M., Fernandez-Palomo C., Filipova A., François A., Geiger M., Hunter A., Jassim H., Edin N. F. J., Jordan K., Koniarová I., Selvaraj V. K., Meade A. D., Milliat F., Montoro A., Politis C., Savu D., Sémont A., Tichy A., Válek V., and Vogin G. Clinical Radiobiology for Radiation Oncology. In *Radiobiology Textbook*, Ed. by S. Baatout (Springer, Cham, 2023), pp. 237–309. DOI: 10.1007/978-3-031-18810-7\_5
46. Turco F., Di Prima L., Pisano C., Poletto S., De Filipis M., Crespi V., Farinea G., Cani M., Calabrese M., Saporita I., Di Stefano R. F., Tucci M., and Buttigliero C. How to Improve the Quality of Life of Patients with Prostate Cancer Treated with Hormone Therapy? *Res. Rep. Urol.*, **15** (9), 9–26 (2023). DOI: 10.2147/RRU.S350793
47. Peng W. X., Koirala P., Zhou H., Jiang J., Zhang Z., Yang L., and Mo Y. Y. Lnc-DC promotes estrogen independent growth and tamoxifen resistance in breast cancer. *Cell Death Dis.*, **12** (11), 1000 (2021). DOI: 10.1038/s41419-021-04288-1
48. Kirtishanti A., Siswodihardjo S., Sudiana I. K., Suprabawati D. G. A., and Dinaryanti A. Inhibition of Ras and STAT3 activity of 4-(tert-butyl)-N-carbamoylbenzamide as antiproliferative agent in HER2-expressing breast cancer cells. *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.*, **32** (4), 363–371 (2021). DOI: 10.1515/jbcpp-2020-0508
49. Javaid N. and Choi S. Toll-like receptors from the perspective of cancer treatment. *Cancers (Basel)*, **12** (2), 297 (2020). DOI: 10.3390/cancers12020297
50. Mohamed Y. I., Duda D. G., Awiwi M. O., Lee S. S., Altameemi L., Xiao L., Morris J. S., Wolff R. A., Elsayes K. M., Hatia R. I., Qayyum A., Chamseddine S. M., Rashid A., Yao J. C., Mahvash A., Hassan M. M., Amin H. M., and Kaseb A. O. Plasma growth hormone is a potential biomarker of response to atezoli-



- zumab and bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma patients. *Oncotarget*, **13**, 1314–1321 (2022). DOI: 10.18632/oncotarget.28322
51. Harari A., Graciotti M., Bassani-Sternberg M. and Kandalaft L. E. Antitumour dendritic cell vaccination in a priming and boosting approach. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **19** (9), 635–652 (2020). DOI: 10.1038/s41573-020-0074-8
  52. Vedunova M., Turubanova V., Vershinina O., Savyuk M., Efimova I., Mishchenko T., Raedt R., Vral A., Vanhove C., Korsakova D., Bachert C., Coppieters F., Agostinis P., Garg A. D., Ivanchenko M., Krysko O. and Krysko D. V. DC vaccines loaded with glioma cells killed by photodynamic therapy induce Th17 anti-tumor immunity and provide a four-gene signature for glioma prognosis. *Cell Death Dis.*, **13** (12), 1062 (2022). DOI: 10.1038/s41419-022-05514-0
  53. Sharma P., Hu-Lieskovan S., Wargo J. A., and Ribas A. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell*, **168** (4), 707–723 (2017). DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.017
  54. Herrera F. G., Ronet C., Ochoa de Olza M., Barras D., Crespo I., Andreatta M., Corria-Ororio J., Spill A., Benedetti F., Genolet R., Orcurto A., Imbimbo M., Ghisoni E., Navarro Rodrigo B., Berthold D. R., Sarivalasis A., Zaman K., Duran R., Dromain C., Prior J., Schaefer N., Bourhis J., Dimopoulou G., Tsourtis Z., Messemaker M., Smith T., Warren S. E., Foukas P., Rusakiewicz S., Pittet M. J., Zimmermann S., Sempoux C., Dafni U., Harari A., Kandalaft L. E., Carmona S. J., Dangaj Laniti D., Irving M., and Coukos G. Low-Dose Radiotherapy Reverses Tumor Immune Desertification and Resistance to Immunotherapy. *Cancer Discov.*, **12** (1), 108–133 (2022). DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0003
  55. Chen X., Li J., Kang R., Klionsky D. J., and Tang D. Ferroptosis: machinery and regulation. *Autophagy*, **17**(9), 2054–2081 (2021). DOI: 10.1080/15548627.2020.1810918
  56. An L., Li M. and Jia Q. Mechanisms of radiotherapy resistance and radiosensitization strategies for esophageal squamous cell carcinoma. *Mol. Cancer*, **22**(1), 140 (2023). DOI: 10.1186/s12943-023-01839-2
  57. Lai J. Z., Zhu Y. Y., Liu Y., Zhou L. L., Hu L., Chen L., and Zhang Q. Y. Abscopal effects of local radiotherapy are dependent on tumor immunogenicity. *Front. Oncol.*, **11**, 690188 (2021). DOI: 10.3389/fonc.2021.690188
  58. Patel R. R., Verma V., Barsoumian H. B., Ning M. S., Chun S. G., Tang C., Chang J. Y., Lee P. P., Gandhi S., Balter P., Dunn J. D., Chen D., Puebla-Ororio N., Cortez M. A. and Welsh J. W. Use of multi-site radiation therapy for systemic disease control. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **109** (2), 352–364 (2021). DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.08.025
  59. Russo M., Moccia S., Luongo D. and Russo G. L. Senolytic flavonoids enhance type-I and type-II cell death in human radioresistant colon cancer cells through AMPK/MAPK pathway. *Cancers (Basel)*, **15** (9), 2660 (2023). DOI: 10.3390/cancers15092660
  60. Gil Marques F., Poli E., Malaquias J., Carvalho T., Portêlo A., Ramires A., Almeida F., Ribeiro R. M., Vitorino E., Diegues I., Costa L., Coutinho J., Pina F., Mareel M. and Constantino Rosa Santos S. Low doses of ionizing radiation activate endothelial cells and induce angiogenesis in peritumoral tissues. *Radiother. Oncol.*, **151**, 322–327 (2020). DOI: 10.1016/j.radonc.2020.06.038
  61. Cao X., Yan Z., Chen Z., Ge Y., Hu X., Peng F., Huang W., Zhang P., Sun R., Chen J., Ding M., He X., Zong D. and He X. The emerging role of deubiquitinases in radiosensitivity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **118** (5), 1347–1370 (2024). DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.12.003
  62. Mehmandar-Oskuie A., Jahankhani K., Rostamlou A., Arabi S., Sadat Razavi Z. and Mardi A. Molecular landscape of lncRNAs in bladder cancer: From drug resistance to novel lncRNA-based therapeutic strategies. *Biomed. Pharmacother.*, **165**, 115242 (2023). DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115242
  63. Cunha A., Silva P. M. A., Sarmiento B. and Queirós O. Targeting glucose metabolism in cancer cells as an approach to overcoming drug resistance. *Pharmaceutics*, **15**, 2610 (2023). DOI: 10.3390/pharmaceutics15112610
  64. Olivares-Urbano M. A., Grifán-Lisón C., Marchal J. A., and Núñez M. I. CSC radioresistance: A therapeutic challenge to improve radiotherapy effectiveness in cancer. *Cells*, **9** (7), 1651 (2020). DOI: 10.3390/cells9071651
  65. Jansen J., Vieten P., Pagliari F., Hanley R., Marafioti M. G., Tirinato L., and Seco J. A novel analysis method for evaluating the interplay of oxygen and ionizing radiation at the gene level. *Front. Genet.*, **12**, 597635 (2021). DOI: 10.3389/fgene.2021.597635
  66. Schnöller L. E., Piehlmaier D., Weber P., Brix N., Fleischmann D. F., Nieto A. E., Selmansberger M., Heider T., Hess J., Niyazi M., Belka C., Lauber K., Unger K., and Orth M. Systematic *in vitro* analysis of therapy resistance in glioblastoma cell lines by integration of clonogenic survival data with multi-level molecular data. *Radiat. Oncol.*, **18** (1), 51 (2023). DOI: 10.1186/s13014-023-02241-4
  67. Hanahan D. Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Dis.*, **12** (1), 31–46 (2022). DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059
  68. Gao F., Yu B., Rao B., Sun Y., Yu J., Wang D., Cui G., and Ren Z. The effect of the intratumoral microbiome on tumor occurrence, progression, prognosis and treatment. *Front Immunol.*, **13**, 1051987 (2022). DOI: 10.3389/fimmu.2022.1051987
  69. Forshaw T. E., Holmila R., Nelson K. J., Lewis J. E., Kemp M. L., Tsang A. W., Poole L. B., Lowther W. T., and Furdai C. M. Peroxiredoxins in Cancer and Response to Radiation Therapies. *Antioxidants (Basel)*, **8** (1), 11 (2019). DOI: 10.3390/antiox8010011
  70. Yang Q., Guo N., Zhou Y., Chen J., Wei Q., and Han M. The role of tumor-associated macrophages (TAMs) in tumor progression and relevant advance in targeted therapy. *Acta Pharm. Sin. B*, **10** (11), 2156–2170 (2020). DOI: 10.1016/j.apsb.2020.04.004

71. Vasan N., Baselga J. and Hyman D. M. A view on drug resistance in cancer. *Nature*, **575**, 299–309 (2019). DOI: 10.1038/s41586-019-1730-1
72. Robey R. W., Pluchino K. M., Hall M. D., Fojo A. T., Bates S. E., and Gottesman M. M. Revisiting the role of ABC transporters in multidrug-resistant cancer. *Nat. Rev. Cancer*, **18**, 452–464 (2018). DOI: 10.1038/s41568-018-0005-8
73. Gillespie M. S., Ward C. M., and Davies C. C. DNA Repair and Therapeutic Strategies in Cancer Stem Cells. *Cancers (Basel)*, **15** (6), 1897 (2023). DOI: 10.3390/cancers15061897
74. Wang N., Yang Y., Jin D., Zhang Z., Shen K., Yang J., Chen H., Zhao X., Yang L., and Lu H. PARP inhibitor resistance in breast and gynecological cancer: Resistance mechanisms and combination therapy strategies. *Front. Pharmacol.*, **13**, 967633 (2022). DOI: 10.3389/fphar.2022.967633
75. Liu R., Chen Y., Liu G., Li C., Song Y., Cao Z., Li W., Hu J., Lu C., and Liu Y. (2020) PI3K/AKT pathway as a key link modulates the multidrug resistance of cancers. *Cell Death Dis.*, **11**, 797 (2020). DOI: 10.1038/s41419-020-02998-6
76. Averill-Bates D. Reactive oxygen species and cell signaling. Review. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.*, **1871** (2), 119573 (2023). DOI: 10.1016/j.bbamcr.2023.119573
77. Gorecki L., Andrs M. and Korabecny J. Clinical candidates targeting the ATR–CHK1–WEE1 axis in cancer. <https://doi.org/10.1016/j.cancers.2023.119573>. DOI: 10.3390/cancers13040795
78. Xu L., Cao Y., Xu Y., Li R., and Xu X. Redox-responsive polymeric nanoparticle for nucleic acid delivery and cancer therapy: progress, opportunities, and challenges. *Macromol. Biosci.*, **24** (3), e2300238 (2024). DOI: 10.1002/mabi.202300238
79. Nowak P., Bil-Lula I., and Śliwińska-Mossoń M. A Cross-talk about radioresistance in lung cancer—how to improve radiosensitivity according to chinese medicine and medicaments that commonly occur in pharmacies. *Int. J. Mol. Sci.*, **24** (13), 11206 (2023). DOI: 10.3390/ijms241311206
80. Kumagai S., Togashi Y., Sakai C., Kawazoe A., Kawazu M., Ueno T., Sato E., Kuwata T., Kinoshita T., Yamamoto M., Nomura S., Tsukamoto T., Mano H., Shitara K., and Nishikawa H. An oncogenic alteration creates a microenvironment that promotes tumor progression by conferring a metabolic advantage to regulatory T cells. *Immunity*, **53** (1), 187–203 (2020). DOI: 10.1016/j.immuni.2020.06.016
81. Ding N., Jiang H., Thapa P., Hao Y., Alshahrani A., Allison D., Izumi T., Rangnekar V. M., Liu X., and Wei Q. Peroxiredoxin IV plays a critical role in cancer cell growth and radioresistance through the activation of the Akt/GSK3 signaling pathways. *J. Biol. Chem.*, **298** (7), 102123 (2022). DOI: 10.1016/j.jbc.2022.102123
82. Suzuki T., Takahashi J., and Yamamoto M. Molecular basis of the KEAP1–NRF2 signaling pathway. *Mol. Cells*, **46** (3), 133–141 (2023). DOI: 10.14348/molcells.2023.0028
83. Aramouni K., Assaf R., Shaito A., Fardoun M., Al-Asmakh M., Sahebkar A. and Eid A. H. Biochemical and cellular basis of oxidative stress: implications for disease onset. *J. Cell. Physiol.*, **238** (9), 1951–1963 (2023). DOI: 10.1002/jcp.31071
84. Yaromina A., Koi L., Schuitmaker L., Dubois L. J., Krause M., and Lambin P. Overcoming radioresistance with the hypoxia-activated prodrug CP-506: A pre-clinical study of local tumour control probability. *Radiother. Oncol.*, **186**, 109738 (2023). DOI: 10.1016/j.radonc.2023.109738
85. Moretton A., Kourtis S., Ganez Zapater A., Calabro C., Espinar Calvo M. L., Fontaine F., Darai E., Abad Cortel E., Block S., Pascual-Reguant L., Pardo-Lorente N., Ghose R., Vander Heiden M. G., Janic A., Muller A. C., Loizou J. I., and Sdelci S. A metabolic map of the DNA damage response identifies PRDX1 in the control of nuclear ROS scavenging and aspartate availability. *Mol. Syst. Biol.*, **19** (7), e11267 (2023). DOI: 10.15252/msb.202211267
86. Imamura J., Ganguly S., Muskara A., Liao R. S., Nguyen J. K., Weight C., Wee C. E., Gupta S., and Mian O. Y. Lineage plasticity and treatment resistance in prostate cancer: the intersection of genetics, epigenetics, and evolution. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **14**, 1191311 (2023). DOI: 10.3389/fendo.2023.1191311
87. Barciszewska A. M., Giel-Pietraszuk M., Perrigue P. M., and Naskręt-Barciszewska M. Total DNA methylation changes reflect random oxidative dna damage in gliomas. *Cells*, **8**, 1–14 (2019). DOI: 10.3390/cells8091065
88. Gào X., Zhang Y., Burwinkel B., Xuan Y., Holleczer B., Brenner H., and Schöttker B. The associations of DNA methylation alterations in oxidative stress-related genes with cancer incidence and mortality outcomes: a population-based cohort study. *Clin. Epigenetics*, **11** (1), 14 (2019). DOI: 10.1186/s13148-018-0604-y
89. Wu M., Deng C., Lo T. H., Chan K. Y., Li X., and Wong C. M. Peroxiredoxin, senescence, and cancer. *Cells*, **11** (11), 1772 (2022). DOI: 10.3390/cells11111772
90. Abad E., Graifer D., and Lyakhovich A. DNA damage response and resistance of cancer stem cells. *Cancer Lett.*, **474**, 106 (2020). DOI: 10.1016/j.canlet.2020.01.008
91. Paul R., Dorsey J. F., and Fan Y. Cell plasticity, senescence, and quiescence in cancer stem cells: Biological and therapeutic implications. *Pharmacol. Ther.*, **231**, 107985 (2022). DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107985
92. Cotino-Nájera S., Herrera L. A., Domínguez-Gómez G., and Díaz-Chávez J. Molecular mechanisms of resveratrol as chemo and radiosensitizer in cancer. *Front. Pharmacol.*, **14**, 1287505 (2023). DOI: 10.3389/fphar.2023.1287505
93. Liu J., Erenpreisa J., and Sikora E. Polyploid giant cancer cells: an emerging new field of cancer biology. *Seminars Cancer Biol.*, **81**, 1–4 (2022). DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.10.006

94. Kang H., Kim B., Park J., Youn H., and Youn B. The Warburg effect on radioresistance: Survival beyond growth. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*, **1878** (6), 188988 (2023). DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.188988
95. Lendeckel U. and Wolke C. Redox-regulation in cancer stem cells. *Biomed.*, **10** (10), 2413 (2022). DOI: 10.3390/biomedicines10102413
96. Wei B., Cao J., Tian J. H., Yu C. Y., Huang Q., Yu J. J., Ma R., Wang J., Xu F., and Wang L. B. Mortalin maintains breast cancer stem cells stemness via activation of Wnt/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling pathway. *Am. J. Cancer Res.*, **11** (6), 2696–2716 (2021). DOI:
97. Son Y. W., Cheon M. G., Kim Y., and Jang H. H. Prx2 links ROS homeostasis to stemness of cancer stem cells. *Free Radic. Biol. Med.*, **134**, 260–267 (2019). DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.001
98. Burkhardt D. B., San Juan B. P., Lock J. G., Krishnaswamy S., and Chaffer C. L. Mapping Phenotypic Plasticity upon the Cancer Cell State Landscape Using Manifold Learning. *Cancer Discov.*, **12** (8), 1847–1859 (2022). DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0282
99. Qin S., Jiang J., Lu Y., Nice E. C., Huang C., Zhang J., and He W. Emerging role of tumor cell plasticity in modifying therapeutic response. *Signal Transduct. Target. Ther.*, **5** (1), 228 (2020). DOI: 10.1038/s41392-020-00313-5
100. Yuan S., Norgard R. J., and Stanger B. Z. Cellular plasticity in cancer. *Cancer Discov.*, **9** (7), 837–851 (2019). DOI: 10.1158/2159-8290
101. Brown M. S., Abdollahi B., Wilkins O. M., Lu H., Chakraborty P., Ognjenovic N. B., Muller K. E., Jolly M. K., Christensen B. C., Hassanpour S., and Pattabiraman D. R. Phenotypic heterogeneity driven by plasticity of the intermediate EMT state governs disease progression and metastasis in breast cancer. *Sci. Adv.*, **8** (31), eabj8002 (2022). DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj8002>
102. Qiao L., Chen Y., Liang N., Xie J., Deng G., Chen F., Wang X., Liu F., Li Y., and Zhang J. Targeting epithelial-to-mesenchymal transition in radioresistance: crosslinked mechanisms and strategies. *Front. Oncol.*, **12**, 775238 (2022). DOI: 10.3389/fonc.2022.775238
103. Marine J. C., Dawson S. J., and Dawson M. A. Non-genetic mechanisms of therapeutic resistance in cancer. *Nat. Rev. Cancer.*, **20** (12), 743–756 (2020). DOI: 10.1038/s41568-020-00302-4
104. Lai X., Li Q., Wu F., Lin J., Chen J., Zheng H., and Guo L. Epithelial-mesenchymal transition and metabolic switching in cancer: lessons from somatic cell reprogramming. *Front. Cell Dev. Biol.*, **8**, 760 (2020). DOI: 10.3389/fcell.2020.00760
105. Xue W., Yang L., Chen C., Ashrafizadeh M., Tian Y., and Sun R. Wnt/ $\beta$ -catenin-driven EMT regulation in human cancers. *Cell. Mol. Life Sci.*, **81** (1), 79 (2024). DOI: 10.1007/s00018-023-05099-7
106. Tahtamouni L., Ahram M., Kobinski J., and Rolfo C. Molecular regulation of cancer cell migration, invasion, and metastasis. *Anal. Cell Pathol. (Amst.)*, **2019**, 1356508 (2019). DOI: 10.1155/2019/1356508
107. Lee J. and Roh J. L. Epithelial-mesenchymal plasticity: Implications for ferroptosis vulnerability and cancer therapy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **185**, 103964 (2023). DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.103964
108. Checker R., Bhilwade H. N., Nandha S. R., Patwardhan R. S., Sharma D., and Sandur S. K. Withaferin A, a steroidal lactone, selectively protects normal lymphocytes against ionizing radiation induced apoptosis and genotoxicity via activation of ERK/Nrf-2/HO-1 axis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **461**, 116389 (2023). DOI: 10.1016/j.taap.2023.116389
109. Sies H. and Jones D.P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **21**, 363–383 (2020). DOI: 10.1038/s41580-020-0230-3
110. Sies H., Belousov V. V., Chandel N. S., Davies M. J., Jones D.P., Mann G. E., Murphy M. P., Yamamoto M., and Winterbourn C. Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **23**, 499–515 (2022).
111. Jomova K., Raptova R., Alomar S. Y., Alwasel S. H., Nepovimova E., Kuca K., and Valko M. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging. *Arch. Toxicol.*, **97** (10), 2499–2574 (2023). DOI: 10.1007/s00204-023-03562-9
112. Zhang H., Mao Z., Kang Y., Zhang W., Mei L., and Ji X. Redox regulation and its emerging roles in cancer treatment. *Coordinat. Chem. Rev.*, **475**, 214897 (2023). DOI: 10.1016/j.ccr.2022.214897
113. Richardson R. B. and Mailloux R. J. Mitochondria need their sleep: redox, bioenergetics, and temperature regulation of circadian rhythms and the role of cysteine-mediated redox signaling, uncoupling proteins, and substrate cycles. *Antioxidants (Basel)*, **12** (3), 674 (2023). DOI: 10.3390/antiox12030674
114. Peng L., Xiong Y., Wang R., Xiang L., Zhou H., and Fu Z. The critical role of peroxiredoxin-2 in colon cancer stem cells. *Aging (Albany NY)*, **13** (8), 11170–11187 (2021). DOI: 10.18632/aging.202784
115. Hayes J. D., Dinkova-Kostova A. T. and Tew K. D. Oxidative stress in cancer. *Cancer Cell*, **38**, 167–197 (2020). DOI: 10.1016/j.ccell.2020.06.001
116. Jin P., Li L., Nice E. C., and Huang C. (2023) Nanomedicine-based modulation of redox status for cancer therapy. *Australian J. Chem.*, **76** (6–8), 337–350 (2023). DOI: 10.1071/CH22246
117. Guan X., Ruan Y., Che X., and Feng W. Dual role of PRDX1 in redox-regulation and tumorigenesis: Past and future. *Free Rad. Biol. Med.*, **210**, 120–129 (2024). DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.11.009
118. Jiang J., Peng L., Wang K., and Huang C. Moonlighting metabolic enzymes in cancer: new perspectives on the redox code. *Antioxid. Redox Signal.*, **34**, 979–1003 (2021). DOI: 10.1089/ars.2020.8123



119. Balasubramanian P., Vijayarangam V., Deviparasakthi M. K. G., Palaniyandi T., Ravi M., Natarajan S., Viswanathan S., Baskar G., Wahab M. R. A., and Surendran H. Implications and progression of peroxiredoxin 2 (PRDX2) in various human diseases. *Pathol. Res. Pract.*, **254**, 155080 (2024). DOI: 10.1016/j.prp.2023.155080
120. Liu W., Su J., Shi Q., Wang J., Chen X., Zhang S., Li M., Cui J., Fan C., Sun B., and Wang G. Peptide-conjugated selenium nanocomposite inhibits human glioma growth by triggering mitochondrial dysfunction and ROS-dependent MAPKs activation. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **9**, 781608 (2021). DOI: 10.3389/fbioe.2021.781608
121. Wang L. Y., Liu X. J., Li Q. Q., Zhu Y., Ren H. L., Song J. N., Zeng J., Mei J., Tian H. X., Rong D. C., and Zhang S. H. The romantic history of signaling pathway discovery in cell death: an updated review. *Mol. Cell. Biochem.*, **2023**, 1–18 (2023). DOI: 10.1007/s11010-023-04873-2
122. Azmanova M. and Pitto-Barry A. Oxidative stress in cancer therapy: Friend or enemy? *ChemBiochem.*, **23**, e202100641 (2022). DOI: 10.1002/cbic.202100641
123. Mirzaei S., Ranjbar B., Tackallou S. H., and Aref A. R. Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) in breast cancer: The crosstalk with oncogenic and onco-suppressor factors in regulation of cancer hallmarks. *Pathol. Res. Pract.*, **248**, 154676 (2023). DOI: 10.1016/j.prp.2023.154676
124. Ali R., Alhaj Sulaiman A., Memon B., Pradhan S., Algethami M., Aouida M., McKay G., Madhusudan S., Abdelalim E. M., and Ramotar D. Altered Regulation of the glucose transporter GLUT3 in PRDX1 null cells caused hypersensitivity to arsenite. *Cells*, **12** (23), 2682 (2023). DOI: 10.3390/cells12232682
125. Yang C., Xu W., Gong J., Chai F., Cui D., and Liu Z. Six1 Overexpression promotes glucose metabolism and invasion through regulation of GLUT3, MMP2 and snail in thyroid cancer cells. *Oncotargets Ther.*, **13**, 4855–4863 (2020). DOI: 10.2147/OTT.S227291
126. Houshyari M. A critical review on exploring tumor microenvironment's impacts on radioresistance. *J. Rad. Res. App. Sci.*, **17** (2), 100937 (2024). DOI: 10.1016/j.jrras.2024.100937
127. An D., Zhai D., Wan C., and Yang K. The role of lipid metabolism in cancer radioresistance. *Clin. Transl. Oncol.*, **25** (8), 2332–2349 (2023). DOI: 10.1007/s12094-023-03134-4
128. Eltayeb K., La Monica S., Tiseo M., Alfieri R., and Fumarola C. Reprogramming of lipid metabolism in lung cancer: An overview with focus on EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Cells*, **11** (3), 413 (2022). DOI: 10.3390/cells11030413
129. Marino N., German R., Rao X., Simpson E., Liu S., Wan J., Liu Y., Sandusky G., Jacobsen M., Stoval M., Cao S., and Storniolo A. M. V. Upregulation of lipid metabolism genes in the breast prior to cancer diagnosis. *NPJ Breast Cancer*, **6** (1), 50 (2020). DOI: 10.1038/s41523-020-00191-8
130. Pham D. V. and Park P. H. Adiponectin triggers breast cancer cell death via fatty acid metabolic reprogramming. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **41** (1), 9 (2020). DOI: 10.1186/s13046-021-02223-y
131. Cheng X., Geng F., Pan M., Wu X., Zhong Y., Wang C., Tian Z., Cheng C., Zhang R., Puduvali V., Horbinski C., Mo X., Han X., Chakravarti A., and Guo D. Targeting DGAT1 ameliorates glioblastoma by increasing fat catabolism and oxidative stress. *Cell. Metab.*, **32** (2), 229–242 (2020). DOI: 10.1016/j.cmet.2020.06.002
132. Koundouros N. and Poulogiannis G. Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer. *Br. J. Cancer*, **122** (1), 4–22 (2020). DOI: 10.1038/s41416-019-0650-z
133. Li Y. J., Fahrman J. F., Aftabzadeh M., Zhao Q., Tripathi S. C., Zhang C., Yuan Y., Ann D., Hanash S., and Yu H. Fatty acid oxidation protects cancer cells from apoptosis by increasing mitochondrial membrane lipids. *Cell Rep.*, **39** (13), 111044 (2022). DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111044
134. De Martino M., Daviaud C., Minns H. E., Lazarian A., Wacker A., Costa A. P., Attarwala N., Chen Q., Choi S. W., Rabadan R., McIntire L. B. J., Gartrell R. D., Kelly J. M., Laiakis E. C., and Vanpouille-Box C. Radiation therapy promotes unsaturated fatty acids to maintain survival of glioblastoma. *Cancer Lett.*, **570**, 216329 (2023). DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216329
135. Jin Y., Tan Y., Wu J., and Ren Z. Lipid droplets: a cellular organelle vital in cancer cells. *Cell Death Discov.*, **9** (1), 254 (2023). DOI: 10.1038/s41420-023-01493-z
136. Wang D., Ye Q., Gu H., and Chen Z. The role of lipid metabolism in tumor immune microenvironment and potential therapeutic strategies. *Front. Oncol.*, **12**, 984560 (2022). DOI: 10.3389/fonc.2022.984560
137. DePeaux K. and Delgoffe G. M. Metabolic barriers to cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.*, **21** (12), 785–797 (2021). DOI: 10.1038/s41577-021-00541-y
138. Zhao L., Liu Y., Zhang S., Wei L., Cheng H., Wang J., and Wang J. Impacts and mechanisms of metabolic reprogramming of tumor microenvironment for immunotherapy in gastric cancer. *Cell Death Dis.*, **13** (4), 378 (2022). DOI: 10.1038/s41419-022-04821-w
139. Wang K., Michelakos T., Wang B., Shang Z., DeLeo A. B., Duan Z., Hornicek F. J., Schwab J. H., and Wang X. Targeting cancer stem cells by disulfiram and copper sensitizes radioresistant chondrosarcoma to radiation. *Cancer Lett.*, **505**, 37–48 (2021). DOI: 10.1016/j.canlet.2021.02.002
140. Su X., Xu Y., Fox G. C., Xiang J., Kwakwa K. A., Davis J. L., Belle J. I., Lee W. C., Wong W. H., Fontana F., Hernandez-Aya L. F., Kobayashi T., Tomasson H. M., Su J., Bakewell S. J., Stewart S. A., Egbulefu C., Karmakar P., Meyer M. A., Veis D. J., DeNardo D. G., Lanza G. M., Achilefu S., and Weilbaecher K. N. Breast cancer-derived GM-CSF regulates arginase 1 in myeloid cells to promote an immunosuppressive microenvironment. *J. Clin. Invest.*, **131** (20), e145296 (2021). DOI: 10.1172/JCI145296

141. Xiang L. and Meng X. Emerging cellular and molecular interactions between the lung microbiota and lung diseases. *Crit. Rev. Microbiol.*, **48** (5), 577–610 (2022). DOI: 10.1080/1040841X.2021.1992345
142. Lee Y. H., Tai D., Yip C., Choo S. P. and Chew V. Combinational Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Radiotherapy, Immune Checkpoint Blockade and Beyond. *Front. Immunol.*, **11**, 568759 (2020). DOI: 10.3389/fimmu.2020.568759
143. He K., Barsoumian H. B., Puebla-Osorio N., Hu Y., Sezen D., Wasley M. D., Bertolet G., Zhang J., Leuschner C., Yang L., Kettlun Leyton C. S., Fowlkes N. W., Green M. M., Hettrick L., Chen D., Masrourpour F., Gu M., Maazi H., Revenko A. S., Cortez M. A., and Welsh J. W. Inhibition of STAT6 with Antisense Oligonucleotides Enhances the Systemic Anti-tumor Effects of Radiotherapy and Anti-PD-1 in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Immunol. Res.*, **11** (4), 486–500 (2023). DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0547
144. Zhang F., Sang Y., Chen D., Wu X., Wang X., Yang W., and Chen Y. M2 macrophage-derived exosomal long non-coding RNA AGAP2-AS1 enhances radiotherapy immunity in lung cancer by reducing microRNA-296 and elevating NOTCH2. *Cell Death Dis.*, **12** (5), 467 (2021). DOI: 10.1038/s41419-021-03700-0
145. Korbecki J., Bosiacki M., Barczak K., Łagocka R., Brodowska A., Chlubek D., and Baranowska-Bosiacka I. Involvement in Tumorigenesis and Clinical Significance of CXCL1 in Reproductive Cancers: Breast Cancer, Cervical Cancer, Endometrial Cancer, Ovarian Cancer and Prostate Cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, **24** (8), 7262 (2023). DOI: 10.3390/ijms24087262
146. Tsolou A., Lamprou I., Fortosi A. O., Liousia M., Giatromanolaki A., and Koukourakis M. I. 'Stemness' and 'senescence' related escape pathways are dose dependent in lung cancer cells surviving post irradiation. *Life Sci.*, **232**, 116562 (2019). DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116562
147. Nie Y., Yang D., and Oppenheim J. J. Alarmins and anti-tumor immunity. *Clin. Ther.*, **38** (5), 1042–1053 (2016). DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.03.021
148. Land W. G., Agostinis P., Gasser S., Garg A. D., and Linkermann A. DAMP-induced allograft and tumor rejection: The circle is closing. *Am. J. Transplant.*, **16** (12), 3322–3337 (2016). DOI: 10.1111/ajt.14012
149. Hernandez C., Huebener P. and Schwabe R. F. Damage-associated molecular patterns in cancer: a double-edged sword. *Oncogene*, **35** (46), 5931–5941 (2016). DOI: 10.1038/onc.2016.104
150. Pan Y., Yu Y., Wang X., and Zhang T. Tumor-associated macrophages in tumor immunity. *Front. Immunol.*, **11**, 583084 (2020). DOI: 10.3389/fimmu.2020.583084
151. Yunna C., Mengru H., Lei W., and Weidong C. Macrophage M1/M2 polarization. *Eur. J. Pharmacol.*, **877**, 173090 (2020). DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173090
152. Timperi E., Gueguen P., Molgora M., Magagna I., Kieffer Y., Lopez-Lastra S., Sirven P., Baudrin L. G., Baubrande S., Nicolas A., Champenois G., Meseure D., Vincent-Salomon A., Tardivon A., Laas E., Soumelis V., Colonna M., Mechta-Grigoriou F., Amigorena S., and Romano E. Lipid-associated macrophages are induced by cancer-associated fibroblasts and mediate immune suppression in breast cancer. *Cancer Res.*, **82** (18), 3291–3306 (2022). DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-1427
153. Sahai E., Astsaturov I., Cukierman E., DeNardo D. G., Egeblad M., Evans R. M., Fearon D., Gretchen F. R., Hingorani S. R., Hunter T., Hynes R. O., Jain R. K., Janowitz T., Jorgensen C., Kimmelman A. C., Kolonin M. G., Maki R. G., Powers R. S., Puré E., Ramirez D. C., Scherz-Shouval R., Sherman M. H., Stewart S., Tlsty T. D., Tuveson D. A., Watt F. M., Weaver V., Weeraratna A. T., and Werb Z. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nat. Rev. Cancer*, **20** (3), 174–186 (2020). DOI: 10.1038/s41568-019-0238-1
154. Bu L., Baba H., Yoshida N., Miyake K., Yasuda T., Uchiyama T., Tan P., and Ishimoto T. Biological heterogeneity and versatility of cancer-associated fibroblasts in the tumor microenvironment. *Oncogene*, **38** (25), 4887–4901 (2019). DOI: 10.1038/s41388-019-0765-y
155. Ermakov M. S., Nushtaeva A. A., Richter V. A., and Koval O. A. Cancer-associated fibroblasts and their role in tumor progression. *Vavilovskii Zhurn. Genet. Selektcii*, **26** (1), 14–21 (2022). DOI: 10.18699/VJGB-22-03
156. Zhao Q., Huang L., Qin G., Qiao Y., Ren F., Shen C., Wang S., Liu S., Lian J., Wang D., Yu W., and Zhang Y. Cancer-associated fibroblasts induce monocytic myeloid-derived suppressor cell generation via IL-6/exosomal miR-21-activated STAT3 signaling to promote cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Lett.*, **518**, 35–48 (2021). DOI: 10.1016/j.canlet.2021.06.009
157. Gong J., Lin Y., Zhang H., Liu C., Cheng Z., Yang X., Zhang J., Xiao Y., Sang N., Qian X., Wang L., Cen X., Du X., and Zhao Y. Reprogramming of lipid metabolism in cancer-associated fibroblasts potentiates migration of colorectal cancer cells. *Cell Death Dis.*, **11** (4), 267 (2020). DOI: 10.1038/s41419-020-2434-z
158. Chen B. J., Zhao J. W., Zhang D. H., Zheng A. H., and Wu G. Q. Immunotherapy of Cancer by Targeting Regulatory T cells. *Int. Immunopharmacol.*, **104**, 108469 (2021). DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108469
159. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S. A., Abrams J. M., Adam D., Agostinis P., Alnemri E. S., Altucci L., Amelio I., Andrews D. W., Annicchiarico-Petruzzelli M., Antonov A. V., Arama E., Baehrecke E. H., Barlev N. A., Bazan N. G., Bernassola F., Bertrand M. J. M., Bianchi K., Blagosklonny M. V., Blomgren K., Borner C., Boya P., Brenner C., Campanella M., Candi E., Carmona-Gutierrez D., Cecconi F., Chan F. K., Chandel N. S., Cheng E. H., Chipuk J. E., Cidlowski J. A., Ciechanover A., Cohen G. M., Conrad M., Cubillos-Ruiz J. R., Czabotar P. E., D'Angiolella V., Dawson T. M., Dawson V. L., De Laurenzi V., De Maria R., Debatin K. M., DeBerardinis R. J., Deshmukh M., Di

- Daniele N., Di Virgilio F., Dixit V. M., Dixon S. J., Duckett C. S., Dynlacht B. D., El-Deiry W. S., Elrod J. W., Fimia G. M., Fulda S., García-Sáez A. J., Garg A. D., Garrido C., Gavathiotis E., Golstein P., Gottlieb E., Green D. R., Greene L. A., Gronemeyer H., Gross A., Hajnoczky G., Hardwick J. M., Harris I. S., Hengartner M. O., Hetz C., Ichijo H., Jäättelä M., Joseph B., Jost P. J., Juin P. P., Kaiser W. J., Karin M., Kaufmann T., Kepp O., Kimchi A., Kitsis R. N., Klionsky D. J., Knight R. A., Kumar S., Lee S. W., Lemasters J. J., Levine B., Linkermann A., Lipton S. A., Lockshin R. A., López-Otín C., Lowe S. W., Luedde T., Lugli E., MacFarlane M., Madeo F., Malewicz M., Malorni W., Manic G., Marine J. C., Martin S. J., Martinou J. C., Medema J. P., Mehlen P., Meier P., Melino S., Miao E. A., Molkentin J. D., Moll U. M., Muñoz-Pinedo C., Nagata S., Nuñez G., Oberst A., Oren M., Overholtzer M., Pagano M., Panaretakis T., Pasparakis M., Penninger J. M., Pereira D. M., Pervaiz S., Peter M. E., Piacentini M., Pinton P., Prehn J. H. M., Puthalakath H., Rabinovich G. A., Rehm M., Rizzuto R., Rodrigues C. M. P., Rubinsztein D. C., Rudel T., Ryan K. M., Sayan E., Scorrano L., Shao F., Shi Y., Silke J., Simon H. U., Sistigu A., Stockwell B. R., Strasser A., Szabadkai G., Tait S. W. G., Tang D., Tavernarakis N., Thorburn A., Tsujimoto Y., Turk B., Vanden Berghe T., Vandenabeele P., Vander Heiden M. G., Virlunger A., Virgin H. W., Vousden K. H., Vucic D., Wagner E. F., Walczak H., Wallach D., Wang Y., Wells J. A., Wood W., Yuan J., Zakeri Z., Zhivotovsky B., Zitvogel L., Melino G., and Kroemer G. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.*, **25** (3), 486–541 (2018). DOI: 10.1038/s41418-017-0012-4
160. Kashyap D., Garg V. K., and Goel N. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: Role in cancer development and prognosis. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.*, **125** (73), 73–120 (2021). DOI: 10.1016/bs.apcsb.2021.01.003
161. Zhang D., Zhou X., Zhang K., Yu Y., Cui S. W. and Nie S. Glucomannan from Aloe vera gel maintains intestinal barrier integrity via mitigating anoikis mediated by Nrf2-mitochondria axis. *Int. J. Biol. Macromol.*, **235**, 123803 (2023). DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023
162. Li D., Park Y., Hemati H., and Liu X. Cell aggregation activates small GTPase Rac1 and induces CD44 cleavage by maintaining lipid raft integrity. *J. Biol. Chem.*, **299** (12), 105377 (2023). DOI: 10.1016/j.jbc.2023.105377
163. Zhao Z., Li C., Peng Y., Liu R., and Li Q. Construction of an original anoikis-related prognostic model closely related to immune infiltration in gastric cancer. *Front. Genet.*, **13**, 1087201 (2023). DOI: 10.3389/fgene.2022.1087201
164. Bose M., Sanders A., De C., Zhou R., Lala P., Shwartz S., Mitra B., Brouwer C., and Mukherjee P. Targeting tumor-associated MUC1 overcomes anoikis-resistance in pancreatic cancer. *Transl. Res.*, **253**, 41–56 (2023). DOI: 10.1016/j.trsl.2022.08.010
165. Cai C., Peng Y., Shen E., Wan R., Gao L., Gao Y., Zhou Y., Huang Q., Chen Y., Liu P., Guo C., Feng Z., Zhang X., Liu Y., Shen H., Zeng S., and Han Y. Identification of tumour immune infiltration-associated snoRNAs (TIIsno) for predicting prognosis and immune landscape in patients with colon cancer via a TIIsno score model. *EBioMedicine*, **76**, 103866 (2022). DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103866
166. Zaitceva V., Kopeina G. S., and Zhivotovsky B. Anastasis: Return journey from cell death. *Cancers (Basel)*, **13** (15), 3671 (2021). DOI: 10.3390/cancers13153671
167. Diepstraten S. T., Anderson M. A., Czabotar P. E., Lessene G., Strasser A., and Kelly G. L. The manipulation of apoptosis for cancer therapy using BH3-mimetic drugs. *Nat. Rev. Cancer*, **22** (1), 45–64 (2022). DOI: 10.1038/s41568-021-00407-4
168. Kehr S. and Vogler M. It's time to die: BH3 mimetics in solid tumors. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.*, **1868** (5), 118987 (2021). DOI: 10.1016/j.bbamcr.2021.118987
169. Janssens S., Rennen S., and Agostinis P. Decoding immunogenic cell death from a dendritic cell perspective. *Immunol. Rev.*, **321** (1), 350–370 (2024). DOI: 10.1111/imr.13301
170. Ahmed A. and Tait S. W. G. Targeting immunogenic cell death in cancer. *Mol. Oncol.*, **14**(12), 2994–3006 (2020). DOI: 10.1002/1878-0261.12851
171. Fucikova J., Kepp O., Kasikova L., Petroni G., Yamazaki T., Liu P., Zhao L., Spisek R., Kroemer G., and Galluzzi L. Detection of immunogenic cell death and its relevance for cancer therapy. *Cell Death Dis.*, **11** (11), 1013 (2020). DOI: 10.1038/s41419-020-03221-2
172. Park H. H., Kim H. R., Park S. Y., Hwang S. M., Hong S. M., Park S., Kang H. C., Morgan M. J., Cha J. H., Lee D., Roe J. S., and Kim Y. S. RIPK3 activation induces TRIM28 derepression in cancer cells and enhances the anti-tumor microenvironment. *Mol. Cancer*, **20** (1), 107 (2021). DOI: 10.1186/s12943-021-01399-3
173. Zhang T., Yin C., Fedorov A., Qiao L., Bao H., Beknazarov N., Wang S., Gautam A., Williams R. M., Crawford J. C., Peri S., Studitsky V., Beg A. A., Thomas P. G., Walkley C., Xu Y., Poptsova M., Herbert A., and Balachandran S. ADAR1 masks the cancer immunotherapeutic promise of ZBP1-driven necroptosis. *Nature*, **606** (7914), 594–602 (2022). DOI: 10.1038/s41586-022-04753-7
174. Yan J., Wan P., Choksi S., and Liu Z. G. Necroptosis and tumor progression. *Trends Cancer*, **8** (1), 21–27 (2022). DOI: 10.1016/j.trecan.2021.09.003
175. Du T., Gao J., Li P., Wang Y., Qi Q., Liu X., Li J., Wang C., and Du L. Pyroptosis, metabolism, and tumor immune microenvironment. *Clin. Transl. Med.*, **11** (8), e492 (2021). DOI: 10.1002/ctm2.492
176. Wang Q., Wang Y., Ding J., Wang C., Zhou X., Gao W., Huang H., Shao F., and Liu Z. A bioorthogonal system reveals antitumour immune function of pyroptosis. *Nature*, **579** (7799), 421–426 (2020). DOI: 10.1038/s41586-020-2079-1
177. Wei X., Xie F., Zhou X., Wu Y., Yan H., Liu T., Huang J., Wang F., Zhou F., and Zhang L. Role of pyroptosis in inflammation and cancer. *Cell. Mol. Immunol.*, **19** (9), 971–992 (2022). DOI: 10.1038/s41423-022-00905-x



178. Torres-Velarde J. M., Allen K. N., Salvador-Pascual A., Leija R. G., Luong D., Moreno-Santillán D. D., Ensminger D. C., and Vázquez-Medina J. P. Peroxiredoxin 6 suppresses ferroptosis in lung endothelial cells. *Free Radic. Biol. Med.*, **218**, 82–93 (2024). DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.04.208
179. Chen X., Zhang L., He Y., Huang S., Chen S., Zhao W., and Yu D. Regulation of m6A modification on ferroptosis and its potential significance in radiosensitization. *Cell Death Dis.*, **9** (1), 343 (2023). DOI: 10.1038/s41420-023-01645-1
180. Lei G., Zhuang L., and Gan B. The roles of ferroptosis in cancer: Tumor suppression, tumor microenvironment, and therapeutic interventions. *Cancer cell*, **42** (4), 513–534 (2024). DOI: 10.1016/j.ccell.2024.03.011
181. Shen D., Luo J., Chen L., Ma W., Mao X., Zhang Y., Zheng J., Wang Y., Wan J., Wang S., Ouyang J., Yi H., Liu D., Huang W., Zhang W., Liu Z., McLeod H. L., and He Y. PARPi treatment enhances radiotherapy-induced ferroptosis and antitumor immune responses via the cGAS signaling pathway in colorectal cancer. *Cancer Lett.*, **550**, 215919 (2022). DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215919
182. Zhao L., Zhou X., Xie F., Zhang L., Yan H., Huang J., Zhang C., Zhou F., Chen J., and Zhang L. Ferroptosis in cancer and cancer immunotherapy. *Cancer Commun. (Lond.)*, **42** (2), 88–116 (2022). DOI: 10.1002/cac2.12250
183. Yan Y. and Gan B. Hyperoxidized PRDX3 as a specific ferroptosis marker. *Life Metab.*, **2** (6), load042 (2023). DOI: 10.1093/lifemeta/load042
184. Yao L. C., Aryee K. E., Cheng M., Kaur P., Keck J. G., and Brehm M. A. Creation of PDX-bearing humanized mice to study immuno-oncology. *Methods Mol. Biol.*, **1953**, 241–252 (2019). DOI: 10.1007/978-1-4939-9145-7\_15
185. Tian H., Lyu Y., Yang Y. G., and Hu Z. Humanized rodent models for cancer research. *Front. Oncol.*, **10**, 1696 (2020). DOI: 10.3389/fonc.2020.01696
186. Fiorini E., Veghini L., and Corbo V. Modeling cell communication in cancer with organoids: Making the complex simple. *Front. Cell Dev. Biol.*, **8**, 166 (2020). DOI: 10.3389/fcell.2020.00166
187. Zheng D., Li J., Yan H., Zhang G., Li W., Chu E., and Wei N. Emerging roles of Aurora-A kinase in cancer therapy resistance. *Acta Pharm. Sin. B*, **13** (7), 2826–2843 (2023). DOI: 10.1016/j.apsb.2023.03.013
188. Hill R. M., Fok M., Grundy G., Parsons J. L., and Rocha S. The role of autophagy in hypoxia-induced radioresistance. *Radiother. Oncol.*, **189**, 109951 (2023). DOI: 10.1016/j.radonc.2023.109951
189. He L., Yu X., and Li W. Recent progress and trends in X-ray-induced photodynamic therapy with low radiation doses. *ACS Nano*, **16** (12), 19691–19721 (2022). DOI: 10.1021/acsnano.2c07286
190. Pan Y., Zhu Y., Xu C., Pan C., Shi Y., Zou J., Li Y., Hu X., Zhou B., Zhao C., Gao Q., Zhang J., Wu A., Chen X., and Li J. Biomimetic Yolk-Shell nanocatalysts for activatable dual-modal-image-guided triple-augmented chemodynamic therapy of cancer. *ACS Nano*, **16** (11), 19038–19052 (2022). DOI: 10.1021/acsnano.2c08077
191. Caverzán M. D., Beaugé L., Chesta C. A., Palacios R. E., and Ibarra L. E. Photodynamic therapy of Glioblastoma cells using doped conjugated polymer nanoparticles: An in vitro comparative study based on redox status. *J. Photochem. Photobiol. B*, **212**, 112045 (2020). DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2020.112045
192. Gudkov S. V., Shilyagina N. Y., Vodenev V. A. and Zvyagin A. V. Targeted radionuclide therapy of human tumors. *Int. J. Mol. Sci.*, **17** (1), 33 (2015). DOI: 10.3390/ijms17010033
193. Su S. and Kang P. Recent advances in nanocarrier-assisted therapeutics delivery systems. *Pharmaceutics*, **12**, 837 (2020). DOI: 10.3390/pharmaceutics12090837
194. Fujita H., Ohta S., Nakamura N., Somiya M. and Horie M. Progress of endogenous and exogenous nanoparticles for cancer therapy and diagnostics. *Genes (Basel)*, **14** (2), 259 (2023). DOI: 10.3390/genes14020259
195. Li J., Wu T., Li S., Chen X., Deng Z., and Huang Y. Nanoparticles for cancer therapy: a review of influencing factors and evaluation methods for biosafety. *Clin. Translat. Oncol.*, **25** (7), 2043–2055 (2023). DOI: 10.1007/s12094-023-03117-5
196. Sun L., Liu H., Ye Y., Lei Y., Islam R., Tan S., Tong R., Miao Y. B., and Cai L. Smart nanoparticles for cancer therapy. *Signal Transduct. Target. Ther.*, **8** (1), 418 (2023). DOI: 10.1038/s41392-023-01642-x
197. Tan G. R., Hsu C. S., and Zhang Y. pH-Responsive hybrid nanoparticles for imaging spatiotemporal pH changes in biofilm-dentin microenvironments. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **13**, 46247–46259 (2021). DOI: 10.1021/acsnano.1c11162
198. Xie N., Shen G., Gao W., Huang Z., Huang C., and Fu L. Neoantigens: promising targets for cancer therapy. *Signal Transduct. Target. Ther.*, **8**, 9 (2023). DOI: 10.1038/s41392-022-01270-x
199. Gisbert-Garzarán M., Berkman J. C., Giasafaki D., Lozano D., Spyrou K., Manzano M., Steriotis T., Duda G. N., Schmidt-Bleek K., Charalambopoulou G., and Vallet-Regí M. Engineered pH-responsive mesoporous carbon nanoparticles for drug delivery. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **12**, 14946–14957 (2020). DOI: 10.1021/acsnano.1c01786
200. Ge L., Qiao C., Tang Y., Zhang X., and Jiang X. Light-activated hypoxia-sensitive covalent organic framework for tandem-responsive drug delivery. *Nano Lett.*, **21**, 3218–3224 (2021). DOI: 10.1021/acs.nanolett.1c00488
201. Jin J. and Zhao Q. Engineering nanoparticles to reprogram radiotherapy and immunotherapy: recent advances and future challenges. *J. Nanobiotechnol.*, **18**, 75 (2020). DOI: 10.1186/s12951-020-00629-y
202. Roy I., Krishnan S., Kabashin A. V., Zavestovskaya I. N., and Prasad P. N. Transforming nuclear medicine with nanoradiopharmaceuticals. *ACS Nano*, **16**, 5036–5061 (2022). DOI: 10.1021/acsnano.1c10550
203. Domańska I. M., Figat R., Zalewska A., Cieśla K., Kowalczyk S., Kędra K., and Sobczak M. The influence of ionizing radiation on paclitaxel-loaded nanoparticles based on PLGA. *Appl. Sci.*, **13** (19), 11052 (2023). DOI: 10.3390/app131911052

## Mechanisms of Cancer Cell Radioresistance: Modern Trends and Research Prospects

M.G. Sharapov\*, E.E. Karmanova\*, and S.V. Gudkov\*\*

*\*Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, Institutskaya ul. 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

*\*\*Prokhorov General Physics Institute, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 38, Moscow 119991 Russia*

Radiation therapy holds a key position in the arsenal of cancer treatment methods. This non-invasive technique has been actively used for several decades and has demonstrated high effectiveness in combating various types of malignant tumors. Despite significant advancements in ionizing radiation delivery technologies and the introduction of targeted radiosensitizing drugs and immunotherapy, classical radiation therapy faces limitations related to the radioresistance of tumor cells. This resistance is caused by numerous factors, such as genetic mutations, the metabolic characteristics of cancer cells, their ability to repair DNA, the presence of a tumor microenvironment, and many others. Tumor radioresistance reduces the success of treatment, making it necessary to explore new approaches to enhance the effectiveness of radiation therapy. This review discusses the main principles of radiation therapy and the properties of cancer cells that affect their radiosensitivity. It examines both existing methods for overcoming the radioresistance of cancer cells and prospects for further development, which could significantly improve the effectiveness of cancer treatment.

*Keywords: cancer, radiation therapy, radioresistance*