Онкогены семейства *myc* как терапевтические мишени

Кабилова Т.О., Черноловская Е.Л.

Myc-family oncogenes as therapeutic targets

Kabilova T.O., Chernolovskaya Ye.L.

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск

© Кабилова Т.О., Черноловская Е.Л.

В последние годы происходит интенсивное накопление информации, необходимой для понимания молекулярных механизмов возникновения и развития раковых заболеваний. Полученные знания способствуют разработке новых классов противоопухолевых агентов, направленных на ингибирование пролиферации клеток. В настоящее время для лечения некоторых типов опухолей довольно успешно используются препараты, направленные на специфическое блокирование функции определенных белков, ответственных за развитие опухолевого процесса, например, 2-фениламинопиримидин (Gleevec) [43] — низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ или, Trastuzumab (Herceptin), — препарат, полученный на основе антител к рецептору HER-2/neu [83].

Важной мишенью для направленной терапии являются транскрипционные факторы, участвующие в регуляции клеточного цикла, так как они стоят в начале каскада сигнальных событий, приводящих к злокачественному перерождению клеток. Гены семейства *myc*, кодирующие транскрипционные факторы MYC, рассматриваются как перспективные терапевтические мишени, поскольку их повышенная экспрессия наблюдается во многих типах опухолей человека, и имеются данные, что она напрямую связана с активацией пролиферации клеток и их злокачественной трансформацией [30, 34]. Гиперэкспрессия гена *c-myc* наблюдается в таких опухолях, как миеломы, лимфомы, карциномы, нейробластомы, повышенный уровень мРНК гена *L-myc* выявляется при раке яичников, в то время как *N-myc* играет ключевую роль при развитии ретино- и нейробластом [121]. Традиционные схемы лечения нейробластом, а также некоторых других типов опухолей включают α-интерферон и ретиноевую кислоту, которые оказывают ингибирующее действие на экспрессию генов семейства *myc* и индуцируют дифференцировку опухолевых клеток. Однако при наличии мутаций в регуляторных районах генов *myc* опухоли проявляют резистентность к такому лечению [127].

Разработка препаратов, направленных на ингибирование онкогенов семейства *myc* является важным направлением в противоопухолевой терапии. Серии экспериментов показали, что индукция экспрессии *myc* в гематопоэтических клетках [44], молочных железах [32], печени [135], коже [5, 135] и в островках Лангерганса [117] приводит к злокачественной трансформации клеток, тогда как ингибирование экспрессии *myc* в большинстве случаев вызывает регрессию опухолей [72].

Сегодня существует ряд стратегий, нацеленных на блокирование функции MYC в опухолевых клетках: одни из них направлены на ингибирование экспрессии генов *myc* на уровне транскрипции или трансляции, другие — на блокирование белок-белковых взаимодействий, необходимых для выполнения функции MYC как транскрипционного фактора, например, образование MYC/MAX гетеродимера. В настоящем обзоре рассмотрены различные стратегии, направленные на ингибирование функции MYC в разных типах опухолей.

Гены семейства *myc*

Семейство генов *myc* человека объединяет шесть генов: *c-myc*, *N-myc*, *L-myc*, *S-myc*, *B-myc* и *P-myc*. Известно, что активация генов *c-myc*, *N-myc* или *L-myc* приводит к злокачественному перерождению клеток [34]. Гены *S-myc* и *B-myc*, напротив, кодируют белки, ингибирующие злокачественную трансформацию клеток [8, 126]. *P-myc* является псевдогеном, образовавшимся из участка гена *L-myc* [34].

В данном обзоре более подробно рассмотрены протоонкогены *c-myc*, *N-myc* и *L-myc*. Они обладают сходной топологией: имеется основная рамка считывания, высокогомологичные районы генов чередуются с уникальными последовательностями. Транскрипты генов *c-myc* и *N-myc* состоят из трех экзонов, включая первый нетранслируемый экзон, тогда как транскрипт *L-myc* подвергается альтернативному сплайсингу и полиаденилированию по различным сайтам с образованием нескольких видов мРНК [79].

Все три гена в норме экспрессируются на эмбриональной стадии развития, а в тканях взрослых особей экспрессируется только *c-myc*. В нетрансформированных клетках с-MYC участвует практически во всех каскадах, передающих пролиферативные или антипролиферативные сигналы. *c-myc* является геном раннего ответа на воздействие митогенов, активация его экспрессии необходима и достаточна для вхождения клетки в S-фазу клеточного цикла (G1/S переход) [129]. Кроме того, с-MYC играет важную роль при переходе клетки из G2- в M-фазу клеточного цикла [1]. Как *c-myc* мРНК, так и cчитываемый с нее белок характеризуются коротким временем жизни (примерно 0,5—1 ч) [31, 58, 125], что, вероятно, необходимо для быстрой и точной регуляции экспрессии данного гена.

В большинстве типов опухолей человека наблюдается нарушение регуляции экспрессии протоонкогенов семейства *myc*, связанное с генетическими изменениями. Злокачественное перерождение клеток может происходить в результате амплификаций, хромосомных транслокаций, вирусных инсерций и мутаций в кодирующих или регуляторных районах, которые приводят к усилению экспрессии генов *myc* [107]. В 91% случаев лимфомы Беркитта наблюдается транслокация гена *c-myc* под энхансер генов иммуноглобулинов, что обеспечивает высокий и постоянный уровень экспрессии этого гена [16]. Транслокации, затрагивающие ген *c-myc,* также обнаружены в таких опухолях, как диффузная крупноклеточная лимфома, острая Т-клеточная лейкемия и миелома [107]. Амплификация гена *c-myc* или нарушение регуляции его экспрессии также обнаруживаются во многих типах опухолей, включая меланомы, рак молочной железы, рак предстательной железы и рак кишечника [30, 107, 123]. Амплификация гена *N-myc* является ключевым моментом в развитии нейробластом [132], ретинобластом [85], медуллобластом [120] и глиобластом [27, 65], в то время как *L-myc* часто амплифицирован при раке яичников [160]. Все три онкогена семейства *myc* могут быть амплифицированы в клетках карциномы легких [107]. В последние годы становится понятным, что нарушение регуляции генов семейства *myc* не ограничивается крупными генетическими изменениями, такими как транслокации или амплификация, но также может быть результатом мутаций в промоторных районах генов *myc* [54]. Другим механизмом усиления экспрессии является стабилизация *myc* мРНК за счет добавления или потери последовательностей в 3'- или 5'-нетранслируемых районах [13]. При некоторых видах лимфом наблюдается стабилизация белка MYC за счет мутаций как в самом белке, так и в белках, участвующих в его деградации [73].

В норме экспрессия генов *myc* регулируется определенными внеклеточными сигналами (например, митогенами), нарушение регуляции этих генов приводит не только к активации клеточной пролиферации и злокачественной трансформации, но и к индукции апоптоза, геномной нестабильности, усилению ангиогенеза и блокированию дифференцировки [61, 96, 109, 130, 131]. MYC играет ключевую роль в поддержании плюрипотентности эмбриональных стоволовых клеток [114, 151]. Так, трансдукция клеток фибробластов кожи транскрипционными факторами Oct3/4, Sox2, Klf4 и c-Myc приводит к их перепрограммированию в плюрипотентные стволовые клетки,

способные дифференцироваться в клеточные линии всех трех зародышевых листков. Недавно в литературе появились данные о способности MYC активировать не только пролиферацию, но и дифференцировку эпидермальных стволовых клеток [156] и первичных В-лимфоцитов [56]. Возникает вопрос: каким образом MYC регулирует такие разнонаправленные процессы в разных типах клеток? По-видимому, клеточный ответ зависит от продолжительности и степени активации экспрессии MYC, которые, в свою очередь, регулируются действием многих транскрипционных факторов и кофакторов [156].

Структура белков семейства MYC

Белки MYC относят к суперсемейству транскрипционных факторов, содержащих участок b-HLH-LZ (основный участок, спираль — петля — спираль, лейциновая молния) [95]. MYC содержит два домена: N-концевой трансактивационный [78] и С-концевой гетеродимеризационный [11]. В состав С-концевого домена входит участок b-HLH-LZ, необходимый для связывания MYC с его ближайшим партнером — белком MAX, также содержащим b-HLH-LZ домен. Димер MYC/MAX способен специфически связываться с ДНК, содержащей коровую гексануклеотидную последовательность CACGTG (Е-бокс) [15]. Кроме того, С-конец белка содержит сигнал ядерной локализации, необходимый для транслокации MYC в ядро, где он и выполняет свои функции как транскрипционный фактор. N-конец представляет собой регуляторный домен, отвечающий за сборку транскрипционного комплекса [111]. В N-концевом домене находятся несколько высококонсервативных последовательностей, называемых MYC-боксами (MBI-III), которые совместно с С-концевым b-HLH-LZ доменом и являются отличительной особенностью белков семейства MYC.

Регуляция транскрипции белками семейства MYC

Для функционирования белка MYC как транскрипционного фактора необходима его димеризация с белком MAX, высокий уровень экспрессии которого наблюдается во всех типах клеток, однако в отличие от генов семейства *myc*, гиперэкспрессия гена *max* не приводит к злокачественной трансформации клеток млекопитающих [103]. *In vitro* показано, что могут формироваться как MAX/MAX, так и MYC/MAX димеры, но эффективность образования последнего комплекса намного выше. Это связано с тем, что гомодимеры MAX/MAX образуются только за счет полярных взаимодействий, тогда как MYC/MAX гетеродимеры формируются при участии более стабильных ионных взаимодействий между α-спиралями в LZ-районах [104]. Данные рентгеноструктурного анализа показали, что MYC и MAX образуют антипараллельный тетрамер, состоящий из двух MYC/MAX гетеродимеров [104]. Константа ассоциации такого тетрамера настолько высока, что даже малые количества MYC/MAX комплексов *in vivo* существуют, вероятно, в виде тетрамеров.

Активация транскрипции реализуется при связывании гетеродимера MYC/MAX с последовательностью CACGTG (Е-бокс) в MYC-регулируемых промоторах [15]. Гетеродимер при этом активирует ацетилирование гистонов, взаимодействуя с ацетилтрансферазами GCN5, TIP60 или p300/CBP, что приводит к локальным изменениям степени упаковки ДНК в хроматине [28]. Также в комплексе с Е-боксом MYC/MAX активирует элонгацию транскрипции, осуществляемую всеми тремя РНК-полимеразами (RNAP I, II и III) [4, 40, 52]. В случае подавления транскрипции MYC/MAX формируют комплекс с белком MIZ1 или с другими транскрипционными факторами. Эти комплексы обладают другой специфичностью и узнают последовательности в промоторах других генов [134, 147]. Как и активация генной транскрипции, MYC-опосредуемая репрессия может осуществляться через регуляцию активности комплекса RNAP II [10].

Следует отметить, что гомодимеры MAX/MAX действуют как конкурентные ингибиторы гетеродимеров MYC/MAX [3]. Было показано, что гиперэкспрессия MAX в клетках млекопитающих приводит к уменьшению экспрессии репортерных генов, содержащих Е-бокс, и к супрессии MYC-

индуцированной трансформации [55]. Супрессорное действие Max также проявляется через взаимодействие с альтернативными b-HLH-LZ-содержащими белками, такими как MAD1 [9], MXI-1 [163], MAD3, MAD4 [67] и MNT [66], которые в составе димера также связываются с последовательностью E-бокса и являются антагонистами MYC/MAX комплексов [15].

Нетранскрипционные функции белков семейства MYC

Недавно в литературе появились данные, указывающие на существование функций MYC, не связанных с регуляцией транскрипции. Так, введение мутаций, нарушающих связывание MYC с ДНК или с его ближайшим партнером MAX, не блокировало способность MYC активировать клеточную пролиферацию [29].

Примером нетранскрипционной активности MYC является его способность повышать уровень трансляции определенных мРНК путем активации метилирования 5'-концевого гуанина мРНК [26]. Другим примером является непосредственное участие MYC в процессе инициации репликации ДНК [37]. Обнаружено, что MYC связывается с компонентами пререпликативного комплекса и локализован в ранних сайтах ДНК-репликации (origin репликации). Эти данные указывают на возможную способность MYC непосредственно контролировать инициацию S-фазы независимо от его транскрипционной активности.

MYC как терапевтическая мишень

Белки семейства MYC являются важными терапевтическими мишенями по ряду причин. Во-первых, на некоторых типах опухолей (остеосаркомы [71], лимфомы [44] и опухоли поджелудочной железы [117]) показано, что временное снижение уровня c-MYC приводит к остановке клеточного роста, апоптозу и регрессии опухолей. В остеосаркомах ингибирование экспрессии гена *c-myc* приводит к дифференцировке опухолевых клеток в остеоциты, а после его реактивации наблюдается массовый апоптоз клеток [71]. Таким образом, в отличие от традиционной химиотерапии, не исключающей возможность рецидивов, возобновление экспрессии MYC может приводить к дальнейшей регрессии опухолей.

Транскрипционные факторы семейства MYC находятся в начале каскада сигнальных событий, приводящих к злокачественному перерождению клетки. Ингибирование экспрессии MYC-регулируемых генов, также обладающих трансформирующей активностью, будет в меньшей степени влиять на развитие опухоли, чем ингибирование экспрессии самого *myc* [69].

Постоянная экспрессия *myc* наблюдается только в делящихся клетках, которые составляют меньшую часть клеточной популяции в большинстве органов. Следовательно, побочные эффекты, связанные с анти-MYC-терапией, будут проявляться только в зонах с высокой пролиферативной активностью, таких как костный мозг и желудочно-кишечный тракт, что наблюдается и при использовании традиционных химиопрепаратов.

Подавление экспрессии гена *c-myc* снимает запрет репарации двуцепочечных разрывов ДНК и снижает вероятность возникновения транслокаций и других повреждений геномной ДНК [45, 77, 152], которые могут приводить к возникновению устойчивости опухолей к различным терапевтическим препаратам.

Ниже будут рассмотрены как достаточно хорошо разработанные стратегии, так и недавно предложенные экспериментальные подходы, направленные на ингибирование функции MYC в различных опухолях.

Блокирование взаимодействий MYC с MAX. Одним из подходов, направленных на ингибирование функции MYC, является использование вирусных векторов, экспрессирующих потенциальные раковые супрессоры — белки семейства MAD и MXI, которые в комплексе с MAX связываются с последовательностями E-бокса и функционируют как антагонисты MYC/MAX димеров. Показано, что эндогенная экспрессия MXI1 [157] или MAD [22, 47] с помощью аденовирусных конструкций приводит к снижению скорости пролиферации клеток глиобластомы, астроцитомы или клеток рака печени *in vitro*, а также к

ингибированию образования опухолей в экспериментах на животных *in vivo*. Однако использование такой стратегии в противоопухолевой терапии имеет ряд ограничений, связанных с применением аденовирусных векторов. Во-первых, не все типы клеток экспрессируют достаточное количество вирусных рецепторов, что ограничивает доставку аденовирусных конструкций. Например, уровень трансфекции в клетки карциномы яичников (IGROV) и лимфомы Беркитта (CA46) составил менее 5% [22]. Во-вторых, при использовании аденовирусных векторов в экспериментах на животных наблюдается значительное накопление препаратов в печени и их гепатотоксическое действие [47]. Еще одним ограничением использования аденовирусных конструкций *in vivo* является развитие иммунного ответа и, как следствие, невозможность введения повторных доз препарата из-за сильной сенсибилизации организма [93]. Поэтому безопасное использование таких препаратов возможно лишь при инъекциях непосредственно в опухоль.

Еще одним подходом, направленным на ингибирование онкогенной функции MYC, является использование агентов, вызывающих нарушение образования комплекса MYC/MAX. Развитию данного подхода способствовали детальные исследования структуры MYC/MAX гетеродимеров. Применение методов молекулярного моделирования и мутагенеза позволило выявить участки, ответственные за специфичность димеризации [143]. Были обнаружены четыре аминокислоты, расположенные в LZ-районе MYC и участвующие в димеризации с MAX.

Для ингибирования MYC/MAX димеризации используют мутантные белки, пептиды, а также низкомолекулярные соединения. В работе Nasi и соавт. [144] отмечено, что эндогенная экспрессия мутантного по b-HLH домену белка Omomyc ингибирует образование колоний клетками NIH3T3. Omomyc образует комплексы с MYC, не способные связываться с последовательностью E-бокса. Анализ уровня экспрессии MYC-регулируемых генов показал, что Omomyc приводит к блокированию экспрессии MYC-индуцируемых генов, однако не влияет на экспрессию MYC-ингибируемых генов. Кроме того, Omomyc может селективно запускать апоптоз клеток, характеризующихся гиперэкспрессией *myc*, возможно, по механизму транскрипционной репрессии генов. Микроинъекции трансгенной ДНК, кодирующей Omomyc, мышам с MYC-индуцируемым раком кожи ингибировало образование папиллом, а также восстанавливало нормальную дифференцировку кератиноцитов и архитектуру кожи [145]. Таким образом, Omomyc как бы перепрограммирует функции онкогенного MYC. С терапевтической точки зрения важно, что Omomyc воздействует только на клетки с нарушенной функцией MYC и не оказывает влияния на окружающие нормальные клетки.

Мутантные белки MYC, содержащие только гетеродимеризационный b-HLH-LZ или HLH-LZ домен, специфично ингибируют связывание c-MYC/MAX димеров с ДНК, что приводит к индукции апоптоза в фибробластах мыши 3T3-L1 [82]. Показано, что модифицированный пептид, состоящий из 14 аминокислотных остатков (H1-S6A, F8A), гомологичный участку первой спирали b-HLH-LZ домена c-MYC, также нарушает связывание c-MYC с ДНК [38]. При реализации этих подходов одной из основных является проблема эффективной доставки препаратов в ядра опухолевых клеток *in vivo*. Примером ее решения может служить объединение модифицированного пептида H1-S6A, F8A с 16-звенным пептидом, гомологичным фрагменту третьей спирали гомеодомена Antennapedia (Int) дрозофилы, который содержит сигнал ядерной локализации NLS и эффективно проникает в разные типы клеток млекопитающих [49]. Такой химерный пептид способен эффективно проникать в клетки MCF-7, ингибировать их рост, вызывать апоптоз, а также подавлять экспрессию двух c-MYC-регулируемых генов *odc* (орнитин декарбоксилазы) и *p53*. Химерный пептид Int-H1-S6A, F8A был также исследован *in vivo*.

В экспериментах на мышах выявлено, что он обладает повышенной активностью и стабильностью [108]. Показано, что пептид накапливается в высоких концентрациях в различных органах мышей (в печени, легких, селезенке и почках, но не в мозгу) и эффективно ингибирует

пролиферацию раковых клеток кишечника [108]. Необходимость использования найденного пептида в относительно высоких концентрациях (10—50 мкмоль или 5 мг/кг массы тела животного) ограничивает его применение *in vivo*.

При скрининге комбинаторных химических библиотек были найдены низкомолекулярные ингибиторы, блокирующие образование MYC/MAX димеров. Одной из групп исследователей обнаружены два соединения, которые ингибируют c-MYC- или JUN-индуцированную трансформацию клеток фибробластов куриных эмбрионов. К сожалению, молекулярные механизмы действия таких соединений на образование димеров MYC/MAX пока достоверно не выяснены, однако предполагается, что ингибиторы воздействуют на LZ домены, содержащиеся как в белке MYC, так и в белке JUN [12]. Другая группа исследователей идентифицировала семь ингибиторов, нарушающих взаимодействие b-HLH-LZ доменов c-MYC и MAX [161]. Данные соединения блокируют активацию репортерного гена, находящегося под MYC-регулируемым промотором, и ингибируют рост фибробластов крысы *in vitro*. Инкубирование трансформированных фибробластов с четырьмя из этих соединений в течение 3 дней предотвращает образование опухолей *in vivo* при последующей инъекции клеток мышам линии nude. Кроме того, одно из найденных соединений (10058-F4) ингибирует пролиферацию клеток лимфомы человека [51]. Третьей группой исследователей были обнаружены два низкомолекулярных соединения, способных индуцировать апоптоз клеток, характеризующихся повышенной экспрессией гена *c-myc*, но не действующих на клетки, мутантные по *c-myc* [101]. Еще одна группа обнаружила пять соединений, вызывающих более 50% ингибирования N-MYC-зависимой люциферазной активности в клетках нейробластомы [94]. Активность соединений *in vivo* пока не исследована.

Одним из недостатков найденных низкомолекулярных ингибиторов является необходимость использования их в относительно высоких концентрациях (10—100 мкмоль) для достижения значимых биологических эффектов. Тем не менее в перспективе на основе этих соединений возможно создание новых библиотек для поиска более эффективных низкомолекулярных ингибиторов MYC/MAX-димеризации.

Экспрессия токсинов под контролем MYC-регулируемых промоторов. Другим подходом, направленным на ингибирование пролиферации опухолевых клеток, является создание конструкций, экспрессирующих гены токсинов под контролем MYC-регулируемого промотора. Авторами одной из таких работ был создан вектор, кодирующий тимидинкиназу вируса герпеса (HSV-TK) под контролем четырех тандемных последовательностей E-бокса [84]. Трансфекция разных линий мелкоклеточной карциномы легкого (SCLC), характеризующихся повышенным уровнем экспрессии *c-*, *L-* или *N-myc* генов, исследуемым вектором приводит к повышению чувствительности клеток к ганцикловиру. В экспериментах на мышах наблюдается значительное ингибирование роста опухолей, трансфецированных вектором, после обработки ганцикловиром. Аналогичный подход был применен другой группой, которая использовала вектор, экспрессирующий карбоксилэстеразу (CE) печени крысы под контролем c- или N-MYC-активируемого промотора орнитиндекарбоксилазы (ODC) [116]. CE, в свою очередь, необходима для активации предшественника лекарственного средства иринотекана. Трансфекция клеточных линий нейробластом таким вектором приводит к повышению чувствительности опухолевых клеток к иринотекану *in vitro* [116] и *in vivo* [154]. Чтобы избежать возникновения неспецифических эффектов, связанных с проникновением вектора в нормальные клетки и ткани, в группе L. Johnson [149] был создан модифицированный аденовирусный вектор, экспрессирующий CE, репликация которого могла осуществляться только в опухолевых клетках, мутантных по *p53*. Показано *in vivo*, что цитотоксическое действие CE-экспрессирующих вирусных конструкций в комбинации с иринотеканом на опухоли значительно увеличивается по сравнению с действием вектора без CE.

Ингибирование экспрессии MYC

Олигонуклеотиды, их производные и аналоги находят широкое применение в генной терапии благодаря своей универсальной способности связываться с нуклеиновыми кислотами и влиять на их функции в клетках. Такое влияние может осуществляться путем блокирования транскрипции (антигенный подход) или трансляции (антисмысловой подход, РНК-интерференция).

Антигенный подход основан на специфическом блокировании транскрипции генов-мишеней путем нарушения связывания транскрипционных факторов с регуляторными последовательностями генов.

Триплекс-формирующие олигонуклеотиды (TFO) способны сиквенс-специфически связываться с большой бороздкой дцДНК. Такое связывание обеспечивается образованием хугстеновских взаимодействий между полипуриновым (полипиримидиновым) трактом дцДНК и пурин- или пиримидин-богатым TFO. Образование триплексов нарушает связывание транскрипционных активаторов с промоторным участком ДНК, что приводит к ингибированию инициации или элонгации транскрипции [50]. Одной из основных проблем использования указанного подхода является нестабильность триплексов при физиологических условиях. Для решения этой проблемы используют введение химических модификаций в составе TFO, таких как 5-метилцитозин, 8-оксоаденин, также используют положительно заряженные тимидиновые аналоги или модификации сахарофосфатного остова, например, 2'-О-(2-аминоэтил) производные рибозы [21]. Тиофосфатные аналоги TFO применяют для повышения стабильности олигонуклеотидов в биологических средах [97].

Действие TFO как специфических ингибиторов транскрипции генов семейства *myc* было продемонстрировано на клеточных культурах *in vitro*. Группой C.V. Catapano установлено, что тиофосфатный аналог TFO способен эффективно ингибировать экспрессию гена *c-myc* в клетках лейкемии и лимфомы, что приводит к снижению скорости пролиферации клеток и к их апоптозу [97]. В более поздних исследованиях этими же авторами доказано, что присоединение к TFO ДНК-интеркалирующего агента дауномицина значительно увеличивает стабильность образуемых триплексов, а также повышает эффективность ингибирующего действия TFO на экспрессию гена *c-myc* в клетках рака предстательной железы или рака груди по сравнению с действием немодифицированного TFO [19, 105]. Обнаружено, что конъюгат TFO с дауномицином ингибирует пролиферацию опухолевых клеток, но не оказывает влияния на рост нормальных фибробластов, экспрессирующих низкий уровень *c-myc*, что свидетельствует о селективном действии препарата.

Соединения, стабилизирующие образование G-тетраплексов. Еще одним подходом, направленным на блокирование транскрипции *c-myc*, является использование катионных порфиринов или их производных, способных связываться с ДНК и стабилизировать образование G-тетраплексных структур в районе промотора гена *c-myc*, что приводит к ингибированию транскрипции [137]. Показано, что катионный порфирин TMPyP4 эффективно ингибирует транскрипцию гена *c-myc in vitro*, а также замедляет рост опухолей у крыс *in vivo* [53]. Однако для достижения биологических эффектов необходимо использовать TMPyP4 в достаточно высоких концентрациях (100 мкмоль). В более поздних работах были описаны аналоги порфирина или другие низкомолекулярные соединения, использование которых позволяет значительно повысить селективность связывания с промотором гена *c-myc*, а также увеличить стабильность G-тетраплексов [86, 133], однако их действие на экспрессию гена-мишени и пролиферацию клеток не исследовано.

В работе T. Simonsson и M. Henriksson показано [138], что при инкубировании клеток лимфомы Беркитта с олигонуклеотидом, образующим в физиологических условиях G-тетраплексную структуру, наблюдается ингибирование пролиферации клеток вследствие нарушения связывания транскрипционных факторов с промотором гена *c-myc*.

Антисмысловой подход. Одним из перспективных направлений, разрабатываемых для лечения ряда онкологических заболеваний, яв-

ляется антисмысловой подход, основанный на специфическом связывании олигонуклеотида с РНК-мишенью. Ингибирующее действие антисмысловых олигонуклеотидов (ASO) основано на активности РНК-азы Н, которая гидролизует РНК в ДНК/РНК гетеродуплексах в 3'→5' направлении [100]. Действие РНК-азы Н практически не зависит от последовательности и даже от введения в состав олигонуклеотида некоторых химических модификаций [91]. Другой возможный механизм действия ASO основан на том, что образование гибридного дуплекса с определенными последовательностями может приводить к нарушению связывания рибосом с мРНК или к нарушению сплайсинга пре-мРНК. Эффективность образования комплекса олигомер – мРНК зависит главным образом от вторичной структуры мРНК, что необходимо учитывать при подборе антисмыслового олигонуклеотида. Одно из первых успешных исследований ингибирования экспрессии гена *c-myc* с помощью антисмысловой технологии было осуществлено более 20 лет назад [59, 159]. С тех пор антисмыловая технология развивается по пути увеличения стабильности ASO и улучшения их доставки в клетки. Использование химически модифицированных олигонуклеотидов, например тиофосфатных, фосфорамидатных, морфолиновых и других производных, позволяет увеличить срок их жизни в клетках [146].

Исследования *in vitro* показали, что подавление экспрессии генов семейства *myc* (*c-myc*, *N-myc*) антисмысловыми олигонуклеотидами или их тиофосфатными аналогами приводит к ингибированию пролиферации клеток лейкемии [62, 92, 124], рака молочной железы [20] или нейробластомы [106], а также к блокированию перехода клеток из G1- в S-фазу клеточного цикла, к индукции апоптоза или дифференцировки. В более поздних работах тиофосфатные аналоги ASO, направленные на ингибирование экспрессии генов *myc*, исследовали на модельных животных с ксенотрансплантатами меланомы [88, 115], лимфомы [64, 140, 141] и нейробластомы [18]. Установлено, что *in vivo* исследуемые ASO ингибируют опухолевый рост, уменьшают число метастазов, а также увеличивают продолжительность жизни животных. Однако для достижения противоопухолевого эффекта требуется достаточно продолжительное (1–6 нед) введение животным больших доз ASO (15–20 мг/кг массы тела в день). Значительное снижение концентрации, необходимой для достижения биологического эффекта ASO (общая доза составила 10 мг/кг массы тела), было достигнуто при использовании в качестве трансфектанта катионных липидов, способных селективно связываться с GD_2-рецепторами на поверхности клеток меланомы [115].

Интересным является факт, что устойчивость некоторых видов опухолей к цитостатику цисплатину коррелирует с повышенным уровнем экспрессии гена *c-myc* [139]. Так, *in vitro* анти-*c-myc* ASO в комбинации с цисплатином более эффективно ингибируют пролиферацию клеток рака мочевого пузыря [100] или карциномы легких [153], чем каждый препарат по отдельности. В более поздних работах проведены исследования на мышах, которым были трансплантированы клетки меланомы. Тиофосфатный аналог ASO увеличивает эффективность действия цисплатина на клетки меланомы *in vitro* и *in vivo* [25], что приводит к ингибированию роста опухолей, уменьшению числа метастазов и увеличению продолжительности жизни животных. С. Leonetti и соавт. показали [87], что внутривенное введение мышам тиофосфатного аналога ASO INX-6295, инкапсулированного в липидные частицы, приводит к ингибированию опухолевого роста меланомы. При введении олигонуклеотида вместе с цисплатином у 30% подопытных животных наблюдалась полная регрессия опухолей. Кроме того, комбинированное применение анти-*bcl-2* ASO, цисплатина и INX-6295 на мышах с ксенотрансплантатами меланомы человека, характеризующейся повышенной экспрессией онкогенов *bcl-2* или *c-myc*, приводит к задержке или полному блокированию опухолевого роста, увеличению степени апоптоза, а также ингибированию ангиогенеза [164].

Одними из многообещающих олигонуклеотид-

ных аналогов являются морфолиновые производные (PMO) – незаряженные молекулы, в ко-

торых сахарофосфатный остов заменен на морфолиновые кольца, соединенные фосфодиамидными связями. PMO характеризуются повышенной устойчивостью к нуклеазам, достаточно эффективно проникают в клетки, а также образуют с РНК-дуплексы, обладающие повышенной стабильностью. В экспериментах на мышах показано, что ингибирование MYC с помощью морфолинового аналога ASO AVI-4126 приводит к преодолению устойчивости к цисплатину клеток карциномы легких [81]. Потенцирование противоопухолевой активности AVI-4126 было также показано при использовании его в комбинации с ASO, направленным на ингибирование ростового фактора — человеческого хориального гонадотропина, в клетках рака предстательной железы [36]. Кроме того, эксперименты *in vivo* показали, что AVI-4126 эффективно ингибирует клеточную пролиферацию при поликистозах почек [128], регенерации печени [7] и при сосудистых рестенозах, развивающихся после оперативных вмешательств [80]. Первая фаза клинических испытаний показала, что внутривенное введение AVI-4126 не вызывает цитотоксических эффектов [35, 69] и таких побочных эффектов, как увеличение уровня APTT и C3a, анемии, гипотонии и снижения уровня тромбоцитов, часто наблюдаемых при использовании тиофосфатных аналогов ASO на уровне организма [60, 70, 89].

Другими перспективными агентами являются пептидные аналоги нуклеиновых кислот (PNA). PNA — это синтетические аналоги дезоксирибоолигонуклеотидов, в которых сахарофосфатный остов заменен полиамид-(2-аминоэтил) глициновым скелетом. Благодаря этому PNA обладают нуклеазоустойчивостью и способностью специфично гибридизоваться с комплементарными последовательностями ДНК или РНК, что позволяет ингибировать транскрипцию и трансляцию [122]. Ингибирование экспрессии гена *N-myc* в клетках нейробластом с помощью PNA-аналогов ASO было исследовано в двух недавних работах [119, 150]. L. Sun и соавт. [150] использовали конъюгаты анти-*N-myc* PNA с аналогом соматостатина, который обеспечивает проникновение конъюгатов в опухолевые клетки, характеризующиеся повышенной экспрессией рецепторов к соматостатину. Такие конъюгаты эффективно ингибируют экспрессию гена *N-myc* и клеточную пролиферацию *in vitro*, тогда как PNA без соматостатина не оказывают подобного действия при использовании в тех же концентрациях. В исследовании A. Pession и соавт. показано, что анти-*N-myc* PNA способны проникать в клетки некоторых типов нейробластом без использования каких-либо трансфектантов и ингибировать экспрессию гена *N-myc*, вызывать накопление клеток в G1-фазе клеточного цикла, а также индуцировать дифференцировку и апоптоз [119].

Таким образом, антисмысловой подход широко использовали для ингибирования экспрессии генов семейства *myc* на экспериментальных моделях различных опухолей. Некоторые из анти-*c-myc* препаратов уже успешно прошли первую стадию клинических испытаний и показали свою биобезопасность [35, 69]. Ингибирование экспрессии *N-myc* антисмысловыми олигонуклеотидами исследовали менее подробно, однако существует несколько работ, в которых описаны эксперименты не только на клеточных культурах, но и на модельных животных [118, 158].

Рибозимы. Рибозимы представляют собой олигорибонуклеотиды, обладающие выраженной вторичной структурой и каталитической функцией, их действие основано на специфическом связывании с мРНК-мишенью и последующем ее расщеплении.

Эксперименты на клетках гепатомы показали, что эндогенная экспрессия рибозима с вирусного вектора приводит к эффективному ингибированию экспрессии гена *c-myc*, а также к снижению скорости клеточной пролиферации и к индукции апоптоза [24], однако дальнейшие исследования *in vivo* не проводились.

РНК-интерференция — это современный перспективный подход, направленный на специфическое ингибирование экспрессии генов-мишеней. В экспериментах на нематоде *Caenorhabditis elegans* обнаружено, что при введении в клетки длинной двуцепочечной РНК, гомологичной участку определенного гена, наблюдается специфическая деградация его мРНК [46]. Процесс РНК-интерференции свой-

ственен клеткам всех многоклеточных организмов [99] и является природным механизмом клеточной защиты от вирусной инфекции, активности транспозонов и ретротранспозонов. Установлено, что в эукариотических клетках присутствуют гены, кодирующие особый тип нетранслируемых РНК (микро-РНК), которые играют важную роль в регуляции генной экспрессии и онтогенеза [98]. Механизмы созревания и ингибирующего действия микро-РНК во многом сходны с процессом РНК-интерференции.

При попадании дцРНК в клетку происходит ее ферментативное фрагментирование с образованием дуплексов длиной 21—25 п.н. с выступающими 2—3 нуклеотидами на 3'-концах [98, 162], которые в составе белкового комплекса RISC (RNA-induced silencing complex, РНК-зависимый ингибирующий комплекс) связываются с комплементарной им РНК-мишенью и вызывают ее направленную деградацию [57].

РНК-интерференция рассматривается как перспективный инструмент для специфической деградации вирусных или онкогенных мРНК в противовирусной и противоопухолевой терапии [102, 112].

Отсутствие компонентов интерфероновой системы у беспозвоночных позволяет применять длинные дцРНК для подавления генной экспрессии по механизму РНК-интерференции, однако использование длинной дцРНК в клетках млекопитающих ограничено из-за развития неспецифического интерферонового ответа [110]. В клетках млекопитающих механизм специфической деградации РНК может быть запущен, если использовать не протяженные дцРНК, а короткие синтетические дуплексы, имитирующие фрагменты РНК, получающиеся в ходе ее фрагментации ферментом Дайсер — siРНК [42].

Поскольку РНК-интерференция является повсеместно распространенным эндогенным клеточным механизмом, эффективность ингибирования, достигаемая при использовании siРНК, существенно выше эффективности действия антисмысловых олигонуклеотидов или рибозимов [39]. Так, например, непосредственное сравнение показало, что siРНК в 100—1000 раз более эффективно ингибирует экспрессию гена-мишени, чем антисмысловой олигонуклеотид [14]. Высокая эффективность ингибирования с помощью РНК-интерференции может быть связана с каталитической природой этого процесса, где одна молекула siРНК может вызывать расщепление многих молекул мРНК [68]. Еще одной причиной высокой эффективности РНК-интерференции, вероятно, является защита антисмысловой цепи siРНК от эндогенных РНК-аз комплексом RISC.

Ингибирование экспрессии генов семейства *myc* с помощью интерферирующих РНК. Подавление экспрессии гена *c-myc* в клетках карциномы легкого человека A549, гепатомы HepG2 и аденокарциномы молочной железы MCF-7 было достигнуто с помощью векторов, экспрессирующих siРНК или shРНК (short hairpin RNA, короткая шпилечная РНК) [63, 155]. Показано, что под действием аденовирусного вектора, экспрессирующего siРНК, направленную к последовательности в 3-м экзоне мРНК гена *c-myc*, в клетках A549 и HepG2 существенно снижается уровень белка c-MYC [63]. В результате другого исследования выявлено, что трансфекция в клетки MCF-7 с помощью липофектамина плазмиды, экспрессирующей shРНК, направленную к 3'-нетранслируемому району мРНК гена *c-myc*, также снижет уровень экспрессии белка и ингибирует рост раковых клеток *in vitro* и *in vivo* [155]. Использование плазмидных или вирусных векторов для экспрессии интерферирующих РНК *in vivo* связано с опасностью неконтролируемого встраивания фрагментов ДНК в геном [148], поэтому из соображений биобезопасности использование siРНК для подавления экспрессии терапевтически значимых генов является предпочтительным.

Успешное подавление экспрессии генов *c-myc* и *N-myc* с помощью siРНК в клетках человека GT38, HeLa, MCF-7, KB-3-1, SK-N-MC и IMR-32 было продемонстрировано несколькими группами исследователей [33, 48, 74—76, 136]. Подавление экспрессии гена *c-myc* с помощью siРНК, направленной к 3'-нетранслируемому району мРНК этого гена в клетках GT38, инфицированных вирусом Эпштейна—Барра (EBV), не влияет на пролиферацию этих

клеток, однако блокирует реактивацию вируса, индуцированную форболовым эфиром [48].

Эффективное и специфичное ингибирование экспрессии генов *c-myc* и *N-myc*, а также пролиферации клеток карциномы KB-3-1 и нейробластом SK-N-MC, IMR-32 было достигнуто с помощью siРНК, одна из которых — siEx3 направлена к участку 3-го экзона *c-myc* мРНК, а другая — siEx2 — к гомологичным районам 2-х экзонов генов *c-* и *N-myc* [74—76]. Выбор последовательности siРНК siEx2 в высококонсервативных участках мРНК генов *myc* обусловлен следующими преимуществами: возможность использования этой siРНК для ингибирования экспрессии генов *c-* и *N-myc* одновременно, что особенно важно для нейробластом (например, клетки IMR-32), где зачастую подавление экспрессии одного из генов семейства *myc* (*c-myc* или *N-myc*) приводит к активации другого [18]; использование siEx2 для ингибирования генов-мишеней в клетках млекопитающих разных видов. Сравнение последовательностей мРНК генов *c-myc* мыши, крысы, собаки, кролика и человека показало, что для участка, соответствующего по последовательности siEx2, наблюдается 100%-я консервативность, что позволяет использовать siEX2 в экспериментах на животных-моделях с целью оценки потенциала siРНК как противоопухолевых лекарственных препаратов.

L. Shen и соавт. использовали поли-2'-O-(2,4-динитрофенил)-модифицированную 21-звенную антисмысловую РНК (поли-ДНФ-РНК) [136], комплементарную району AUG-кодона мРНК гена *c-myc*, для подавления экспрессии последнего *in vitro* и *in vivo*. Поли-ДНФ-РНК-аналог был использован для увеличения нуклеазоустойчивости РНК и облегчения ее захвата клетками [23]. Известно, что антисмысловые одноцепочечные РНК могут действовать по механизму РНК-интерференции в том случае, когда химические модификации такой РНК обеспечивают ее устойчивость к действию рибонуклеаз [6]. Экспериментальные данные, полученные *in vitro*, показали, что трансфекция клеток MCF-7 с помощью олигофектамина 100 нмоль поли-ДНФ-РНК не только снижает уровень мРНК и белка c-MYC, но и ингибирует рост раковых клеток. Результаты, полученные *in vivo*, подтверждают эффективность действия ДНФ-модифицированных РНК как ингибиторов опухолевого роста, тогда как немодифицированные siРНК без использования специальных средств направленной доставки в клетки оказались в этой системе не активны.

Несмотря на очевидные преимущества в эффективности действия, применение siРНК *in vivo* имеет такие же ограничения, как и применение антисмысловой технологии, а именно стабильность siРНК во внеклеточных жидкостях и ее доставка внутрь клеток. Увеличение стабильности siРНК достигается введением различных химических модификаций по всей длине молекулы или в нуклеазочувствительных участках [2, 17]. Наиболее актуальной проблемой остается направленная доставка siРНК внутрь клеток. Одним из возможных путей ее решения является ковалентное или нековалентное присоединение к siРНК антител или лигандов, способных связываться с рецепторами на поверхности клеток. Направленная доставка siРНК в определенные типы клеток приведет не только к снижению концентраций siРНК, необходимых для эффективного ингибирования генной экспрессии, но и ограничит возможные токсические эффекты, связанные с действием siРНК на другие клетки и ткани организма. Проблему направленной доставки siРНК в опухолевые клетки *in vivo* попытались решить в группе Lieberman [162] путем использования нескольких siРНК, направленных на ингибирование экспрессии генов *c-myc*, *hdm2* и *VEGF*, в составе нековалентного комплекса с химерным белком, состоящим из положительно заряженного белка протамина и специфического антитела. Установлено, что такой препарат *in vivo* эффективно ингибирует пролиферацию клеток меланомы, эктопически экспрессирующих лиганд для используемого антитела [142]. Использование антител для доставки в определенные типы клеток позволяет снизить концентрацию siРНК в 15 раз по сравнению с использованием в качестве транспортера молекулы холестерина [90]. Этот новый подход позволяет создать летальную смесь siРНК, действующих через MYC-индуцируемые клеточные

рецепторы, для направленного ингибирования прогрессии опухолей.

Таким образом, РНК-интерференция является наиболее перспективным из известных сегодня методов регуляции экспрессии терапевтически значимых генов. В последнее время интерферирующие РНК широко применяются для подавления экспрессии генов млекопитающих, в молекулярно-биологических и биомедицинских исследованиях. Несколько препартов siРНК уже находятся на второй стадии клинических испытаний, например, siРНК, направленная на ингибирование ангиогенного ростового фактора (VEGF), а также siРНК, предназначенная для лечения возрастной дистрофии сетчатки глаза [113]. Предварительные результаты исследований в небольшой группе людей свидетельствуют о том, что siРНК не вызывают токсических эффектов или дальнейшей прогрессии болезни. Следовательно, использование siРНК рассматривается как эффективный и многообещающий подход в противоопухолевой терапии. Несмотря на большой прогресс в понимании механизмов действия двуцепочечных РНК на клетку, для перехода их из категории эффективного инструмента биомедицинских исследований в категорию лекарственных препаратов целый спектр вопросов требует решения. К ним относятся вопросы обеспечения направленной и эффективной доставки в органы и ткани организма, предотвращения неспецифических эффектов и безопасного дозирования препарата для исключения нежелательного снижения уровня экспрессии гена-мишени в здоровых тканях.

Литература

1. *Adachi S., Obaya A.J., Han Z., et al.* c-Myc is necessary for DNA damage-induced apoptosis in the G(2) phase of the cell cycle // Mol. Cell Biol. 2001. V. 21. P. 4929—4937.
2. *Amarzguioui M., Holen T., Babaie E., Prydz H.* Tolerance for mutations and chemical modifications in a siRNA // Nucleic Acids Res. 2003. V. 31. P. 589—595.
3. *Amati B., Dalton S., Brooks M.W., et al.* Transcriptional activation by the human c-Myc oncoprotein in yeast requires interaction with Max // Nature. 1992. V. 359. P. 423—426.
4. *Arabi A., Wu S., Ridderstrale K., et al.* c-Myc associates with ribosomal DNA and activates RNA polymerase I transcription // Nat. Cell Biol. 2005. V. 7. P. 303—310.
5. *Arnold. I., Watt. F.M.* c-MYC activation in transgenic mouse epidermis results in mobilization of stem cells and differentiation of their progeny // Curr. Biol. 2001. V. 11. P. 558—568.
6. *Aronin N.* Target selectivity in mRNA silencing // Gene Ther. 2006. V. 13. P. 509—516.
7. *Arora V., Knapp D.C., Smith B.L., et al. c-Myc* antisense limits rat liver regeneration and indicates role for c-Myc in regulating cytochrome P-450 3A activity // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000. V. 292. P. 921—928.
8. *Asai A., Miyagi Y., Sugiyama A., et al.* The s-MYC protein having the ability to induce apoptosis is selectively expressed in rat embryo chondrocytes // Oncogene. 1994. V. 9. P. 2345—2352.
9. *Ayer D.E., Kretzner L., Eisenman R.N.* Mad: a heterodimeric partner for Max that antagonizes Myc transcriptional activity // Cell. 1993. V. 72. P. 211—222.
10. *Barsyte-Lovejoy D., Mao D.Y., Penn L.Z. c-Myc* represses the proximal promoters of GADD45a and GADD153 by a post-RNA polymerase II recruitment mechanism // Oncogene. 2004. V. 23. P. 3481—3486.
11. *Baxevanis A.D., Vinson C.R.* Interactions of coiled coils in transcription factors: where is the specificity? // Curr. Opin. Genet. Dev. 1993. V. 3. P. 278—285.
12. *Berg T., Cohen S.B., Desharnais J., et al.* Small-molecule antagonists of Myc/Max dimerization inhibit Myc-induced transformation of chicken embryo fibroblasts // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2002. V. 99. P. 3830—3835.
13. *Bernasconi N.L., Wormhoudt T.A., Laird-Offringa I.A.* Post-transcriptional deregulation of *myc* genes in lung cancer cell lines // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2000. V. 23. P. 560—565.
14. *Bertrand J.R., Pottier M., Vekris A., et al.* Comparison of antisense oligonucleotides and siRNAs in cell culture and *in vivo* // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002. V. 296. P. 1000—1004.
15. *Blackwell T.K., Kretzner L., Blackwood E.M., et al.* Sequence-specific DNA binding by the c-Myc protein // Science. 1990. V. 250. P. 1149—1151.
16. *Boxer L.M., Dang C.V.* Translocations involving c-Myc and c-Myc function // Oncogene. 2001. V. 20. P. 5595—5610.
17. *Braasch D.A., Jensen S., Liu Y., et al.* RNA interference in mammalian cells by chemically-modified RNA // Biochemistry. 2003. V. 42. P. 7967—7975.
18. *Burkhart C.A., Cheng A.J., Madafiglio J., et al.* Effects of MYCN antisense oligonucleotide administration on tumorigenesis in a murine model of neuroblastoma // J. Natl. Cancer Inst. 2003. V. 95. P. 1394—1403.
19. *Carbone G.M., McGuffie E., Napoli S., et al.* DNA binding and antigene activity of a daunomycin-conjugated triplex-forming oligonucleotide targeting the P2 promoter of the human *c-Myc* gene // Nucleic Acids Res. 2004. V. 32. P. 2396—2410.
20. *Carroll J.S., Swarbrick A., Musgrove E.A., Sutherland R.L.* Mechanisms of growth arrest by *c-myc* antisense oligonucleotides in MCF-7 breast cancer cells: implications for the antiproliferative effects of antiestrogens // Cancer Res. 2002. V. 62. P. 3126—3131.
21. *Casey B.P., Glazer P.M.* Gene targeting via triple-helix formation // Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 2001. V. 67. P. 163—192.
22. *Chen J., Willingham T., Margraf L.R., et al.* Effects of the *myc* oncogene antagonist, MAD, on proliferation, cell cycling and the malignant phenotype of human brain tumour cells // Nat. Med. 1995. V. 1. P. 638—643.
23. *Chen X., Shen L., Wang J.H.* Poly-2'-DNP-RNAs with enhanced

efficacy for inhibiting cancer cell growth // Oligonucleotides. 2004. V. 14. P. 90—99.

24. *Cheng J., Luo J., Zhang X., et al.* Inhibition of cell proliferation in HCC-9204 hepatoma cells by a *c-myc* specific ribozyme // Cancer Gene Ther. 2000. V. 7. P. 407—412.
25. *Citro G., D'Agnano I., Leonetti C., et al. c-Myc* antisense oligodeoxynucleotides enhance the efficacy of cisplatin in melanoma chemotherapy *in vitro* and in nude mice // Cancer Res. 1998. V. 58. P. 283—289.
26. *Cole M.D., Cowling V.H.* Transcription-independent functions of MYC: regulation of translation and DNA replication // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2008. V. 9. P. 810—815.
27. *Collins V.P.* Amplified genes in human gliomas // Semin. Cancer Biol. 1993. V. 4. P. 27—32.
28. *Cowling V.H., Cole M.D.* Mechanism of transcriptional activation by the Myc oncoproteins // Semin. Cancer Biol. 2006. V. 16. P. 242—252.
29. *Cowling V.H., Cole M.D.* The Myc transactivation domain promotes global phosphorylation of the RNA polymerase II carboxy-terminal domain independently of direct DNA binding // Mol. Cell Biol. 2007. V. 27. P. 2059—2073.
30. *Dang C.V. c-Myc* target genes involved in cell growth, apoptosis, and metabolism // Mol. Cell Biol. 1999. V. 19. P. 1—11.
31. *Dani C., Blanchard J.M., Piechaczyk M., et al.* Extreme instability of Myc mRNA in normal and transformed human cells // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1984. V. 81. P. 7046—7050.
32. *D'Cruz C.M., Gunther E.J., Boxer R.B., et al.* c-MYC induces mammary tumorigenesis by means of a preferred pathway involving spontaneous Kras2 mutations // Nat. Med. 2001. V. 7. P. 235—239.
33. *Demeterco C., Itkin-Ansari P., Tyrberg B., et al. c-Myc* controls proliferation versus differentiation in human pancreatic endocrine cells // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. V. 87. P. 3475—3485.
34. *DePinho R.A., Schreiber-Agus N., Alt F.W. myc* family oncogenes in the development of normal and neoplastic cells // Adv. Cancer Res. 1991. V. 57. P. 1—46.
35. *Devi G.R., Beer T.M., Corless C.L., et al. In vivo* bioavailability and pharmacokinetics of a c-MYC antisense phosphorodiamidate morpholino oligomer, AVI-4126, in solid tumors // Clin. Cancer Res. 2005. V. 11. P. 3930—3938.
36. *Devi G.R., Oldenkamp J.R., London C.A., Iversen P.L.* Inhibition of human chorionic gonadotropin beta-subunit modulates the mitogenic effect of *c-myc* in human prostate cancer cells // Prostate. 2002. V. 53. P. 200—210.
37. *Dominguez-Sola D., Ying C.Y., Grandori C., et al.* Non-transcriptional control of DNA replication by c-Myc // Nature. 2007. V. 448. P. 445—451.
38. *Draeger L.J., Mullen G.P.* Interaction of the bHLH-zip domain of c-Myc with H1-type peptides. Characterization of helicity in the H1 peptides by NMR // J. Biol. Chem. 1994. V. 269. P. 1785—1793.
39. *Dykxhoorn D.M., Lieberman J.* The silent revolution: RNA interference as basic biology, research tool, and therapeutic // Annu. Rev. Med. 2005. V. 56. P. 401—423.
40. *Eberhardy S.R., Farnham P.J.* c-Myc mediates activation of the cad promoter via a post-RNA polymerase II recruitment mechanism // J. Biol. Chem. 2001. V. 276. P. 48562—48571.
41. *Eder P.S., DeVine R.J., Dagle J.M., Walder J.A.* Substrate specificity and kinetics of degradation of antisense oligonucleotides by a 3' exonuclease in plasma // Antisense Res. Dev. 1991. V. 1. P. 141—151.
42. *Elbashir S.M., Harborth J., Lendeckel W., et al.* Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells // Nature. 2001. V. 411. P. 494—498.
43. *Emens L.A.* Trastuzumab: targeted therapy for the management of HER-2/neu-overexpressing metastatic breast cancer // Am. J. Ther. 2005. V. 12. P. 243—253.
44. *Felsher D.W., Bishop J.M.* Reversible tumorigenesis by MYC in hematopoietic lineages // Mol. Cell. 1999. V. 4. P. 199—207.
45. *Fest T., Mougey V., Dalstein V., et al.* c-MYC overexpression in Ba/F3 cells simultaneously elicits genomic instability and apoptosis // Oncogene. 2002. V. 21. P. 2981—2990.
46. *Fire A., Xu S., Montgomery M.K., et al.* Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in Caenorhabditis elegans // Nature. 1998. V. 391. P. 806—811.
47. *Gagandeep S., Ott M., Nisen P.D., et al.* Overexpression of Mad transcription factor inhibits proliferation of cultured human hepatocellular carcinoma cells along with tumor formation in immunodeficient animals // J. Gene Med. 2000. V. 2. P. 117—127.
48. *Gao X., Wang H., Sairenji T.* Inhibition of Epstein—Barr virus (EBV) reactivation by short interfering RNAs targeting *p38* mitogen-activated protein kinase or *c-myc* in EBV-positive epithelial cells // J. Virol. 2004. V. 78. P. 11798—11806.
49. *Giorello L., Clerico L., Pescarolo M.P., et al.* Inhibition of cancer cell growth and c-Myc transcriptional activity by a c-Myc helix 1-type peptide fused to an internalization sequence // Cancer Res. 1998. V. 58. P. 3654—3659.
50. *Giovannangeli C., Helene C.* Triplex-forming molecules for modulation of DNA information processing // Curr. Opin. Mol. Ther. 2000. V. 2. P. 288—296.
51. *Gomez-Curet I., Perkins R.S., Bennett R., et al.* c-Myc inhibition negatively impacts lymphoma growth // J. Pediatr. Surg. 2006. V. 41. P. 207—211.
52. *Gomez-Roman N., Grandori C., Eisenman R.N., White R.J.* Direct activation of RNA polymerase III transcription by c-Myc // Nature. 2003. V. 421. P. 290—294.
53. *Grand C.L., Han H., Munoz R.M., et al.* The cationic porphyrin TMPyP4 down-regulates c-MYC and human telomerase reverse transcriptase expression and inhibits tumor growth *in vivo* // Mol. Cancer Ther. 2002. V. 1. P. 565—573.
54. *Grand C.L., Powell T.J., Nagle R.B., et al.* Mutations in the G-quadruplex silencer element and their relationship to c-MYC overexpression, NM23 repression, and therapeutic rescue // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2004. V. 101. P. 6140—6145.
55. *Gu W., Cechova K., Tassi V., la-Favera R.* Opposite regulation of gene transcription and cell proliferation by c-Myc and Max // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1993. V. 90. P. 2935—2939.
56. *Habib T., Park H., Tsang M., et al.* Myc stimulates B lymphocyte differentiation and amplifies calcium signaling // J. Cell Biol. 2007. V. 179. P. 717—731.
57. *Hammond S.M.* Dicing and slicing: the core machinery of the RNA interference pathway // FEBS Lett. 2005. V. 579. P. 5822—5829.
58. *Hann S.R., Eisenman R.N.* Proteins encoded by the human *c-myc* oncogene: differential expression in neoplastic cells // Mol. Cell Biol. 1984. V. 4. P. 2486—2497.
59. *Heikkila R., Schwab G., Wickstrom E., et al.* A c-Myc antisense oligodeoxynucleotide inhibits entry into S phase but not progress from G0 to G1 // Nature. 1987. V. 328 P. 445—449.
60. *Henry S.P., Novotny W., Leeds J., et al.* Inhibition of coagulation by a phosphorothioate oligonucleotide // Antisense Nucleic Acid Drug Dev. 1997. V. 7. P. 503—510.
61. *Hoffman B., Amanullah A., Shafarenko M., Liebermann D.A.* The protooncogene *c-myc* in hematopoietic development

and leukemogenesis // Oncogene. 2002. V. 21. P. 3414—3421.
62. *Holt J.T., Redner R.L., Nienhuis A.W.* An oligomer complementary to c-Myc mRNA inhibits proliferation of HL-60 promyelocytic cells and induces differentiation // Mol. Cell Biol. 1988. V. 8. P. 963—973.
63. *Hosono T., Mizuguchi H., Katayama K., et al.* Adenovirus vector-mediated doxycycline-inducible RNA interference // Hum. Gene Ther. 2004. V. 15. P. 813—819.
64. *Huang Y., Snyder R., Kligshteyn M., Wickstrom E.* Prevention of tumor formation in a mouse model of Burkitt's lymphoma by 6 weeks of treatment with anti-*c-myc* DNA phosphorothioate // Mol. Med. 1995. V. 1. P. 647—658.
65. *Hui A.B., Lo K.W., Yin X.L., et al.* Detection of multiple gene amplifications in glioblastoma multiforme using array-based comparative genomic hybridization // Lab. Invest. 2001. V. 81. P. 717—723.
66. *Hurlin P.J., Queva C., Eisenman R.N.* Mnt, a novel Max-interacting protein is coexpressed with Myc in proliferating cells and mediates repression at Myc binding sites // Genes Dev. 1997. V. 11. P. 44—58.
67. *Hurlin P.J., Queva C., Koskinen P.J., et al.* Mad3 and Mad4: novel Max-interacting transcriptional repressors that suppress c-Myc dependent transformation and are expressed during neural and epidermal differentiation // EMBO J. 1996. V. 15. P. 2030.
68. *Hutvagner G., Zamore P.D.* A microRNA in a multiple-turnover RNAi enzyme complex // Science. 2002. V. 297. P. 2056—2060.
69. *Iversen P.L., Arora V., Acker A.J., et al.* Efficacy of antisense morpholino oligomer targeted to c-myc in prostate cancer xenograft murine model and a Phase I safety study in humans // Clin. Cancer Res. 2003. V. 9. P. 2510—2519.
70. *Iversen P.L., Cornish K.G., Iversen L.J., et al.* Bolus intravenous injection of phosphorothioate oligonucleotides causes hypotension by acting as alpha(1)-adrenergic receptor antagonists // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1999. V. 160. P. 289—296.
71. *Jain M., Arvanitis C., Chu K., et al.* Sustained loss of a neoplastic phenotype by brief inactivation of MYC // Science. 2002. V. 297. P. 102—104.
72. *Jonkers J., Berns A.* Oncogene addiction: sometimes a temporary slavery // Cancer Cell. 2004. V. 6. P. 535—538.
73. *Junttila M.R., Westermarck J.* Mechanisms of MYC stabilization in human malignancies // Cell Cycle. 2008. V. 7. P. 592—596.
74. *Kabilova T.O., Chernolovskaya E.L., Vladimirova A.V., Vlassov V.V.* Inhibition of human carcinoma and neuroblastoma cell proliferation by anti-*c-myc* siRNA // Oligonucleotides. 2006. V. 16. P. 15—25.
75. *Kabilova T.O., Vladimirova A.V., Chernolovskaya E.L., Vlassov V.V.* Arrest of cancer cell proliferation by dsRNAs // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006. V. 1091. P. 425—436.
76. *Kabilova T.O., Vladimirova A.V., Repkova M.N., et al.* Silencing of *c-myc* gene expression by enzymatically and chemically synthesized siRNAs // Mol. Biol. (Mosk). 2006. V. 40. P. 1037—1046.
77. *Karlsson A., Deb-Basu D., Cherry A., et al.* Defective double-strand DNA break repair and chromosomal translocations by MYC overexpression // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2003. V. 100. P. 9974—9979.
78. *Kato G.J., Barrett J., Villa-Garcia M., Dang C.V.* An amino-terminal c-Myc domain required for neoplastic transformation activates transcription // Mol. Cell Biol. 1990. V. 10. P. 5914—5920.
79. *Kaye F., Battey J., Nau M., et al.* Structure and expression of the human *L-myc* gene reveal a complex pattern of alternative mRNA processing // Mol. Cell Biol. 1988. V. 8. P. 186—195.
80. *Kipshidze N., Keane E., Stein D., et al.* Local delivery of *c-myc* neutrally charged antisense oligonucleotides with transport catheter inhibits myointimal hyperplasia and positively affects vascular remodeling in the rabbit balloon injury model // Catheter. Cardiovasc. Interv. 2001. V. 54. P. 247—256.
81. *Knapp D.C., Mata J.E., Reddy M.T., et al.* Resistance to chemotherapeutic drugs overcome by c-Myc inhibition in a Lewis lung carcinoma murine model // Anticancer Drugs. 2003. V. 14. P. 39—47.
82. *Kohlhuber F., Hermeking H., Graessmann A., Eick D.* Induction of apoptosis by the c-Myc helix-loop-helix/leucine zipper domain in mouse 3T3-L1 fibroblasts // J. Biol. Chem. 1995. V. 270. P. 28797—28805.
83. *Krause D.S., Van Etten R.A.* Tyrosine kinases as targets for cancer therapy // N. Engl. J. Med. 2005. V. 353. P. 172—187.
84. *Kumagai T., Tanio Y., Osaki T., et al.* Eradication of Myc-overexpressing small cell lung cancer cells transfected with herpes simplex virus thymidine kinase gene containing Myc-Max response elements // Cancer Res. 1996. V. 56. P. 354—358.
85. *Lee W.H., Murphree A.L., Benedict W.F.* Expression and amplification of the *N-myc* gene in primary retinoblastoma // Nature. 1984. V. 309. P. 458—460.
86. *Lemarteleur T., Gomez D., Paterski R., et al.* Stabilization of the *c-myc* gene promoter quadruplex by specific ligands' inhibitors of telomerase // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004. V. 323. P. 802—808.
87. *Leonetti C., Biroccio A., Benassi B., et al.* Encapsulation of c-myc antisense oligodeoxynucleotides in lipid particles improves antitumoral efficacy *in vivo* in a human melanoma line // Cancer Gene Ther. 2001. V. 8. P. 459—468.
88. *Leonetti C., D'Agnano I., Lozupone F., et al.* Antitumor effect of *c-myc* antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotides on human melanoma cells *in vitro* and in mice // J. Natl. Cancer Inst. 1996. V. 88. P. 419—429.
89. *Levin A.A.* A review of the issues in the pharmacokinetics and toxicology of phosphorothioate antisense oligonucleotides // Biochim. Biophys. Acta. 1999. V. 1489. P. 69—84.
90. *Li X., Stuckert P., Bosch I., et al.* Single-chain antibody-mediated gene delivery into ErbB2-positive human breast cancer cells // Cancer Gene Ther. 2001. V. 8. P. 555—565.
91. *Lima W.F., Mohan V., Crooke S.T.* The influence of antisense oligonucleotide-induced RNA structure on Escherichia coli RNase H1 activity // J. Biol. Chem. 1997. V. 272. P. 18191—18199.
92. *Loke S.L., Stein C., Zhang X., et al.* Delivery of c-myc antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotides to hematopoietic cells in culture by liposome fusion: specific reduction in c-Myc protein expression correlates with inhibition of cell growth and DNA synthesis // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1988. V. 141. P. 282—289.
93. *Lowenstein P.R., Mandel R.J., Xiong W.D., et al.* Immune responses to adenovirus and adeno-associated vectors used for gene therapy of brain diseases: the role of immunological synapses in understanding the cell biology of neuroimmune interactions // Curr. Gene Ther. 2007. V. 7. P. 347—360.
94. *Lu X., Pearson A., Lunec J.* The MYCN oncoprotein as a drug development target // Cancer Lett. 2003. V. 197. P. 125—130.
95. *Luscher B.* Function and regulation of the transcription factors of the Myc/Max/Mad network // Gene. 2001. V. 277. P. 1—14.
96. *Mai S., Mushinski J.F.* c-Myc-induced genomic instability // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. 2003. V. 22. P. 179—199.
97. *McGuffie E.M., Pachec D., Carbone G.M., Catapano C.V.* Antigene and antiproliferative effects of a c-Myc-targeting phosphorothioate triple helix-forming oligonucleotide in human leukemia cells // Cancer Res. 2000. V. 60. P. 3790—3799.
98. *Meister G., Tuschl T.* Mechanisms of gene silencing by double-

stranded RNA // Nature. 2004. V. 431. P. 343—349.

99. *Mello C.C., Conte D.* Revealing the world of RNA interference // Nature. 2004. V. 431. P. 338—342.
100. *Mizutani Y., Fukumoto M., Bonavida B., Yoshida O.* Enhancement of sensitivity of urinary bladder tumor cells to cisplatin by *c-myc* antisense oligonucleotide // Cancer. 1994. V. 74. P. 2546—2554.
101. *Mo H., Henriksson M.* Identification of small molecules that induce apoptosis in a Myc-dependent manner and inhibit Myc-driven transformation // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2006. V. 103. P. 6344—6349.
102. *Morris K.V., Rossi J.J.* Lentiviral-mediated delivery of siRNAs for antiviral therapy // Gene Ther. 2006. V. 13. P. 553—558.
103. *Mukherjee B., Morgenbesser S.D., DePinho R.A.* Myc family oncoproteins function through a common pathway to transform normal cells in culture: cross-interference by Max and trans-acting dominant mutants // Genes Dev. 1992. V. 6. P. 1480—1492.
104. *Nair S.K., Burley S.K.* X-ray structures of Myc-Max and Mad-Max recognizing DNA. Molecular bases of regulation by proto-oncogenic transcription factors // Cell. 2003. V. 112. P. 193—205.
105. *Napoli S., Negri U., Arcamone F., et al.* Growth inhibition and apoptosis induced by daunomycin-conjugated triplex-forming oligonucleotides targeting the *c-myc* gene in prostate cancer cells // Nucleic Acids Res. 2006. V. 34. P. 734—744.
106. *Negroni A., Scarpa S., Romeo A., et al.* Decrease of proliferation rate and induction of differentiation by a MYCN antisense DNA oligomer in a human neuroblastoma cell line // Cell Growth Differ. 1991. V. 2. P. 511—518.
107. *Nesbit C.E., Tersak J.M., Prochownik E.V. Myc* oncogenes and human neoplastic disease // Oncogene. 1999. V. 18. P. 3004—3016.
108. *Nieddu E., Melchiori A., Pescarolo M.P., et al.* Sequence specific peptidomimetic molecules inhibitors of a protein-protein interaction at the helix 1 level of c-Myc // FASEB J. 2005. V. 19. P. 632—634.
109. *Nilsson J.A., Cleveland J.L.* Myc pathways provoking cell suicide and cancer // Oncogene. 2003. V. 22. P. 9007—9021.
110. *Oates A.C., Bruce A.E., Ho R.K.* Too much interference: injection of double-stranded RNA has nonspecific effects in the zebrafish embryo // Dev. Biol. 2000. V. 224. P. 20—28.
111. *Oster S.K., Ho C.S., Soucie E.L., Penn L.Z.* The *myc* oncogene: MarvelouslY Complex // Adv. Cancer Res. 2002. V. 84. P. 81—154.
112. *Pai S.I., Lin Y.Y., Macaes B., et al.* Prospects of RNA interference therapy for cancer // Gene Ther. 2006. V. 13. P. 464—477.
113. *Pappas T.C., Bader A.G., Andruss B.F., et al.* Applying small RNA molecules to the directed treatment of human diseases: realizing the potential // Expert. Opin. Ther. Targets. 2008. V. 12. P. 115—127.
114. *Park I.H., Zhao R., West J.A., et al.* Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors // Nature. 2008. V. 451. P. 141—146.
115. *Pastorino F., Brignole C., Marimpietri D., et al.* Targeted liposomal *c-myc* antisense oligodeoxynucleotides induce apoptosis and inhibit tumor growth and metastases in human melanoma models // Clin. Cancer Res. 2003. V. 9. P. 4595—4605.
116. *Pawlik C.A., Iyengar R.V., Krull E.J., et al.* Use of the ornithine decarboxylase promoter to achieve N-MYC-mediated overexpression of a rabbit carboxylesterase to sensitize neuroblastoma cells to CPT-11 // Mol. Ther. 2000. V. 1. P. 457—463.
117. *Pelengaris S., Khan M., Evan G.I.* Suppression of MYC-induced apoptosis in beta cells exposes multiple oncogenic properties of Myc and triggers carcinogenic progression // Cell. 2002. V. 109. P. 321—334.
118. *Pession A., Tonelli R.* The *mycN* oncogene as a specific and selective drug target for peripheral and central nervous system tumors // Curr. Cancer Drug Targets. 2005. V. 5. P. 273—283.
119. *Pession A., Tonelli R., Fronza R., et al.* Targeted inhibition of NMYC by peptide nucleic acid in *N-myc* amplified human neuroblastoma cells: cell-cycle inhibition with induction of neuronal cell differentiation and apoptosis // Int. J. Oncol. 2004. V. 24. P. 265—272.
120. *Pomeroy S.L., Tamayo P., Gaasenbeek M., et al.* Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression // Nature. 2002. V. 415. P. 436—442.
121. *Ponzielli R., Katz S., Barsyte-Lovejoy D., Penn L.Z.* Cancer therapeutics: targeting the dark side of Myc // Eur. J. Cancer. 2005. V. 41. P. 2485—2501.
122. *Pooga M., Land T., Bartfai T., Langel U.* PNA oligomers as tools for specific modulation of gene expression // Biomol. Eng. 2001. V. 17. P. 183—192.
123. *Prochownik E.V.* c-Myc as a therapeutic target in cancer // Expert. Rev. Anticancer Ther. 2004. V. 4. P. 289—302.
124. *Prochownik E.V., Kukowska J., Rodgers C.* c-Myc antisense transcripts accelerate differentiation and inhibit G1 progression in murine erythroleukemia cells // Mol. Cell Biol. 1988. V. 8. P. 3683—3695.
125. *Ramsay G., Evan G.I., Bishop J.M.* The protein encoded by the human proto-oncogene *c-myc* // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1984. V. 81. P. 7742—7746.
126. *Resar L.M., Dolde C., Barrett J.F., Dang C.V.* B-MYC inhibits neoplastic transformation and transcriptional activation by c-MYC // Mol. Cell Biol. 1993. V. 13. P. 1130—1136.
127. *Reynolds C.P., Wang Y., Melton L.J., et al.* Retinoic-acid-resistant neuroblastoma cell lines show altered MYC regulation and high sensitivity to fenretinide // Med. Pediatr. Oncol. 2000. V. 35. P. 597—602.
128. *Ricker J.L., Mata J.E., Iversen P.L., Gattone V.H. c-Myc* antisense oligonucleotide treatment ameliorates murine ARPKD // Kidney Int. 2002. V. 61. Suppl. 1. P. 125—131.
129. *Roussel M.F.* Key effectors of signal transduction and G1 progression // Adv. Cancer Res. 1998. V. 74. P. 1—24.
130. *Ruddell A., Mezquita P., Brandvold K.A., et al.* B lymphocyte-specific c-Myc expression stimulates early and functional expansion of the vasculature and lymphatics during lymphomagenesis // Am. J. Pathol. 2003. V. 163. P. 2233—2245.
131. *Schmidt E.V.* The role of c-Myc in regulation of translation initiation // Oncogene. 2004. V. 23. P. 3217—3221.
132. *Schwab M.* MycN in neuronal tumours // Cancer Lett. 2004. V. 204. P. 179—187.
133. *Seenisamy J., Bashyam S., Gokhale V., et al.* Design and synthesis of an expanded porphyrin that has selectivity for the c-MYC G-quadruplex structure // J. Am. Chem. Soc. 2005. V. 127. P. 2944—2959.
134. *Seoane J., Le H.V., Massague J.* Myc suppression of the p21(Cip1) Cdk inhibitor influences the outcome of the p53 response to DNA damage // Nature. 2002. V. 419. P. 729—734.
135. *Shachaf C.M., Kopelman A.M., Arvanitis C., et al.* MYC inactivation uncovers pluripotent differentiation and tumour dormancy in hepatocellular cancer // Nature. 2004. V. 431. P. 1112—1117.
136. *Shen L., Zhang C., Ambrus J.L., Wang J.H.* Silencing of human *c-myc* oncogene expression by poly-DNP-RNA // Oligonucleotides. 2005. V. 15. P. 23—35.
137. *Siddiqui-Jain A., Grand C.L., Bearss D.J., Hur-*

ley L.H. Direct evidence for a G-quadruplex in a promoter region and its targeting with a small molecule to repress c-MYC transcription // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2002. V. 99. P. 11593—11598.
138. *Simonsson T., Henriksson M.* c-Myc Suppression in Burkitt's lymphoma cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002. V. 290. P. 11—15.
139. *Sklar M.D., Prochownik E.V.* Modulation of cis-platinum resistance in Friend erythroleukemia cells by *c-myc* // Cancer Res. 1991. V. 51. P. 2118—2123.
140. *Smith J.B., Wickstrom E.* Antisense *c-myc* and immunostimulatory oligonucleotide inhibition of tumorigenesis in a murine B-cell lymphoma transplant model // J. Natl. Cancer Inst. 1998. V. 90. P. 1146—1154.
141. *Smith J.B., Wickstrom E.* Inhibition of tumorigenesis in a murine B-cell lymphoma transplant model by *c-myc* complementary oligonucleotides // Adv. Exp. Med. Biol. 1998. V. 451. P. 17—22.
142. *Song E., Zhu P., Lee S.K., et al.* Antibody mediated *in vivo* delivery of small interfering RNAs via cell-surface receptors // Nat. Biotechnol. 2005. V. 23. P. 709—717.
143. *Soucek L., Helmer-Citterich M., Sacco A., et al.* Design and properties of a Myc derivative that efficiently homodimerizes // Oncogene. 1998. V. 17. P. 2463—2472.
144. *Soucek L., Jucker R., Panacchia L., et al.* Omomyc, a potential Myc dominant negative, enhances Myc-induced apoptosis // Cancer Res. 2002. V. 62. P. 3507—3510.
145. *Soucek L., Nasi S., Evan G.I.* Omomyc expression in skin prevents Myc-induced papillomatosis // Cell Death. Differ. 2004. V. 11. P. 1038—1045.
146. *Stahel R.A., Zangemeister-Wittke U.* Antisense oligonucleotides for cancer therapy-an overview // Lung Cancer. 2003. V. 41. Suppl. 1. P. S81—S88.
147. *Staller P., Peukert K., Kiermaier A., et al.* Repression of p15INK4b expression by Myc through association with Miz-1 // Nat. Cell Biol. 2001. V. 3. P. 392—399.
148. *Stevenson M.* Therapeutic potential of RNA interference // N. Engl. J. Med. 2004. V. 351. P. 1772—1777.
149. *Stubdal H., Perin N., Lemmon M., et al.* A prodrug strategy using ONYX-015-based replicating adenoviruses to deliver rabbit carboxylesterase to tumor cells for conversion of CPT-11 to SN-38 // Cancer Res. 2003. V. 63. P. 6900—6908.
150. *Sun L., Fuselier J.A., Murphy W.A., Coy D.H.* Antisense peptide nucleic acids conjugated to somatostatin analogs and targeted at the *N-myc* oncogene display enhanced cytotoxity to human neuroblastoma IMR32 cells expressing somatostatin receptors // Peptides. 2002. V. 23. P. 1557—1565.
151. *Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M., et al.* Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors // Cell. 2007. V. 131. P. 861—872.
152. *Vafa O., Wade M., Kern S., et al.* c-Myc can induce DNA damage, increase reactive oxygen species, and mitigate p53 function: a mechanism for oncogene-induced genetic instability // Mol. Cell. 2002. V. 9. P. 1031—1044.
153. *van Waardenburg R.C., Prins J., Meijer C., et al.* Effects of *c-myc* oncogene modulation on drug resistance in human small cell lung carcinoma cell lines // Anticancer Res. 1996. V. 16. P. 1963—1970.
154. *Wagner L.M., Guichard S.M., Burger R.A., et al.* Efficacy and toxicity of a virus-directed enzyme prodrug therapy purging method: preclinical assessment and application to bone marrow samples from neuroblastoma patients // Cancer Res. 2002. V. 62. P. 5001—5007.
155. *Wang Y.H., Liu S., Zhang G., et al.* Knockdown of *c-myc* expression by RNAi inhibits MCF-7 breast tumor cells growth *in vitro* and *in vivo* // Breast Cancer Res. 2005. V. 7. P. R220—R228.
156. *Watt F.M., Frye M., Benitah S.A.* MYC in mammalian epidermis: how can an oncogene stimulate differentiation? // Nat. Rev. Cancer. 2008. V. 8. P. 234—242.
157. *Wechsler D.S., Shelly C.A., Petroff C.A., Dang C.V.* MXI1, a putative tumor suppressor gene, suppresses growth of human glioblastoma cells // Cancer Res. 1997. V. 57. P. 4905—4912.
158. *Whitesell L., Rosolen A., Neckers L.M. In vivo* modulation of N-myc expression by continuous perfusion with an antisense oligonucleotide // Antisense Res. Dev. 1991. V. 1. P. 343—350.
159. *Wickstrom E.L., Bacon T.A., Gonzalez A., et al.* Human promyelocytic leukemia HL-60 cell proliferation and c-myc protein expression are inhibited by an antisense pentadecadeoxynucleotide targeted against c-myc mRNA // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1988. V. 85. P. 1028—1032.
160. *Wu R., Lin L., Beer D.G., et al.* Amplification and over expression of the *L-myc* proto-oncogene in ovarian carcinomas // Am. J. Pathol. 2003. V. 162. P. 1603—1610.
161. *Yin X., Giap C., Lazo J.S., Prochownik E.V.* Low molecular weight inhibitors of Myc-Max interaction and function // Oncogene. 2003. V. 22. P. 6151—6159.
162. *Zamore P.D., Tuschl T., Sharp P.A., Bartel D.P.* RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals // Cell. 2000. V. 101. P. 25—33.
163. *Zervos A.S., Gyuris J., Brent R.* Mxi1, a protein that specifically interacts with Max to bind Myc-Max recognition sites // Cell. 1993. V. 72. P. 223—232.
164. *Zupi G., Scarsella M., Semple S.C., et al.* Antitumor efficacy of *bcl-2* and *c-myc* antisense oligonucleotides in combination with cisplatin in human melanoma xenografts: relevance of the administration sequence // Clin. Cancer Res. 2005. V. 11. P. 1990—1998.