

## АГЛЯДЫ

## REVIEWS

УДК 579.66+615.272.7:615.277.3

Поступила в редакцию 31.08.2016

Received 31.08.2016

**А. И. Зинченко**

*Институт микробиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

### АДЕНОЗИН КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ БИОТЕРАПИИ РАКА

В данном обзоре литературы рассматривается роль внеклеточного аденозина в формировании иммуносупрессивного аденозинергического микроокружения солидных опухолей. Вызванное гипоксией накопление внеклеточного аденозина в концентрации 50–100 мкМ (норма 10–100 нМ) является патофизиологическим признаком широкого круга злокачественных новообразований у человека. У аденозина как сигнальной молекулы выявлено четыре типа поверхностно-клеточных рецепторов, активация которых приводит к ингибированию эффекторных функций цитотоксических Т-лимфоцитов, натуральных киллеров и макрофагов, играющих ключевую роль в противоопухолевых иммунных ответах. Автором предложена идея устранения защиты рака от иммунитета с помощью аденозиндеаминазы, слитой с аннексином-А5. По мнению автора, такой химерный белок при введении в организм пациентов, страдающих от онкологических заболеваний, будет связываться только с раковыми клетками и разрушать аденозин, защищающий эти клетки от противоопухолевого иммунитета.

*Ключевые слова:* внеклеточный аденозин, аденозиновые рецепторы, опухолевое микроокружение, иммуносупрессия, биотерапия рака, аденозиндеаминаза, аннексин-А5.

**A. I. Zinchenko**

*Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

### ADENOSINE AS A POTENTIAL TARGET FOR CANCER BIOTHERAPY

The literature review describes the role of extracellular adenosine in formation of immunosuppressive adenosinergic microenvironment of solid tumors. Hypoxia-induced accumulation of extracellular adenosine in 50–100 μM concentration (cf the normal 10–100 nM) is a pathophysiological indicator of a broad spectrum of human malignant neoplastic diseases. Four types of cell surface receptors for adenosine as the signal molecule have been revealed. Upon activation the receptors cause inhibition of effector functions of cytotoxic T-lymphocytes, native killers and macrophages playing a key part in antitumor immune response. The author of the review proposed the idea to remove the procancer shield from immune attack using adenosine deaminase fused with annexin A5. It was postulated that such chimeric protein injected into the body of cancer patient will bind exclusively with tumor cells and disrupt adenosine protecting them from cancerostatic immune action.

*Keywords:* extracellular adenosine, adenosine receptors, tumor microenvironment, immunosuppression, cancer biotherapy, adenosine deaminase, annexin A5.

Молекула аденозина (синонимы: рибозид аденина, аденин-9-β-D-рибофуранозид, 6-аминопуринрибозид) состоит из пуринового основания (аденина), соединенного через гликозидную связь с углеводом (рибозой) (рис. 1). Поочередное добавление фосфатных групп (рис. 1, а) позволяет получить соответственно 5'-монофосфат аденозина (АМФ), 5'-дифосфат аденозина (АДФ) и 5'-трифосфат аденозина (АТФ).

Аденозин присутствует во всех клетках преимущественно в форме адениновых нуклеотидов, которые принимают участие в клеточном энергетическом метаболизме и служат прекурсорными молекулами при синтезе многих важных соединений. Однако аденозин может существовать и в свободной форме, отвечая за регуляцию ряда биохимических процессов в организме.

Роль аденозина существенно возрастает в тех случаях, когда ткани обедняются кислородом (состояние, известное как гипоксия). Это происходит в таких патологических ситуациях, как инсульт мозга, инфаркт миокарда, солидный рак [1]. В солидных опухолях гипоксия – хроническое состояние, потому что кровеносные сосуды, которые формирует быстрорастущая раковая опухоль, содержат многочисленные дефекты и поэтому не способны обеспечивать доставку в опухоль достаточного количества кислорода и питательных веществ. Раковая клетка отвечает на низкое парциальное давление кислорода изменением своего энергетического метаболизма. При этом существенно изменяется и метаболизм аденозина (рис. 2).

Аденозин обычно образуется внутри клетки из АМФ (под действием эндо-5'-нуклеотидазы) или в результате гидролиза S-аденозилгомоцистеина. Дегградация аденозина – внутриклеточный процесс с участием аденозинкиназы и аденозиндезаминазы [2]. Однако в опухолях основным источником образования аденозина служит внеклеточный катаболизм адениновых нуклеотидов. Этот процесс протекает на внешней стороне клеточной мембраны под действием мембрансвязанных экто-5'-нуклеотидаз – CD39 и CD73 [3]. Очень низкие уровни внеклеточного аденозина у CD73-дефицитных мышей свидетельствуют о том, что дегградация АТФ является основным источником внеклеточного аденозина [4, 5].

Как следует из рис. 2, концентрацию избыточного внеклеточного аденозина может снижать транспортер нуклеозидов [6], перемещающий его внутрь клетки, где он трансформируется в АМФ или инозин под действием соответственно аденозинкиназы или аденозиндезаминазы. Если уровни внеклеточного аденозина повышаются, он активирует рецепторы, локализованные как на опухолевых, так и на многочисленных иммунных клетках. Активация рецепторов инициирует цепь молекулярных событий, приводящих к формированию так называемого аденозинергического иммуносупрессивного микроокружения опухоли, которое характеризуется экспансией и повышением активности проопухолевых иммунных клеток и, наоборот, угнетением пролиферации и снижением активности антиопухолевых иммунных клеток. Кроме того, происходит стимуляция ангиогенеза, приводящая к формированию новой кровеносной сосудистой сети опухоли.

Многолетнее системное изучение солидных опухолей показало, что вызванное гипоксией накопление внеклеточного аденозина в концентрации 50–100 мкМ (норма 10–100 нМ) является патофизиологическим признаком широкого круга злокачественных новообразований у человека [7–10]. В частности, показано, что гипоксия приводит к усиленному синтезу гипоксия-индуцибельного фактора 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), а этот фактор, в свою очередь, увеличивает экспрессию ферментов, продуцирующих аденозин из адениновых нуклеотидов [11, 12]. В то же время аденозинкиназа, которая преобразует аденозин в АМФ, ингибируется [13]. Эти и другие изменения повышают концентрацию аденозина как внутри, так и вне клетки [11].

У аденозина как сигнальной молекулы обнаружено четыре подтипа рецепторов (A1, A2A, A2B и A3), которые отличаются по локализации, аффинности к аденозину и сигнальным путям [14, 15]. Из всех известных подтипов аденозиновых рецепторов в большинстве иммунных клеток преобладает рецептор A2A [14].

Все рецепторы аденозина в состоянии воздействовать на аденилатциклазу, но могут или увеличивать, или снижать продуцирование вторичного мессенджера – цАМФ [16]. Взаимодействие аденозина с рецепторами на клетках различного типа, находящихся в опухоли, приводит к множеству разнообразных клеточных реакций [17, 18] (см. таблицу).

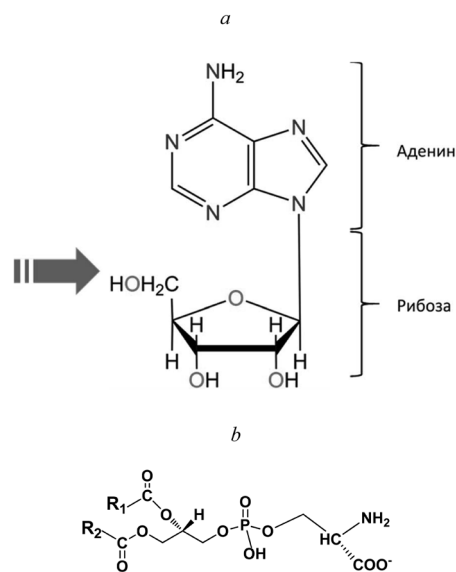


Рис. 1. Химическая структура аденозина (а) и фосфатидилсерина (b); R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> – насыщенные или ненасыщенные углеводородные радикалы жирных кислот

Fig. 1. Chemical structure of adenosine (a) and phosphatidylserine (b). R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> – saturated or nonsaturated hydrocarbonic radicals of fatty acids

## Эффекты аденозина на клетки в микроокружении опухоли [17, 18]

Клетки-мишени	Эффекты	Вид рецептора
Дендритные клетки	Снижение антигенпрезентирующей активности	A2A, A2B
Регуляторные клетки (Treg)	Усиление пролиферации	A2A
Миелоидные супрессорные клетки (MDSC)	Усиление экспансии, индукция иммуносупрессивной, проопухолевой активности	A2A, A2B
Натуральные киллеры (НК)	Ингибирование антиопухолевой цитотоксичности	A2A
CD4 <sup>+</sup>	Ослабление антиопухолевой активности	A2A
CD8 <sup>+</sup>	Понижение пролиферации и ингибирование антиопухолевой цитотоксичности	A2A
Нейтрофилы	Повышение продуцирования металлопротеаз, способствующих метастазированию	A3
Макрофаги	Поляризация антиопухолевого фенотипа M1 в проопухолевый фенотип M2	A2A, A2B
Опухолевые клетки	Стимуляция пролиферации	A1, A2A
	Стимуляция инвазии, миграции и метастазирования	A3
	Стимуляция продуцирования проангиогенных факторов	A3
Эндотелиальные клетки	Повышение экспрессии фактора роста васкулярного эндотелия (VEGF)	A2A, A2B, A3
	Повышение экспрессии основного фактора роста фибробластов (bFGF)	A2B

Через поверхностно-клеточные рецепторы аденозин ингибирует активность дендритных клеток и макрофагов [19], которые играют ключевую роль в распознавании мишеней для иммунной атаки. А в случае цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеры) и натуральных киллеров, степень инфильтрации которых и активность имеют ключевое значение для судьбы опухоли и благоприятного прогноза для пациента, аденозин подавляет важнейшие стадии развития и функции этих клеток: ингибирует пролиферацию клеток и экспрессию ключевых молекул на их поверхности, степень взаимодействия с раковой клеткой, секрецию токсичных молекул, вовлеченных в киллинг клетки, и вообще способность к киллингу клеточных мишеней [1].

Гипоксия и аденозин не только ингибируют антиопухолевые иммунные клетки, но и активируют опухоль-промотирующие клетки, такие как Treg, MDSC и макрофаги M2-типа, которые благоприятствуют установлению в опухоли длительного иммуносупрессивного микроокружения [20].

Все это позволяет опухоли уклониться от иммунного надзора и способствует развитию и распространению рака, в том числе и метастазированию [1, 10]. Если изолировать из опухолевой ткани Т-лимфоциты, то *in vitro* они эффективно убивают опухолевые клетки [18, 21]. Этот факт свидетель-



Рис. 2. Метаболизм внеклеточного аденозина и его влияние на клеточный иммунитет.

АД – аденозиндезаминаза, АК – аденозинкиназа, 5НТ – эндо-5'-нуклеотидаза, ТН – транспортер нуклеозидов, САН – S-аденозилгомоцистеин, SH – САН-гидролаза

Fig. 2. Metabolism of extracellular adenosine and its influence on cellular immunity:

AD – adenosine deaminase, AK – adenosine kinase, 5HT – endo-5'-nucleotidase, TN – transporter of nucleosides, SAH – S-adenosylhomocysteine, SH – SAH hydrolase

ствуется о том, что в опухоли формируется окружающая среда, не подходящая для функционирования антиопухолевых иммунных клеток, которые могут быть весьма активны в других условиях.

Рецепторы аденозина найдены также на эндотелиальных клетках, выстилающих вновь формируемые опухолью кровеносные сосуды. Показано, что аденозин стимулирует деление и подвижность этих клеток (ангиогенез) [10]. Таким образом, он может участвовать вместе с другими ангиогенными факторами, такими как фактор роста эндотелия сосудов, в формировании опухолью капиллярной сети [1].

Наконец, аденозин промотирует хроническое воспаление, что способствует росту опухоли и повышает активность иммуносупрессивных цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста- $\beta$  и интерлейкин-10 [10, 22].

Таким образом, к настоящему времени накоплен достаточный экспериментальный материал, позволяющий утверждать, что внеклеточный аденозин – один из главных факторов, ответственных за феномен «метаболической супрессии» противоопухолевого иммунного ответа. Особенно показательным в этом плане явились эксперименты А. Ohta и соавт. [9], в ходе которых у A2A-дефицитных мышей спонтанно отторгалась привитая опухоль, тогда как у мышей дикого типа подобного регресса опухоли не наблюдалось.

Способность аденозина действовать как иммунодепрессант ярко иллюстрируется известным генетическим заболеванием, характеризующимся дефицитом аденозиндезаминазы. Повышение уровня аденозина, наблюдаемое при этом нарушении, вызывает тяжелый иммунодефицит, вынуждающий защищать родившихся младенцев от инфекций в стерильных боксах [1].

Следует отметить, что иммуносупрессивные свойства аденозина используют инфекционные агенты, такие как золотистый стафилококк [23], энтеропатогенная кишечная палочка [24] и влагаллициальная трихомонада [25], для подавления иммунного ответа организма-хозяина. Это происходит благодаря чрезмерному продуцированию этими микроорганизмами аденозина, который с участием рецепторов A2A ингибирует антибактериальные функции нейтрофилов [19, 23].

Учитывая обширные эффекты аденозина почти на все типы клеток, находящихся в опухолях, логично было бы использовать препараты, которые интерферируют с сигнальными путями, проводящими аденозиновый сигнал, с тем чтобы помешать росту раковых клеток, блокировать формирование новых кровеносных сосудов или уменьшить аденозиновую иммуносупрессию.

Результаты представленных выше, а также недавно опубликованных работ [26–30] позволили Р. Vaupel и соавт. [10, 17] составить перечень терапевтических стратегий (рис. 3), которые теоретически можно использовать для устранения негативного влияния аденозина на противоопухолевый иммунитет. Перечень включает: а) респираторную гипероксигенацию, которая, как предполагается, может преобразовать микросреду опухоли из иммуносупрессивной в среду, по крайней мере не препятствующую антиопухолевым иммунцитам выполнять свои эффекторные функции; б) инактивацию продуцирующих аденозин нуклеотидаз CD39 и CD73 с использованием низкомолекулярных ингибиторов или специфических моноклональных антител, а также нокаут соответствующих генов с помощью коротких интерферирующих РНК (siRNA); в) использование аденозиндезаминазы, деградирующей внеклеточный аденозин; г) «выключение» аденозиновых рецепторов с помощью антагонистов аденозина, специфических моноклональных антител или siRNA.

Логично предположить, что перечисленные выше терапевтические вмешательства могут повысить эффективность противоопухолевой иммунотерапии, устранив зависимое от аденозина уклонение опухоли от иммунного надзора [26, 30–34]. Кроме того, они могут ингибировать рост опухоли и ее метастазирование, а также повышать восприимчивость к радиотерапии и химиотерапевтическим средствам (например, к доксорубину, метотрексату, оксалиплатину [22]).

Следует отметить, что проведенные к настоящему времени доклинические исследования в целом продемонстрировали, что таргетирование аденозинергического сигнального пути обладает значительным терапевтическим потенциалом. Однако внедрение этих подходов в клиническую практику осложняется избыточной оксигенацией [35] или неспособностью выбранных антагонистов аденозина ингибировать только необходимые мишени. Проблема здесь заключается в том, что сигналинг аденозина – это эволюционно древняя регуляторная сеть, участвующая в регуляции функционирования большинства органов и тканей в организме млекопитающих

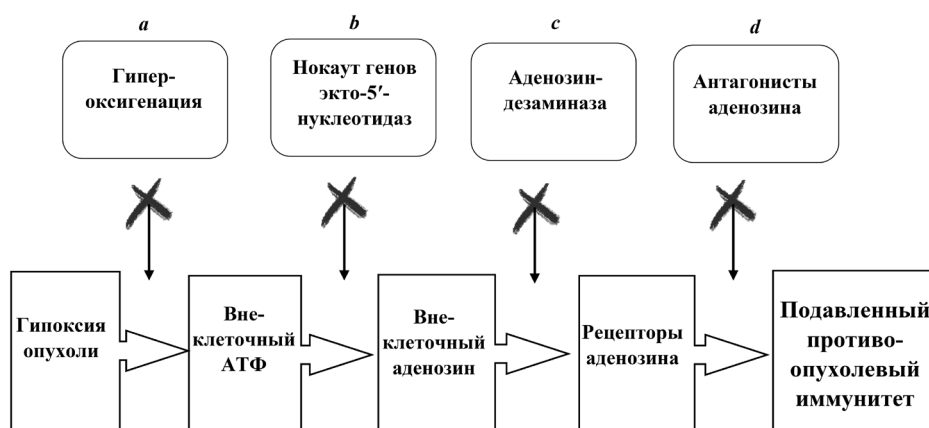


Рис. 3. Гипотетические подходы к обрыву сигнального пути аденозина

Fig. 3. Hypothetical approaches to break of the signaling adenosine pathways

[36]. Рецепторы аденозина найдены на поверхности многих клеток по всему организму. Поэтому велика вероятность, что препараты, которые заблокируют действие аденозина на уровне рецепторов (антагонисты), нарушат функционирование нервной системы и системы кровообращения. Так, например, С. Секис и соавт. [37] сообщили, что необратимая блокада рецепторов A2A вредна для антиопухолевых Т-клеточных ответов, что выражается в повышенном апоптозе этих клеток.

Однако, несмотря на отмеченные трудности, исследователи надеются найти «фармакологические окна» для ингибиторов аденозиновых рецепторов, которые позволят применять их отдельно или в сочетании с традиционными лекарственными средствами для людей без непереносимых побочных эффектов. Следует отметить, что таргетирование сигнального пути аденозина хорошо кооперируется с другими ингибиторами «иммунных контрольных точек» (checkpoint), такими как анти-CTLA-4- и анти-PD-1-моноклональные антитела (mAbs) [38, 39].

Следует отметить, что антагонисты рецептора A2A уже проходят клинические испытания (регистрационные номера NCT02403193 и NCT02655822), поэтому в скором времени будут определены все недостатки и достоинства рассматриваемого терапевтического подхода [40].

Экспериментальные данные, приведенные выше, убедительно свидетельствуют о том, что при опухолевом росте имеет место локальная (в пределах микроокружения опухоли) аденозинергическая иммуносупрессия. Этим подавлением иммунитета М. Ситковский [41, 42] объясняет так называемый парадокс Хелстрема, который проявляется в сосуществовании в организме онкологического большого опухолевых клеток и антиопухолевых иммунцитов. Понятно, что эффективные и безопасные способы устранения «барьера» между этими клетками могли бы иметь значительный терапевтический потенциал и содействовали бы созданию препаратов, по механизму действия в корне отличающихся от традиционных противоопухолевых средств.

Современные препараты для химиотерапии рака позволяют продлить жизнь пациентам и улучшить их состояние, порой – на долгие годы. Это возможно, если злокачественное новообразование является чувствительным к препарату. Если речь идет о редких высокочувствительных к химиотерапии опухолях, то такой подход позволяет полностью вылечить пациента. Что касается основных солидных опухолей, то препаратов, способных их полностью излечить, нет.

Здесь уместно напомнить, что традиционные химиотерапии предназначены главным образом для таргетирования машинерии клеточного деления, включая метаболизм нуклеотидов, репликацию ДНК и клеточное деление [43, 44]. Такой терапевтический подход эффективен при киллинге или блокировании роста раковой клетки, но страдает отсутствием специфичности, поскольку применяемые препараты часто токсичны и для нормальных делящихся клеток, которые обычно присутствуют в костном мозге, пищеварительном тракте и волосяных фолликулах. В результате отмечаются серьезные побочные эффекты, такие как миелосупрессия, воспаление слизистых и потеря волос (наиболее безобидный) [45].

В последние годы поиск мишеней, специфических для большинства типов опухолевых клеток, а также метастазов, заставил исследователей обратить внимание на фосфатидилсерин (ФС) –

отрицательно заряженный фосфолипид, который экспонируется на внешнем бислое мембраны раковой клетки [46, 47]. Молекула этого соединения (см. рис. 1) состоит из глицеринового скелета, этерифицированного жирнокислотными остатками различной длины и насыщения (при *sn*-1- и *sn*-2-углеродных атомах), и остатком фосфорной кислоты (при *sn*-3-углеродном атоме), ковалентно связанной с серином [48].

Известно, что в нормальных (не подвергшихся злокачественной трансформации) клетках организма внешний слой двухслойной плазматической мембраны проявляет общий нейтральный заряд благодаря своим главным компонентам – фосфатидилхолину и сфингомиелину, в то время как отрицательно заряженный ФС вместе с фосфатидилэтаноамином образуют внутренний бислой. У раковых клеток происходит перемешивание фосфолипидов, приводящее к почти симметричному их распределению, в том числе ФС, между мембранными бислоями [49–51]. В результате этого процесса на поверхности раковой клетки появляется ФС и она приобретает отрицательный заряд. Таким образом, ФС на поверхности клетки может служить маркером, позволяющим отличать нормальную клетку от опухолевой и осуществлять при необходимости адресную доставку в опухоль тех или иных фармакологических средств [52, 53].

Понятно, что для осуществления направленной доставки фармсубстанции в опухоль необходим молекулярный транспортер, способный распознавать специфический маркер (в нашем случае ФС) на поверхности опухолевой клетки. Известно, что в качестве одного из таких транспортеров может выступать плацентарный человеческий белок – аннексин-А5, который с высокой аффинностью связывается преимущественно с ФС [53–55].

Для устранения рассмотренных выше многочисленных опухоль-промотирующих эффектов внеклеточного аденозина лаборатория молекулярной биотехнологии Института микробиологии НАН Беларуси планирует использовать аденозиндезаминазу (см. рис. 3, *с*). Подразумевается создание для введения в организм пациентов оригинального химерного белка, состоящего из аденозиндезаминазы и аннексина-А5. Ожидается, что если такая белковая конструкция не потеряет своей активности в ходе ее получения, то аннексин-А5 обеспечит адресную доставку ее к покрытым ФС опухолевыми клеткам (в том числе в составе метастазов!), а аденозиндезаминаза ликвидирует «аденозиновое облако» вокруг опухолевых клеток, что (судя по приведенным выше литературным данным) должно «разбудить» в организме-опухоленосителе убийственный для опухоли клеточный иммунитет.

Следует отметить, что снизить концентрацию аденозина в микросреде опухоли можно за счет доставки в опухолевый очаг (вместо аденозиндезаминазы) другого фермента – бактериальной пуриноклеозидфосфорилазы, которая расщепляет аденозин на аденин и рибозо-1-фосфат. Этот вариант интересен тем, что пуриноклеозидфосфорилаза может попутно выполнять еще одну важную функцию – превращать пролекарство (флударабин) в мощный цитостатик (фтораденин) [56].

Принимая во внимание накопленный нами опыт генно-инженерного конструирования штаммов бактерий, продуцирующих разнообразные ферменты про- и эукариот [57–60], в том числе аденозиндезаминазу и пуриноклеозидфосфорилазу *Escherichia coli* [61–63], имеется реальная возможность создать инновационный противоопухолевый биопрепарат, который способен разрушать аденозин, защищающий раковые опухоли от хозяйского иммунитета.

Поскольку молекулярной мишенью такого препарата будет служить только ФС, выстилающий поверхность опухолевых (но не здоровых) клеток, он должен характеризоваться широким спектром действия, селективностью в отношении опухолей и низким уровнем побочных эффектов.

Кроме того, препарат должен иметь низкую токсичность и к нему не должна формироваться резистентность, поскольку его действие не связано с непосредственным киллингом опухолевых клеток.

**Заключение.** Суммируя приведенные выше результаты исследований, посвященных изучению механизмов проопухолевого действия внеклеточного аденозина, следует отметить, что к настоящему времени достоверно установлено, что АТФ, который выделяется в больших количествах из опухолевых клеток в ответ на химиотерапию или другие стрессовые воздействия, в результате последовательного действия двух экто-5'-нуклеотидаз – CD39 (гидролизует АТФ и АДФ до АМФ) и CD73 (гидролизует АМФ до аденозина) – превращается в аденозин, который в значитель-

ном количестве накапливается в опухолевом микроокружении. Путем активации рецепторов, локализованных на различных иммунных клетках, аденозин подавляет эффекторные функции цитотоксических Т-лимфоцитов, натуральных киллеров и макрофагов, которые играют ключевую роль в противоопухолевом клеточном иммунитете. Показано также, что аденозин промотирует неангиогенез опухолевой ткани. Все это благоприятствует уклонению раковых клеток от иммунного надзора, способствуя таким образом развитию и распространению рака, в том числе его метастазированию.

Расшифровка механизма иммуносупрессивной активности внеклеточного аденозина привела к разработке ряда терапевтических подходов к таргетированию аденозинергического сигнального пути, в основном с помощью фармакологической блокады A2A-аденозиновых рецепторов. Нами предложена идея создания на основе аденозиндезаминазы химерного белка, «снимающего тормоз» с собственного клеточного противоопухолевого иммунитета. Предполагается, что такой белок может служить высокоэффективным препаратом для терапии широкого круга онкологических заболеваний.

### Список использованных источников

1. Blay, J. Adenosine and tumor microenvironment / J. Blay // *Encyclopedia of Cancer*. – 3<sup>rd</sup> ed. – Heidelberg: Springer, 2012. – P. 49–53.
2. How systemic inflammation modulates adenosine metabolism and adenosine receptor expression in humans *in vivo* / B. P. Ramakers [et al.] // *Crit. Care. Med.* – 2012. – Vol. 40, N 9. – P. 2609–2616.
3. Szychala, J. Tumor-promoting functions of adenosine / J. Szychala // *Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 87, N 2–3. – P. 161–173.
4. Volmer, J. B. Ecto-5'-nucleotidase (CD73)-mediated adenosine production is tissue protective in a model of bleomycin-induced lung injury / J. B. Volmer, L. F. Thompson, M. R. Blackburn // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 4449–4458.
5. Lack of effect of extracellular adenosine generation and signaling on renal erythropoietin secretion during hypoxia / A. Grenz [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2007. – Vol. 293. – P. 1501–1511.
6. The equilibrative nucleoside transporter family, SLC29 / S. A. Baldwin [et al.] // *Pflügers Arch.* – 2004. – Vol. 447, N 5. – P. 735–743.
7. Busse, M. Accumulation of purine catabolites in solid tumors exposed to therapeutic hyperthermia / M. Busse, P. Vaupel // *Experientia*. – 1996. – Vol. 52, N 5. – P. 469–473.
8. Hasko, G. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity / G. Hasko, B. N. Cronstein // *Trends Immunol.* – 2004. – Vol. 25, N 1. – P. 33–39.
9. A2A adenosine receptor protects tumors from antitumor T cells / A. Ohta [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2006. – Vol. 103. – P. 13132–13137.
10. Vaupel, P. Hypoxia-driven adenosine accumulation: a crucial microenvironmental factor promoting tumor progression / P. Vaupel, A. Mayer // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2016. – Vol. 876. – P. 177–183.
11. Kobayashi, S. Chronic hypoxia enhances adenosine release in rat PC12 cells by altering adenosine metabolism and membrane transport / S. Kobayashi, H. Zimmermann, D. E. Millhorn // *J. Neurochem.* – 2000. – Vol. 74. – P. 621–632.
12. Ecto-5'-nucleotidase (CD73) regulation by hypoxia-inducible factor-1 mediates permeability changes in intestinal epithelia / K. Synnestvedt [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110. – P. 993–1002.
13. Hypoxia-induced inhibition of adenosine kinase potentiates cardiac adenosine release / U. K. Decking [et al.] // *Circ. Res.* – 1997. – Vol. 81. – P. 154–164.
14. International union of pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors / B. B. Fredholm [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2001. – Vol. 53. – P. 527–552.
15. Linden, J. Molecular approach to adenosine receptors: receptor-mediated mechanisms of tissue protection / J. Linden // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2001. – Vol. 41. – P. 775–787.
16. The A2aR adenosine receptor controls cytokine production in iNKT cells / M. Nowak [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2010. – Vol. 40, N 3. – P. 682–687.
17. Vaupel, P. Adenosine can thwart antitumor immune responses elicited by radiotherapy. Therapeutic strategies alleviating protumor ADO activities / P. Vaupel, G. Multhoff // *Strahlender Onkol.* – 2016. – Vol. 192, N 5. – P. 279–287.
18. Ohta, A. A metabolic immune checkpoint: adenosine in tumor microenvironment / A. Ohta // *Front. Immunol.* – 2016. – Vol. 7: 109. doi: 10.3389/fimmu.2016.00109.
19. Hasko, G. Regulation of macrophage function by adenosine / G. Hasko, P. Pacher // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 865–869.
20. Myeloid cells in the tumor microenvironment: role of adenosine / S. Morello [et al.] // *Oncoimmunology*. – 2016. – Vol. 5, N 3: e1108515.
21. Itoh, K. Interleukin 2 activation of cytotoxic T-lymphocytes infiltrating into human metastatic melanomas / K. Itoh, A. B. Tilden, C. M. Balch // *Cancer Res.* – 1986. – Vol. 46. – P. 3011–3017.
22. Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine / L. Antonioli [et al.] // *Nat. Rev. Cancer*. – 2013. – Vol. 13, N 12. – P. 842–857.
23. *Staphylococcus aureus* synthesizes adenosine to escape host immune responses / V. Thammavongsa [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2009. – Vol. 206. – P. 2417–2427.
24. Release of ATP during host cell killing by enteropathogenic *E. coli* and its role as a secretory mediator / J. K. Crane [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – P. G74–G86.

25. Characterization of an ecto-5'-nucleotidase (EC 3.1.3.5) activity in intact cells of *Trichomonas vaginalis* / T. Tasca [et al.] // *Exp. Parasitol.* – 2003. – Vol. 105. – P. 167–173.
26. Targeting cancer-derived adenosine: new therapeutic approaches / A. Young [et al.] // *Cancer Discov.* – 2014. – Vol. 4, N 8. – P. 879–888.
27. Hostile, hypoxia-A2-adenosinergic tumor biology as the next barrier to overcome for tumor immunologists / M. V. Sitkovsky [et al.] // *Cancer Immunol. Res.* – 2014. – Vol. 2, N 7. – P. 598–605.
28. Ohta, A. Extracellular adenosine-mediated modulation of regulatory T cells / A. Ohta, M. Sitkovsky // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5: 304. doi: 10.3389/fimmu.2014.00304.
29. Adenosine pathway and cancer: where to go from here? / L. Antonioli [et al.] // *Expert Opin. Ther. Targets.* – 2014. – Vol. 18, N 9. – P. 973–977.
30. Anti-CD39 and anti-CD73 antibodies A1 and 7G2 improve targeted therapy in ovarian cancer by blocking adenosine-dependent immune evasion / S. F. Hausler [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* – 2014. – Vol. 6, N 2. – P. 129–139.
31. A glance at adenosine receptors: novel target for antitumor therapy / S. Merighi [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 100, N 1. – P. 31–48.
32. Adenosine A2A receptor antagonists: blockade of adenosinergic effects and T regulatory cells / M. Sitkovsky [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 153, suppl. 1. – P. S457–S464.
33. Immunological mechanisms of the antitumor effects of supplemental oxygenation / S. M. Hatfield [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2015. – Vol. 7, N 277: 277ra230. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa1260.
34. Hatfield, S. M. A2A adenosine receptor antagonists to weaken the hypoxia-HIF-1 $\alpha$  driven immunosuppression and improve immunotherapies of cancer / S. M. Hatfield, M. Sitkovsky // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 29, N 1. – P. 90–96.
35. Hatfield, S. M. Oxygenation to improve cancer vaccines, adoptive cell transfer and blockade of immunological negative regulators / S. M. Hatfield, M. Sitkovsky // *Oncoimmunology.* – 2015. – Vol. 4, N 12: e1052934. doi: 10.1080/2162402X.2015.1052934.
36. Adenosine receptors: expression, function and regulation / S. Sheth [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15, N 2. – P. 2024–2052.
37. Cekic, C. Adenosine A2A receptors intrinsically regulate CD8<sup>+</sup> T cells in the tumor microenvironment / C. Cekic, J. Linden // *Cancer Res.* – 2014. – Vol. 74. – P. 7239–7249.
38. Targeting CD73 enhances the anti-tumor activity of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 mAbs / B. Allard [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19. – P. 5626–5635.
39. Adenosine receptor 2A blockade increases the efficacy of anti-PD-1 through enhanced antitumor T-cell responses / P. A. Beavis [et al.] // *Cancer Immunol. Res.* – 2015. – Vol. 3. – P. 506–517.
40. Immunosuppressive activities of adenosine in cancer / B. Allard [et al.] // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 29. – P. 7–16.
41. Cellular and humoral immunity to different types of human neoplasms / I. Hellstrom [et al.] // *Nature.* – 1968. – Vol. 220. – P. 1352–1354.
42. Lukashev, D. From “Hellstrom Paradox” to anti-adenosinergic cancer immunotherapy / D. Lukashev, M. Sitkovsky, A. Ohta // *Purin. Sign.* – 2007. – Vol. 3. – P. 129–134.
43. Malhotra, V. Classical chemotherapy: mechanisms, toxicities and the therapeutic window / V. Malhotra, M. C. Perry // *Cancer Biol. Ther.* – 2003. – Vol. 2, suppl. 1. – P. S2–S4.
44. Corrie, P. G. Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects / P. G. Corrie // *Medicine.* – 2011. – Vol. 39. – P. 717–722.
45. Immune evasion in cancer: mechanistic basis and therapeutic strategies / D. S. Vinay [et al.] // *Semin. Cancer Biol.* – 2015. – Vol. 35, suppl. – P. S185–S198. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.03.004.
46. Elevated expression of phosphatidylserine in the outer membrane leaflet of human tumor cells and recognition by activated human bloodmonocytes / T. Utsugi [et al.] // *Cancer Res.* – 1991. – Vol. 51. – P. 3062–3066.
47. Ran, S. Increased exposure of anionic phospholipids on the surface of tumor blood vessels / S. Ran, A. Downes, P. E. Thorpe // *Cancer Res.* – 2002. – Vol. 62, N 21. – P. 6132–6140.
48. Phosphatidylserine is a global immunosuppressive signal in efferocytosis, infectious disease, and cancer / R. B. Birge [et al.] // *Cell Death Differ.* – 2016. – Vol. 23, N 6. – P. 962–978.
49. Zwaal, R. F. Pathophysiological implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells / R. F. Zwaal, A. J. Schroit // *Blood.* – 1997. – Vol. 89. – P. 1121–1132.
50. Regulatory mechanisms of transmembrane phospholipid distributions and pathophysiological implications of transbilayer lipid scrambling / E. M. Bevers [et al.] // *Lupus.* – 1998. – Vol. 7, suppl. 2. – P. 126–131.
51. Variation in human cancer cell external phosphatidylserine is regulated by flippase activity and intracellular calcium / S. D. Vallabhapurapu [et al.] // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6, N 33. – P. 34375–34388.
52. A review of stimuli-responsive nanocarriers for drug and gene delivery / S. Ganta [et al.] // *J. Control. Release.* – 2008. – Vol. 126, N 3. – P. 187–204.
53. In search of new targets – the membrane lipid phosphatidylserine – the underestimated Achilles’ Heel of cancer cells / D. Zweytick [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol. 22, Suppl. 3. – P. 43.
54. Schick, P. K. Location of phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine in the human platelet plasma membrane / P. K. Schick, K. B. Kurica, G. K. Chacko // *J. Clin. Invest.* – 1976. – Vol. 57. – P. 1221–1226.
55. Binding of vascular anticoagulant alpha (VAC alpha) to planar phospholipid bilayers / H. A. Andree [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Vol. 265. – P. 4923–4928.
56. Kraiss, J. J. Purine nucleoside phosphorylase targeted by Annexin V to breast cancer vasculature for enzyme prodrug therapy / J. J. Kraiss, O. De Crescenzo, R. G. Harrison // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8, N 10: e76403.



57. Application of recombinant enzymes for the synthesis of pharmaceutically valuable nucleosides and nucleotides / D. V. Burko [et al.] // *Biotechnology in Medicine, Foodstuffs, Biocatalysis, Environment and Biogeotechnology* / eds: S. D. Varfolomeev, G. E. Zaikov, L. P. Krylova. – New York: Nova Science Publishers, Inc., 2010. – P. 1–13.
58. Enzymatic synthesis of c-di-GMP using inclusion bodies of *Thermotoga maritima* full-length diguanylate cyclase / A. S. Korovashkina [et al.] // *J. Biotechnol.* – 2013. – Vol. 164, N 2. – P. 276–280.
59. Рымко, А. Н. Создание штамма *Escherichia coli*, продуцирующего дезоксирибонуклеозидкиназу *Drosophila melanogaster* / А. Н. Рымко, С. В. Квач, А. И. Зинченко // *Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. біял. навук.* – 2013. – № 2. – С. 87–90.
60. Мишура, А. А. Создание штаммов-продуцентов химерных белков, содержащих в своей структуре хитинсвязывающий домен / А. А. Мишура, А. Н., Рымко, А. И. Зинченко // *Сахаровские чтения 2016 г.: экол. проблемы XXI века: материалы 15-й междунар. науч. конф., Минск, 19–20 мая 2016 г. / МГЭИ им. А.Д. Сахарова БГУ.* – С. 85.
61. Квач, С. В. Оптимизация условий экспрессии штамма-суперпродуцента аденозиндезаминазы *Escherichia coli* / С. В. Квач, Л. А. Ерошевская, А. И. Зинченко // *Динамика исследования – 2008: материалы за IV Междунар. науч.-практ. конф., София, 16–31 июля 2008 г.* – Т. 22. – С. 26–29.
62. Ерошевская, Л. А. Получение и использование генно-инженерной аденозиндезаминазы *Escherichia coli* / Л. А. Ерошевская, С. В. Квач, А. И. Зинченко // *Совр. пробл. физиол., экол. и биотехнол. микроорганизмов: материалы Всерос. симп. с междунар. участием. М., МГУ, 24–27 дек. 2009 г.* – С. 61.
63. Синтез пуриновых 3'- $\alpha$ -фторнуклеозидов с использованием пиридиннуклеозидфосфорилазы *Thermus thermophilus* и пуридиннуклеозидфосфорилазы *Escherichia coli* / А. И. Береснев [и др.] // *Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. біял. навук.* – 2013. – № 4. – С. 71–76.

## References

- Blay J. (2012) "Adenosine and tumor microenvironment", *Encyclopedia of Cancer*, 3rd ed., Springer, Heidelberg, DE, pp. 49-53.
- Ramakers, B. P., Wever, K. E., Cox, M., van den Broek, P. H., Mbuyi, F., Rongen, G., Masereeuw, R., van der Hoeven, J. G., Smits, P., Riksen, N. P. and Pickkers, P. (2012) "How systemic inflammation modulates adenosine metabolism and adenosine receptor expression in humans *in vivo*", *Critical Care Medicine*, vol. 40, no. 9, pp. 2609-2616.
- Spychala, J. (2000) "Tumor-promoting functions of adenosine", *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 87, no. 2–3, pp. 161-173.
- Volmer, J. B., Thompson, L. F. and Blackburn, M. R. (2006) "Ecto-5'-nucleotidase (CD73)-mediated adenosine production is tissue protective in a model of bleomycin-induced lung injury", *Journal of Immunology*, vol. 176, pp. 4449-4458.
- Grenz, A., Zhang, H., Weingart, J., von Wietersheim, S., Eckle, T., Schnermann, J., Kohle, C., Kloor, D., Gleiter, C. H., Vallon, V., Eltzhig, H. K. and Osswald, H. (2007) "Lack of effect of extracellular adenosine generation and signaling on renal erythropoietin secretion during hypoxia", *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, vol. 293, pp. 1501-1511.
- Baldwin, S. A., Beal, P. R., Yao, S. Y., King, A. E., Cass, C. E. and Young, J. D. (2004) "The equilibrative nucleoside transporter family, SLC29", *Pflugers Arch*, vol. 447, no. 5, pp. P. 735-743.
- Busse, M. and Vaupel, P. (1996) "Accumulation of purine catabolites in solid tumors exposed to therapeutic hyperthermia", *Experientia*, vol. 52, no. 5, pp. 469-473.
- Hasko, G. and Cronstein, B. N. (2004) "Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity", *Trends in Immunology*, vol. 25, no. 1, pp. 33-39.
- Ohta, A., Gorelik, E., Prasad, S. J., Ronchese, F., Lukashev, D., Wong, M., Huang, X., Caldwell, S., Liu, K., Smith, P. Chen, J. F., Jackson, E. K., Apasov, S., Abrams, S. and Sitkovsky, M. (2006) "A2A adenosine receptor protects tumors from antitumor T cells", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 103, pp. 13132-13137.
- Vaupel, P. and Mayer, A. (2016) "Hypoxia-driven adenosine accumulation: a crucial microenvironmental factor promoting tumor progression", *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 876, pp. 177-183.
- Kobayashi, S., Zimmermann, H. and Millhorn, D. E. (2000) "Chronic hypoxia enhances adenosine release in rat PC12 cells by altering adenosine metabolism and membrane transport", *Journal of Neurochemistry*, vol. 74, pp. 621-632.
- Synnestvedt, K., Furuta, G. T., Comerford, K. M., Louis, N., Karhausen, J., Eltzhig, H. K., Hansen, K. R., Thompson, L. F. and Colgan, S. P. (2002) "Ecto-5'-nucleotidase (CD73) regulation by hypoxia-inducible factor-1 mediates permeability changes in intestinal epithelia", *Journal of Clinical Investigation*, vol. 110, pp. 993-1002.
- Decking, U. K., Schlieper, G., Kroll, K. and Schrader, J. (1997) "Hypoxia-induced inhibition of adenosine kinase potentiates cardiac adenosine release", *Circulation Research*, vol. 81, pp. 154-164.
- Fredholm, B. B., Izman, A. P., Jacobson, K. A., Klotz, K. N. and Linden, J. (2001) "International union of pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors", *Pharmacological Reviews*, vol. 53, pp. 527-552.
- Linden, J. (2001) "Molecular approach to adenosine receptors: receptor-mediated mechanisms of tissue protection", *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, vol. 41, pp. 775-787.
- Nowak, M., Lynch, L., Yue, S., Ohta, A., Sitkovsky, M., Balk, S. P. and Exley, M. A. (2010) "The A2aR adenosine receptor controls cytokine production in iNKT cells", *European Journal of Immunology*, vol. 40, no. 3, pp. 682-687.
- Vaupel, P. and Multhoff, G. (2016) "Adenosine can thwart antitumor immune responses elicited by radiotherapy. Therapeutic strategies alleviating protumor ADO activities", *Strahlentherapie und Onkologie*, vol. 192, no. 5, pp. 279-287.
- Ohta, A. (2016) "A metabolic immune checkpoint: adenosine in tumor microenvironment", *Frontiers in Immunology*, Available at: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2016.00109>.
- Hasko, G. and Pacher, P. (2012) "Regulation of macrophage function by adenosine", *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 32, pp. 865-869.

20. Morello, S., Pinto, A., Blandizzi, C. and Antonioli, L. (2016) "Myeloid cells in the tumor microenvironment: role of adenosine", *Oncoimmunology*, Available at: <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2015.1108515>.
21. Itoh, K., Tilden, A. B. and Balch, C. M. (1986) "Interleukin 2 activation of cytotoxic T-lymphocytes infiltrating into human metastatic melanomas", *Cancer research*, vol. 46, pp. 3011-3017.
22. Antonioli, L., Blandizzi, C., Pacher, P. and Hasko, G. (2013) "Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine", *Nature Reviews Cancer*, vol. 13, no. 12, pp. 842-857.
23. Thammarongsa, V., Kern, J. W., Missiakas, D. M. and Schneewind, O. (2009) "Staphylococcus aureus synthesizes adenosine to escape host immune responses", *Journal of Experimental Medicine*, vol. 206, pp. 2417-2427.
24. Crane, J. K., Olson, R. A., Jones, H. M. and Duffey, M. E. (2002) "Release of ATP during host cell killing by enteropathogenic *E. coli* and its role as a secretory mediator", *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 283, pp. G74-G86.
25. Tasca, T., Bonan, C. D., Carli, G. A., Battastini, A. M. and Sarkis, J. J. (2003) "Characterization of an ecto-5'-nucleotidase (EC 3.1.3.5) activity in intact cells of *Trichomonas vaginalis*", *Experimental Parasitology*, vol. 105, pp. 167-173.
26. Young, A., Mittal, D., Stagg, J. and Smyth, M. J. (2014) "Targeting cancer-derived adenosine: new therapeutic approaches", *Cancer Discovery*, vol. 4, no. 8, pp. 879-888.
27. Sitkovsky, M. V., Hatfield, S., Abbott, R., Belikoff, B., Lukashev, D. and Ohta, A. (2014) "Hostile, hypoxia-A2-adenosinergic tumor biology as the next barrier to overcome for tumor immunologists", *Cancer Immunology Research*, vol. 2, no. 7, pp. 598-605.
28. Ohta, A. and Sitkovsky, M. (2014) "Extracellular adenosine-mediated modulation of regulatory T cells", *Frontiers in Immunology*, Available at: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00304>.
29. Antonioli, L., Hasko, G., Fornai, M., Colucci, R. and Blandizzi, C. (2014) "Adenosine pathway and cancer: where to go from here?", *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, vol. 18, no. 9, pp. 973-977.
30. Hausler, S. F., Del Barrio, I. M., Diessner, J., Stein, R. G., Strohschein, J., Honig, A., Dietl, J. and Wischhusen, J. (2014) "Anti-CD39 and anti-CD73 antibodies A1 and 7G2 improve targeted therapy in ovarian cancer by blocking adenosine-dependent immune evasion", *American Journal of Translational Research*, vol. 6, no. 2, pp. 129-139.
31. Merighi, S., Mirandola, P., Varani, K., Gessi, S., Leung, E., Baraldi, P. G., Tabrizi, M. A. and Borea, P. A. (2003) "A glance at adenosine receptors: novel target for antitumor therapy", *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 100, no. 1, pp. 31-48.
32. Sitkovsky, M., Lukashev, D., Deaglio, S., Dwyer, K., Robson, S. C. and Ohta, A. (2008) "Adenosine A2A receptor antagonists: blockade of adenosinergic effects and T regulatory cells", *British Journal of Pharmacology*, vol. 153, suppl. 1, pp. S457-S464.
33. Hatfield, S. M., Kjaergaard, J., Lukashev, D., Schreiber, T. H., Belikoff, B., Abbott, R., Sethumadhavan, S., Philbrook, P., Ko, K., Cannici, R., Thayer, M., Rodig, S., Kutok, J. L., Jackson, E. K., Karger, B., Podack, E. R., Ohta, A. and Sitkovsky, M. V. (2015) "Immunological mechanisms of the antitumor effects of supplemental oxygenation", *Science Translational Medicine*, vol. 7, no. 277, Available at: <http://stm.sciencemag.org/content/7/277/277ra30>.
34. Hatfield, S. M. and Sitkovsky, M. (2016) "A2A adenosine receptor antagonists to weaken the hypoxia-HIF-1 $\alpha$  driven immunosuppression and improve immunotherapies of cancer", *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 29, no. 1, pp. 90-96.
35. Hatfield, S. M. and Sitkovsky, M. (2015) "Oxygenation to improve cancer vaccines, adoptive cell transfer and blockade of immunological negative regulators", *Oncoimmunology*, vol. 4, no. 12, Available at: <https://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/25658394/4635883.pdf?sequence=1>.
36. Sheth, S., Brito, R., Mukherjee, D., Rybak, L. P. and Ramkumar, V. (2014) "Adenosine receptors: expression, function and regulation", *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 15, no. 2, pp. 2024-2052.
37. Cekic, C. and Linden, J. (2014) "Adenosine A2A receptors intrinsically regulate CD8+ T cells in the tumor microenvironment", *Cancer Research*, vol. 74, pp. 7239-7249.
38. Allard, B., Pommey, S., Smyth, M. J. and Stagg, J. (2013) "Targeting CD73 enhances the anti-tumor activity of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 mAbs", *Clinical Cancer Research*, vol. 19, pp. 5626-5635.
39. Beavis, P. A., Milenkovski, N., Henderson, M. A., John, L. B., Allard, B., Loi, S., Kershaw, M. H., Stagg, J. and Darcy, P. K. (2015) "Adenosine receptor 2A blockade increases the efficacy of anti-PD-1 through enhanced antitumor T-cell responses", *Cancer Immunology Research*, vol. 3, pp. 506-517.
40. Allard, B., Beavis, P. A., Darcy, P. K. and Stagg, J. (2016) "Immunosuppressive activities of adenosine in cancer", *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 29, pp. 7-16.
41. Hellstrom, I., Hellstrom, K. E., Pierce, G. E. and Yang, J. P. (1968) "Cellular and humoral immunity to different types of human neoplasms", *Nature*, vol. 220, pp. 1352-1354.
42. Lukashev, D., Sitkovsky, M. and Ohta, A. (2007) "From "Hellstrom Paradox" to anti-adenosinergic cancer immunotherapy", *Purinergic Signalling*, vol. 3, pp. 129-134.
43. Malhotra, V. and Perry, M. C. (2003) "Classical chemotherapy: mechanisms, toxicities and the therapeutic window", *Cancer Biology & Therapy*, vol. 2, suppl. 1, pp. S2-S4.
44. Corrie, P. G. (2011) "Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects", *Medicine*, vol. 39, pp. 717-722.
45. Vinay, D. S., Ryan, E. P., Pawelec, G., Talib, W. H., Stagg, J., Elkord, E., Lichter, T., Decker, W. K., Whelan, R. L. and Kumara, H. M. (2015) "Immune evasion in cancer: mechanistic basis and therapeutic strategies", *Seminars in Cancer Biology*, vol. 35, pp. 185-198.
46. Utsugi, T., Schroit, A. J., Connor, J., Bucana, C. D. and Fidler, I. J. (1991) "Elevated expression of phosphatidylserine in the outer membrane leaflet of human tumor cells and recognition by activated human blood monocytes", *Cancer Research*, 1991, vol. 51, pp. 3062-3066.
47. Ran, S., Downes, A. and Thorpe, P. E. (2002) "Increased exposure of anionic phospholipids on the surface of tumor blood vessels", *Cancer Research*, vol. 62, no. 21, pp. 6132-6140.

48. Birge, R. B., Boeltz, S., Kumar, S., Carlson, J., Wanderley, J., Calianese, D., Barcinski, M., Brekken, R. A., Huang, X., Hutchins, J. T. and Freimark, B. (2016) "Phosphatidylserine is a global immunosuppressive signal in efferocytosis, infectious disease, and cancer", *Cell Death Differ*, vol. 23, no. 6, pp. 962-978.
49. Zwaal, R. F. and Schroit, A. J. (1997) "Pathophysiological implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells", *Blood*, vol. 89, pp. 1121-1132.
50. Bevers, E. M., Comfurius, P., Dekkers, D. W., Harmsma, M. and Zwaal, R. F. (1998) "Regulatory mechanisms of transmembrane phospholipid distributions and pathophysiological implications of transbilayer lipid scrambling", *Lupus*, vol. 7, suppl. 2, pp. 126-131.
51. Vallabhapurapu, S. D., Blanco, V. M., Sulaiman, M. K., Vallabhapurapu, S. L., Chu, Z., Franco, R. S. and Qi, X. (2015) "Variation in human cancer cell external phosphatidylserine is regulated by flippase activity and intracellular calcium", *Oncotarget*, vol. 6, no. 33, pp. 34375-34388.
52. Ganta, S., Devalapally, H., Shahiwal, A. and Amiji, M. (2008) "A review of stimuli-responsive nanocarriers for drug and gene delivery", *Journal of Controlled Release*, vol. 126, no. 3, pp. 187-204.
53. Zweytick, D., Riedl, S., Rinner, B., Asslaber, M., Schaidler, H., Walzer, S., Novak, A. and Lohner, K. (2011) "In search of new targets – the membrane lipid phosphatidylserine – the underestimated Achilles' Heel of cancer cells", *Annals of Oncology*, vol. 22, suppl. 3, p. 43.
54. Schick, P. K., Kurica, K. B. and Chacko, G. K. (1976) "Location of phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine in the human platelet plasma membrane", *Journal of Clinical Investigation*, vol. 57, pp. 1221-1226.
55. Andree, H. A., Reutelingsperger, C. P., Hauptmann, R., Hemker, H. C., Hermens, W. T. and Willems, G. M. (1990) "Binding of vascular anticoagulant alpha (VAC alpha) to planar phospholipid bilayers", *Journal of Biological Chemistry*, vol. 265, pp. 4923-4928.
56. Kraus, J. J., De Crescenzo, O. and Harrison, R. G. (2013) "Purine nucleoside phosphorylase targeted by Annexin V to breast cancer vasculature for enzyme prodrug therapy", *Public Library of Science ONE*, vol. 8, no. 10.
57. Burko, D. V., Eroshevskaya, L. A., Kvach, S. V., Shakhbazov, A. V., Kartel, N. A. and Zinchenko, A. I. (2010) "Application of recombinant enzymes for the synthesis of pharmaceutically valuable nucleosides and nucleotides", *Biotechnology in Medicine, Biocatalysis, Environment and Biogeotechnology*, Nova Science Publishers, New York, US, pp. 1-13.
58. Korovashkina, A. S., Rymko, A. N., Kvach, S. V. and Zinchenko, A. I. (2013) "Enzymatic synthesis of c-di-GMP using inclusion bodies of *Thermotoga maritima* full-length diguanylate cyclase", *Journal of Biotechnology*, vol. 164, no. 2, pp. 276-280.
59. Rymko, A. N., Kvach, S. V. and Zinchenko, A. I. (2013) "Creation of *Escherichia coli* strain producing deoxynucleoside kinase of *Drosophila melanogaster*", *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk* [Proceedings of the National academy of sciences of Belarus, biological series], no. 2, pp. 87-90.
60. Mishura, A. A., Rymko, A. N. and Zinchenko, A. I. (2016) "Construction of chimeric proteins producing strains containing in their structure chitin-binding domain", *Sakharovskie chteniya 2016 g.: ekologicheskie problemy XXI veka: materialy 15-i mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii, Minsk, 19–20 maya 2016 g., MGEI im. A. D. Sakharova BGU [Proc. 15<sup>th</sup> Int. Conf. "Sakharov readings 2016: environmental problems of the 21<sup>st</sup> century"]*, Minsk, 19–20 May 2016, Minsk, BY, p. 85.
61. Kvach, S. V., Eroshevskaya, L. A. and Zinchenko, A. I. (2008) "Optimization of expression conditions of the strain-superproducer of *Escherichia coli* adenosine deaminase", *Dinamika izsledovaniya–2008: materialy za IV Mezhdunar. nauch.-prakt. konf., Sofiya, 16–31 yuli 2008 g. [Proceed. 4<sup>th</sup> Int. Scientific and Practical Conf. "Dynamics of a Research-2008"]*, Sofia, July 16–31 2008, Sofia, BG, vol. 22, pp. 26–29.
62. Eroshevskaya, L. A., Kvach, S. V. and Zinchenko, A. I. (2009) "Construction and use of genetically engineered *Escherichia coli* adenosine deaminase", *Sovremennye problemy fiziologii, ekologii i biotekhnologii mikroorganizmov: materialy Vserossiiskogo simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem, Moskva, MGU, 24–27 dek. 2009 g.* [Proceedings All-Russian Symposium with the International Participation "Modern problems of physiology, ecology and biotechnology of microorganisms"], Moscow, December 24–27 2009, Moscow, RU, p. 61.
63. Beresnev, A. I., Kvach, S. V., Sivets, G. G. and Zinchenko, A. I. (2013) "Synthesis of purine 3'- $\alpha$ -fluornucleosides with application of *Thermus thermophilus* pyrimidine nucleoside phosphorylase and *Escherichia coli* purine nucleoside phosphorylase", *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, biological series], no. 4, pp. 71-76.

### Информация об авторе

Зинченко Анатолий Иванович – д-р биол. наук, проф., зав. лабораторией Института микробиологии НАН Беларуси (ул. акад. Купревича, 2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: zinch@mbio.bas-net.by

### Для цитирования

Зинченко, А. И. Аденозин как потенциальная мишень для биотерапии рака / А. И. Зинченко // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. биол. наук. – 2016. – № 4. – С. 118–128.

### Information about the author

Zinchenko Anatoli Ivanovich – D. Sc. (Biol.), Professor, Head of Laboratory. Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus (Kuprevich str., 2, 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: zinch@mbio.bas-net.by

### For citation

Zinchenko A. I. Adenosine as a potential target for cancer biotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, biological series*, 2016, no. 4, pp. 118–128.