



МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКА

Ю. А. Геворкян, А. В. Дашков[✉], Н. В. Солдаткина, В. Е. Колесников, Н. Н. Тимошкина, Д. С. Кутилин, О. К. Бондаренко

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ dashkovandrei1968@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Рак желудка является одним из широко распространенных онкологических заболеваний и вносит существенный вклад в показатель глобальной смертности от злокачественных новообразований. Позднее появление клинических симптомов является основной причиной того, что заболевание часто диагностируется на запущенной стадии, а это ограничивает доступные терапевтические подходы. Несмотря на то, что были проведены обширные исследования для выявления механизмов и маркеров развития и прогрессирования заболевания, их результаты в настоящее время полностью не вошли в клиническую практику. Как следствие этого, достигнуто лишь незначительное улучшение долгосрочной выживаемости, и прогноз у пациентов остается неблагоприятным. Понимание молекулярно-генетических особенностей злокачественных опухолей желудка может дать представление об их патогенезе, помочь в идентификации новых биомаркеров для прогнозирования и диагностики, а также выявить новые терапевтические мишени. В последние десятилетия достижения в области технологий высокопроизводительного секвенирования улучшили понимание молекулярно-генетических аспектов рака желудка. В этом обзоре рассмотрены изменения на молекулярном уровне, включающие информацию о генах-супрессорах опухолей, онкогенах, регуляторах клеточного цикла и апоптоза, молекулах клеточной адгезии, потери гетерозиготности, микросателлитной нестабильности и эпигенетических абберациях (изменение уровня метилирования и модификации гистонов). Обзор также посвящен молекулярным аспектам патогенеза – изменениям в сигнальных путях, вовлеченных в развитие рака желудка; рассматривается классификация спорадического и наследственного рака желудка на молекулярно-генетическом уровне. Представленная в данном обзоре характеристика и классификация РЖ на генетическом и эпигенетическом уровне подтверждает, что это заболевание является гетерогенным. Эти данные можно использовать как для разработки, так и для тестирования потенциальных маркеров и новых таргетных терапевтических подходов.

Ключевые слова:

рак желудка, наследственность, спорадические формы, гены-супрессоры опухолей, онкогены, эпигенетика, микросателлитная нестабильность

Для корреспонденции:

Дашков Андрей Владимирович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: dashkovandrei1968@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3867-4532>

SPIN: 4364-9459, AuthorID: 308799

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Геворкян Ю. А., Дашков А. В., Солдаткина Н. В., Колесников В. Е., Тимошкина Н. Н., Кутилин Д. С., Бондаренко О. К. Молекулярные особенности злокачественных опухолей желудка. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(1): 65-78.

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-7>, <https://elibrary.ru/izbfnt>

Статья поступила в редакцию 06.09.2022; одобрена после рецензирования 31.01.2023; принята к публикации 06.03.2023.

© Геворкян Ю. А., Дашков А. В., Солдаткина Н. В., Колесников В. Е., Тимошкина Н. Н., Кутилин Д. С., Бондаренко О. К., 2023

MOLECULAR FEATURES OF MALIGNANT GASTRIC TUMORS

Yu. A. Gevorkyan, A. V. Dashkov[✉], N. V. Soldatkina, V. E. Kolesnikov, N. N. Timoshkina, D. S. Krutilin, O. K. Bondarenko

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ dashkovandrei1968@mail.ru

ABSTRACT

Gastric cancer is one of the most widespread cancers and makes a significant contribution to the global mortality rate from malignant neoplasms. The late onset of clinical symptoms is the main reason why the disease is often diagnosed at an advanced stage, and this limits the available therapeutic approaches. Despite the fact, that extensive studies have been carried out to identify the mechanisms and markers of the development and progression of the disease, their results are currently not fully included in clinical practice. As a consequence, only marginal improvement in long-term survival has been achieved and patient prognosis remains poor. Understanding the molecular genetic features of gastric malignant tumors can provide insight into their pathogenesis, help identify new biomarkers for prognosis and diagnosis, and identify new therapeutic targets. In recent decades, advances in high throughput sequencing technologies have improved understanding of the molecular genetic aspects of gastric cancer. This review considers molecular level changes, including information on tumor suppressor genes, oncogenes, cell cycle and apoptosis regulators, cell adhesion molecules, loss of heterozygosity, micro-satellite instability and epigenetic aberrations (change in methylation level and modification of histones). The review is also devoted to the molecular aspects of pathogenesis – changes in the signaling pathways involved in the gastric cancer development; the classification of sporadic and hereditary gastric cancer at the molecular genetic level is considered. The characteristics and classification of GC presented in this review at the genetic and epigenetic levels confirms that this disease is heterogeneous. These data can be used both to develop and test potential markers and new targeted therapeutic approaches.

Keywords:

gastric cancer, heredity, sporadic forms, tumor suppressor genes, oncogenes, epigenetics, microsatellite instability

For correspondence:

Andrey V. Dashkov – Cand. Sci. (Med.), senior researcher at the department of abdominal oncology No. 2, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: dashkovandrei1968@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3867-4532>

SPIN: 4364-9459, AuthorID: 308799

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Gevorkyan Yu. A., Dashkov A. V., Soldatkina N. V., Kolesnikov V. E., Timoshkina N. N., Kutilin D. S., Bondarenko O. K. Molecular features of malignant gastric tumors. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(1): 65-78. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-7>, <https://elibrary.ru/izbfnt>

The article was submitted 06.09.2022; approved after reviewing 31.01.2023; accepted for publication 06.03.2023.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире рак желудка (РЖ) остается одной из ведущих причин смерти от онкологии. Позднее появление клинических симптомов является основной причиной того, что заболевание часто диагностируется на запущенной стадии, а это ограничивает доступные терапевтические подходы [1]. Несмотря на то, что были проведены обширные исследования для выявления сигнальных путей и генов, участвующих в развитии и прогрессировании заболевания, их результаты полностью не вошли в клиническую практику в настоящее время. Как следствие этого, достигнуто лишь незначительное улучшение долгосрочной выживаемости и прогноз у пациентов с РЖ остается неблагоприятным. Аденокарцинома является основным гистологическим типом РЖ, на долю которого приходится 90–95 % всех злокачественных новообразований желудка. Заболеваемость тесно связана с факторами окружающей среды, отражающими особенности географического распространения данного заболевания [2].

РЖ является результатом сложного взаимодействия факторов окружающей среды и множества генов. Очевидные факторы риска РЖ – инфекция *Helicobacter pylori* и вирусом Эпштейна-Барр (EBV), курение, потребление продуктов с высоким содержанием соли или N-нитрозосоединений, семейный анамнез и молекулярные факторы [2; 3]. К последним относят множественные генетические и эпигенетические изменения онкогенов, генов-супрессоров опухолей (TSG), регуляторов клеточного цикла и генов репарации ДНК [4].

Таким образом, систематический взгляд на молекулярные основы РЖ необходим для разработки новых стратегий профилактики и лечения этого заболевания. Поэтому целью данного обзора стал анализ и систематизация информации об известных в настоящее время эпигенетических и генетических изменениях при РЖ различных подтипов.

1. Классификация рака желудка на основе исследований молекулярного профиля.

По классификации Лоренса аденокарциному желудка делят на кишечную, диффузную, смешанную и недетерминированную [5]. Они различаются не только по морфологии, но и по эпидемиологии, характеру прогрессирования, генетике и клинической картине. Гистопатологически кишечный тип характеризуется злокачественными эпителиальными

клетками, которые проявляют когезивность и железистую дифференцировку, инфильтрирующую окружающие ткани [6]. Напротив, диффузный подтип характеризуется опухолевыми клетками, которые демонстрируют плохую дифференцировку и отсутствие сцепления. Считается, что кишечный тип РЖ ассоциирован, главным образом, с воздействием экологических (экзогенных) факторов, тогда как диффузный тип обусловлен генетическими наследственными и ненаследственными (эндогенными) факторами. Этих гистологических классификаций недостаточно, чтобы отразить молекулярные характеристики РЖ или разработать персонализированные стратегии лечения. Было предложено несколько систем молекулярной классификации, и были идентифицированы отдельные молекулярные подтипы [7–9].

На сегодняшний день в атласе генома рака (TCGA) охарактеризовано 295 случаев аденокарциномы желудка с использованием технологий высокопроизводительного секвенирования, включая анализы числа копий генов, метилирования ДНК, секвенирование матричной РНК и микроРНК, анализ протеома и микросателлитной нестабильности (MSI), а также данные полногеномного секвенирования [7]. На основании этого в 2014 г. были описаны четыре подтипа РЖ (Таблица 1):

- (1) EBV-положительный (8,8 %),
- (2) микросателлитно нестабильный (MSI, 21,7 %),
- (3) геномно стабильный (19,7 %),
- (4) хромосомно нестабильный (CIN, 49,8 %) [7].

Эти подтипы РЖ показали различные эпигенетические изменения и мутации в разных генах. Так EBV+ опухоли имели мутации в *PIK3CA* и *ARID1A*, гиперметилирование ДНК и значительную амплификацию *JAK2*, *PD-L1* и *PD-L2*. Большинство EBV-положительных опухолей возникало у пациентов мужского пола в дне или теле желудка. Все EBV-положительные РЖ демонстрировали гиперметилирование промотора *CDKN2A* и отсутствие гиперметилирования промотора *MLH1*, характерного для фенотипа РЖ, связанного с MSI (CIMP) [7; 10].

Опухоли подтипа MSI-H, как правило, возникают у пациентов женского пола, диагностируются на поздних стадиях и характеризуются повышенной частотой мутаций, включая мутации генов, кодирующих целевые онкогенные сигнальные белки [11].

В геномно-стабильном подтипе (GS) отсутствовали многочисленные молекулярные изменения, и он хорошо коррелировал с диффузным гистоло-

гическим вариантом Лорена, но содержал мутации в *CDH1* и *RHOA* или слияние *CLDN18-ARHGAP*. Известно, что активная форма *RHOA*, связанная с GTP, активирует STAT-3 для стимуляции онкогенеза. Согласно классификации Laugen, РЖ подразделяется на кишечный и диффузный типы, которые имеют разные клинико-патологические и прогностические особенности. Они отличаются не только морфологией, но и эпидемиологией, характером прогрессирования, генетикой и клинической картиной. Недавно было замечено, что расположение опухоли также имеет значение, поскольку, существует разница между проксимальными и дистальными недиффузными РЖ по уровню экспрессии различных наборов генов [12; 13]. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении РЖ, показатель выживаемости все еще остается низким, только около 20 %

пациентов с РЖ могут достичь 5-летней выживаемости. При этом хирургическое лечение является единственным терапевтическим методом, который обеспечивает наибольшую вероятность излечения.

Наконец, опухоли подтипа CIN часто встречались в желудочно-пищеводном соединении/кардии, хорошо коррелировали с кишечным гистологическим вариантом Лорена, демонстрировали выраженную анеуплоидию и содержали фокальные амплификации рецепторных тирозинкиназ, в дополнение к мутациям *TP53* и активации *RTK-RAS* [7].

В 2015 г. Азиатская группа по исследованию рака (ACRG) предложила новую систему классификации, связанную с различными геномными изменениями, прогрессированием заболевания и прогнозом [10]. На основе полногеномного секвенирования, профилирования экспрессии генов и числа их копий,

Таблица 1. Молекулярная классификация аденокарциномы желудка на основе атласа генома рака с характерными особенностями каждого подтипа

Классификация атласа генома рака	Определяющие характеристики
VЭБ+	Мутации в <i>PIK3CA</i> , <i>ARID1A</i> , <i>TP53</i>
	Подавление <i>CDKN2A</i>
	Сверхэкспрессия <i>PD-L1/L2</i>
	Гиперметилирование CpG-островков
	Преобладание у мужчин
MSI	Усиленная передача сигналов иммунными клетками
	Мутации <i>TP53</i> , <i>KRAS</i> , <i>PIK3A</i> , <i>ARID1A</i>
	Гиперметилирование CpG-островков
	Подавление <i>MLH1</i>
GS	Диагностируется в более старшем возрасте
	Преобладание у женщин
	Мутации в <i>CDH1</i> , <i>RHOA</i>
	Повышенная экспрессия генов клеточной адгезии
CIN	Слияние <i>CLDN18-ARHGAP</i>
	Диагностируется в более раннем возрасте
	Диффузная гистология
CIN	Активация <i>RTK-RAS</i>
	Анеуплоидия
	Мутации в <i>TP53</i>
	Чаще в желудочно-пищеводном переходе и кардии
	Кишечная гистология

а также таргетного секвенирования генов были идентифицированы четыре молекулярных подтипа:

- (1) микросателлитно нестабильный (MSI),
- (2) с признаками эпителиально-мезенхимального перехода (MSS/EMT),
- (3) микросателлитно стабильный с мутацией *TP53* (MSS/ TP53+),
- (4) микросателлитно стабильный с *TP53* дикого типа (MSS/ TP53) [10].

Опухоли MSI гипермутированы, кишечного типа, обычно антральные, и диагностируются на клинической стадии I/II. Опухоли MSI имели лучший прогноз; частота их рецидивов после хирургического удаления первичного РЖ была самой низкой среди всех четырех подтипов (22 %). Опухоли MSS/ TP53+ были связаны с инфекцией EBV и имели также хороший прогноз. Опухоли MSS/EMT возникали в более молодом возрасте, в основном диагностировались на клинической стадии III/IV и имели диффузный гистологический тип по Лорену. Подтип MSS/EMT имел наихудший прогноз и самую высокую частоту рецидивов (63 %), при этом рецидивы локализовались в основном в брюшной полости [10]. В одном из исследований образцы РЖ были разделены на два кластера по частоте мутаций в генах: с обычной частотой (кластер 1) и с высокой частотой мутаций (кластер 2). Кластер 1 был далее разделен на две

подгруппы, C1 и C2. Первая подгруппа (C1) имела мутации в генах *TP53*, *XIRP2* и *APC* и была связана со значительно лучшим исходом, чем C2. А C2 была связана с мутациями в генах *ARID1A*, *CDH1*, *PIK3CA*, *ERBB2* и *RHOA* (табл. 2) [10].

2. Молекулярный профиль спорадических злокачественных опухолей желудка.

Молекулярная характеристика РЖ продолжает развиваться. Предложено множество молекулярных классификаций и идентифицированы различные молекулярные подтипы [9]. Важную роль в этом сыграло изучение показателя копийности генов.

Известно, что гены различных рецепторных тирозинкиназ (PTK), такие как рецептор эпидермального фактора роста человека (*EGF*), *EGFR1*, мезенхимальный эпителиальный переходный фактор (*MET*) и GF2 рецептор фибробластов (*FGFR2*) амплифицируются при РЖ [10; 11; 14; 15]. Согласно GI-screen (общенациональному проекту скрининга генома рака), часто выявляемыми являются изменения в копийности генов: *ERBB2* (11,3 %), *CCNE1* (11,1 %), *KRAS* (3,7 %), *FGFR2* (3,3 %), *ZNF217* (3,3 %), *MYC* (2,7 %), *CCND1* (2,3 %) и *CDK6* (2,1 %) [16].

Изменение копийности генов (Copy Number Variation (CNV)) – вид генетического полиморфизма, результатом которого может явиться снижение или

Таблица 2. Молекулярная классификация аденокарциномы желудка на основе азиатской исследовательской группы рака с характерными особенностями каждого подтипа

Классификация азиатской исследовательской группы по раку	Определяющие характеристики
MSI	Первичная гистология кишечного типа
	Преимущественно в антральном отделе
	Большое количество мутаций в генах
	Высокая частота рецидивов и метастазов, ограниченных печенью
	Лучшая общая выживаемость, самая ранняя стадия при постановке диагноза
MSS /EMT	Худшая общая выживаемость, более высокая стадия при постановке диагноза
	Младший возраст
	Первично диффузная гистология
	Самая высокая частота рецидивов, перитонеальное распространение
MSS / TP53 +	Самая низкая мутационная нагрузка
	Вторая лучшая общая выживаемость
	Самый высокий процент опухолей EBV1
MSS / TP53 -	Более высокая частота рецидивов и метастазов, ограниченных печенью

повышение числа копий определенного гена (что часто наблюдается при различных онкопатологиях), и, следовательно, пониженная или повышенная экспрессия продукта гена-белка или не кодирующей РНК [17].

Исследованию изменения копийности генов при раке желудка посвящено множество работ отечественных авторов. В 2014–2015 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России были получены данные, свидетельствующие о важной роли изменения копийности генов *BAX*, *CASP3*, *CASP8*, *OCT4*, *C-MYC*, *SOX2*, *BCL2*, *NANOG*, *CASP9*, *NFKB1*, *HV2*, *ACTB*, *MKI67*, *IL-10*, *GSTP1* и *P53* в малигнизации тканей желудка. Было обнаружено, что изменение копийности этих генов специфично для рака определенного гистологического типа, а также зависит от стадии дифференцировки опухолевых клеток и метастазирования [18–23]. Полученные данные легли в основу «Способа дифференциальной диагностики рака желудка различных гистологических типов» (Патент на изобретение № 2613139. Дата гос. регистрации 15.03.2017 г.), «Способа прогнозирования развития метастазов у больных раком желудка» (Патент № 2016122160 от 03.06.2016 г.), «Способа прогнозирования развития метастазов в регионарные лимфоузлы у пациентов с аденокарциномой желудка» (Патент № (19) RU(11)2661600(13) С1 от 17.07.2018 г.) и «Тест-системы для прогнозирования развития метастазов у больных раком желудка» на основании определения числа копий *HV2* мтДНК (Патент № 2683571 от 29.03.2019 г.).

В настоящее время понимание молекулярных аспектов РЖ улучшается благодаря исследованию с применением секвенирования следующего поколения (NGS), которые обеспечивают высокопроизводительный метод для систематического выявления генетических изменений при РЖ. Выполнив NGS, Ли-Чанг и др. показали мутации нескольких генов-драйверов, в том числе: *TP53*, *PIK3CA*, *CTNNB1*, *CDH1*, *SMAD4* и *KRAS* [24]. Было обнаружено, что некоторые из генов-супрессоров опухолей (TSG), такие как *APC*, *CDH1*, *CDH4*, *THBS1* и *UCHL1*, инактивируются гиперметилированием [25]. Было показано, что 59 % РЖ имеют мутацию в генах ремоделирования хроматина, таких как *ARID1A*, *PBRM1* и *SETD2*. Обнаружены новые мутировавшие драйверные гены *MUC6*, *CTNN2A* и *GLI3* в результате полногеномного секвенирования [26; 27]. Также было обнаружено, что гены, участвующие в клеточной адгезии и организации хромосом, демонстрируют частые му-

тации у пациентов с аденокарциномой желудка, что подтверждает наличие 30 драйверных мутаций в первичных тканях и тканях лимфатических узлов. Первичные опухоли показывают больше мутаций, чем метастатические опухоли, но, что удивительно, исследователи не обнаружили каких-либо метастатических специфических мутаций. Выявлены несколько локусов на хромосоме 17q12, которые часто амплифицируются при РЖ: *PPP1R1B-STAR3-T-CAP-PNMT*, *PERLD1-ERBB2-MAC14832-GRB7* [28]. В дополнение к этому, для двух генов – *CDKN2A* и *CDKN2B*, расположенных на хромосоме 9p21, установлено снижение числа копий (CN = 0,8 ~ 1,32). Эти два гена кодируют белки, выполняющие очень важную функцию – они ингибируют циклинзависимые киназы *CDK4* и *CDK6*, и контролируют клеточную пролиферацию, предотвращая вступление в фазу S клеточного цикла, поэтому их инактивация может привести к неконтролируемому росту клеток [28].

2.1 Генетические изменения при раке желудка.

Мутации генов при РЖ подразделяют на три категории:

1) Сверхчастые драйверные, демонстрируют высокую частоту повторения (> 5–10 %) в нескольких опухолях.

2) Редкие драйверные, мутируют в диапазоне 1–10 %, но все еще вносят свой вклад в патогенез заболевания.

3) Мутации типа пассажир/свидетель, возникают как следствие основных мутационных процессов, но функционально не способствуют онкогенезу [29].

В настоящее время установлена важность мутаций в сигнальном пути *RTK/RAS/MAPK*, частых мутаций в гене *ERBB3* и генах лигандов *NRG1/ERBB4* при РЖ. С помощью NGS выявили важность изменений в генах *ARID1A* и *RHOA* при РЖ. *ARID1A*, как известно, кодирует компоненты комплекса ремоделирования хроматина и участвует в регуляции пролиферации клеток и клеточного цикла, мутирован в 10–15 % РЖ. Мутации *ARID1A* обычно являются инактивирующими. Последствия мутации как в *ARID1A*, так и в *RHOA* различны. Мутации *ARID1A* распределены по гену, тогда как мутации *RHOA* локализованы в горячей точке N-концевой области (Ty42, Arg5 и Gly17). Предполагается, что *ARID1A* модулирует нисходящую передачу Rho-сигналов.

Мутации в *RHOA* могут придавать устойчивость к апоптозу (форме запрограммированной гибели клеток, возникающей после отделения клеток от

твёрдого субстрата). С клинической точки зрения, обнаружение мутаций *RHOA* обеспечивает конкретный путь для разработки новых таргетных терапевтических подходов для диффузного типа РЖ, традиционно связанного с чрезвычайно плохим прогнозом [29].

Далее подробно рассмотрим изменения в генах супрессорах опухоли, онкогенах, генах, регулирующих клеточный цикл, апоптоз и клеточную адгезию при РЖ.

1) Гены-супрессоры опухоли (TSG). TSG (tumor suppressor genes) обычно выполняют защитную роль в предотвращении злокачественной трансформации клеток путем восстановления ДНК, ингибирования пролиферации клеток и инициирования запрограммированной гибели клеток (апоптоза). TSG участвуют в регуляции ряда клеточных функций, включая клеточную адгезию, межклеточное взаимодействие, передачу цитоплазматического сигнала и ядерную транскрипцию [30]. За последние десятилетия наблюдается быстрое увеличение числа членов TSG, которые были идентифицированы в связи с широким спектром наследственных и ненаследственных онкологических заболеваний человека. Лучшее понимание паттерна экспрессии TSG при РЖ может позволить идентифицировать специфические биомаркеры, которые можно использовать для ранней диагностики и разработки таргетного лечения. Сверхэкспрессия гена *P53* и снижение экспрессии генов *PTEN*, *CDH1* (E-кадгерина), *SMAD4*, *MGMT* и *CD82* в значительной степени связаны с плохим прогнозом при злокачественных опухолях желудка [30].

2) Онкогены. Онкогены – это гены, нормальная активность которых способствует пролиферации клеток. Онкогены можно разделить на пять классов: секретлируемые GF; рецепторы клеточной поверхности; компоненты внутриклеточных систем передачи сигнала; ДНК-связывающие ядерные белки; компоненты сети циклинов, CDK и ингибиторов киназ, которые регулируют ход клеточного цикла [31].

Онкогены обладают способностью превращать нормальные клетки в злокачественные. Эти гены делают пациентов более предрасположенными или восприимчивыми к раку, изменяя или нарушая несколько механизмов [31]:

(1) продукцию ядерных факторов транскрипции (TF), которые контролируют рост клеток (например, *MYC*);

(2) передачу сигналов внутри клеток (например, *RAS*);

(3) взаимодействия GFs и их рецепторов (например, *HER/NEU*).

Мутации превращают протоонкогены в онкогены с помощью нескольких процессов, таких как амплификация, транслокация и точечная мутация. Онкогены активируются многими способами: посредством амплификации, путем точечной мутации и образования химерных генных продуктов. Рассмотрим изменения в некоторых онкогенах.

Ген *RAS* – первый выявленный человеческий онкоген, который связан с развитием 20 % всех злокачественных новообразований человека. Этот ген кодирует белок, связывающий гуанин-нуклеотиды, и выполняет различные функции в передаче митогенного сигнала. А активность самого белка контролируется состояниями связывания GTP или GDP (активное – связанное с GTP и неактивное – связанное с GDP).

Ген *C-тус* это еще один онкоген, расположенный на хромосоме 8, кодирующий ядерный фосфопротеин, который действует как транскрипционный фактор, основной функцией которого является регулирование транскрипции генов-мишеней путем индукции и подавления экспрессии [32]. Он также участвует в модуляции пролиферации, дифференцировки и ангиогенеза, а также репарации ДНК и апоптоза [32]. Сверхэкспрессия *C-тус* обнаруживается более чем в 40 % опухолей желудка и связана с плохой выживаемостью пациентов. Было обнаружено, что при доброкачественных поражениях желудка, включая хронический атрофический гастрит, язву желудка и инфекцию *H. pylori*, также наблюдается высокая экспрессия гена *C-тус* [32].

Ген *PRR11* в 2013 г. был идентифицирован как новый важный регулятор прогрессирования и онкогенеза РЖ. Выключение *PRR11* в нескольких клеточных линиях желудка ингибировало скорость пролиферации, миграцию раковых клеток, образование колоний клеток и рост опухоли в экспериментах *in vivo* [33]. Результаты показали, что мРНК и белок *PRR11* активированы в тканях РЖ по сравнению с нормальной слизистой оболочкой желудка. Экспрессия гена *PRR11* связана с агрессивными фенотипами рака, включая опухоли с повышенной степенью инвазии, повышенной дифференцировкой опухоли и поздней стадией заболевания [33].

3) Регуляторы клеточного цикла. Циклины – это белки, которые контролируют прохождение ключевых контрольных точек в клеточном цикле путем связывания и активации специфических циклин-

зависимых киназ (CDK). Переход из фазы G1-S регулируется активностью циклина D, циклина E, циклина A и их каталитических партнеров, таких как CDK 2, 4 и 6. Переход G2/M регулируется циклин-ассоциированной киназой B-типа. Комплексы циклин-CDK стимулируют прогрессирование клеточного цикла, а CDKI (CDK-ингибиторы) вызывают остановку клеточного цикла путем подавления активности CDK [34]. Более того, нерегулируемая экспрессия этих молекул, связанных с клеточным циклом, приводит к неконтролируемой пролиферации и злокачественной трансформации клетки [34]. Контроль клеточного цикла регулируется циклинами D-типа, которые чаще всего мутируют в опухолевых клетках. Появляется все больше свидетельств того, что канцерогенез желудка связан с аномалиями экспрессии циклинов и других генов, связанных с клеточным циклом [34].

4) Гены-регуляторы апоптоза. Первоначально апоптоз описывали по его морфологическим характеристикам, включая сморщивание клеток, вздутие мембраны, конденсацию хроматина и фрагментацию ядра [35]. Осознание того, что апоптоз является управляемой генами программой, имело глубокие последствия для понимания биологии развития и гомеостаза тканей, оно подразумевает, что количество клеток может регулироваться факторами, влияющими на выживаемость клеток, а также теми, которые контролируют пролиферацию и дифференцировку. Более того, генетическая основа апоптоза подразумевает, что гибель клеток, как и любая другая программа метаболизма или развития, может быть нарушена мутацией. Фактически, теперь считается, что дефекты путей апоптоза способствуют ряду заболеваний человека, от нейродегенеративных расстройств до злокачественных новообразований [35]. Что запускает апоптоз при развитии опухоли? Различные факторы являются важными. Внеклеточные факторы включают истощение факторов роста, гипоксию, радиацию и потерю взаимодействия клеток с матриксом. Внутренний дисбаланс также может вызывать апоптоз, включая повреждение ДНК, нарушение работы теломер и неадекватные пролиферативные сигналы, вызванные онкогенными мутациями.

Клонирование и характеристика онкогена *Bcl-2* установили важность апоптоза в развитии опухоли. *Bcl-2* был впервые идентифицирован на хромосомной точке разрыва t(14; 18) в клеточной линии лей-

кемии человека [36]. На сегодняшний день в клетках млекопитающих идентифицировано по крайней мере 15 белков-членов семейства *Bcl-2*, включая белки, которые способствуют апоптозу, и те, которые предотвращают его [36]. В слизистой оболочке желудка больных РЖ по сравнению с субъектами с поверхностным гастритом отмечается снижение экспрессии белка GKN1 и его мРНК [37]. GKN1 поддерживает целостность слизистой оболочки желудка, защищает ее от действия желудочного сока и ферментов, а также от механических повреждений, бактерий или чужеродных антигенов [38]. Было показано, что GKN1 ингибирует рост опухолевых клеток и уменьшает количество клеточных колоний, останавливая клеточный цикл G2/M вместо индукции апоптоза [39].

5) Гены-регуляторы клеточной адгезии. Классические кадгерины представляют собой трансмембранные молекулы адгезии, содержащие пять кальций-зависимых доменов, которые обеспечивают гомотипические взаимодействия, и цитоплазматический контакт, который связывается с рядом эффекторов передачи физических и биохимических сигналов в клетку.

Названия кадгеринов первоначально были основаны на типе клеток, в которых впервые была описана их экспрессия, но теперь общепринятая номенклатура определяет классические кадгерины как *CDH1* (E-кадгерин), *CDH2* (N-кадгерин), *CDH3* (P-кадгерин), *CDH4* (R-кадгерин) и *CDH15* (M-кадгерин) [40]. Ключевая роль E-кадгерина во время нормальной функции эпителия – функция супрессора опухолей. Мутации, инактивирующие E-кадгерин при РЖ – делеции внутри рамки считывания, вызванные пропуском экзонов 7 или 9, или случайные мутации сдвига рамки считывания.

Экспрессия E-кадгерина, в основном, ограничена эпителиальными клетками, тогда как клетки нервного или мезенхимального происхождения обычно экспрессируют N-кадгерин. Эпителиальные клетки фенотипически отличаются от мезенхимальных клеток; с онкологической точки зрения последние более подвижны и мигрируют. «Переключение кадгеринов» (эпителиально-мезенхимальный переход, EMT) при раке определяется как отсутствие экспрессии E-кадгерина и экспрессия N-кадгерина [41], что индуцирует или увеличивает метастатическую способность клетки опухоли.

Во время EMT кадгерин типа I (эпителиальный кадгерин, E-кадгерин, кодируемый геном *CDH1* на

хромосоме 16q22.1 человека), который поддерживает ключевые внутриклеточные связывающие структуры, такие как десмосомы и клаудины, переключается на нейтральный кадгерин (N-кадгерин, кодируемый геном *CDH2*), который преимущественно экспрессируется среди мезенхимальных клеток [42]. Редукция E-кадгерина с иммуноглобулиноподобным доменом на клеточной поверхности (способным объединять соседние клетки) и внутриклеточной областью (связывает α - и β -катенин с актиновым цитоскелетом), играет решающую роль в ЕМТ, изменяя компоненты межклеточной адгезии и регулируя различные сигнальные пути [43].

При РЖ экспрессия E-кадгерина подавляется повышенной экспрессией аквапорина 3 (AQP3), тем самым активируется ЕМТ. Сигнальный путь PI3K/AKT/SNAI1 также участвует в индукции ЕМТ при РЖ [44]. Кавеолин-1 модулируется HSP90 и функционирует как важный регулятор ЕМТ при РЖ. Инсулиноподобный *IGF-I* индуцирует ЕМТ, повышая уровни *Zeb2*, который зависит от сигнального пути PI3K/Akt в клетках РЖ [45].

РЖ является одним из типичных злокачественных новообразований, связанных с окислительным стрессом [46]. Гипоксия также является значительным индуктором ЕМТ при раке желудка. В условиях гипоксии экспрессия E-кадгерина снижается, а экспрессия N-кадгерина, виментина, Snail, Sox2, Oct4 и *Vmi1* увеличивается, указывая на то, что гипоксическая микросреда индуцирует ЕМТ, сопровождающийся ремоделированием цитоскелета [47]. Недавние данные указывают на то, что ЕМТ является ключевым фактором прогрессирования РЖ и играет фундаментальную роль на ранних стадиях инвазии, метастазирования и рецидива РЖ [47].

2.1.1. Потеря гетерозиготности (LOH).

Это генетическое явление, часто наблюдаемое с генами-супрессорами опухолей при раке. Поскольку кариотип человека диплоидный, мутации одного аллеля гена-супрессора опухоли недостаточно, чтобы вызвать рак. У гетерозиготных особей аллель дикого типа обеспечивает функциональный фенотип. Однако когда происходит «второй удар», например, из-за неправильной сегрегации хромосом, этот индивидуум (или клетка) может потерять свою «гетерозиготность», что приводит к полному опухолевому фенотипу. Караман и др. [48] обнаружили значительную корреляцию между распространенностью 17p (*TP53*) LOH и предраковым по-

ражением желудка, что указывает на то, что потеря *TP53* может быть ранним событием канцерогенеза желудка [48].

Исследования последних лет показали, что, хотя мутации *PTEN* при РЖ встречаются редко, LOH этого гена встречается чаще. Бьюн и др. (2003) обнаружили снижение экспрессии *PTEN* и LOH до 47 % в 5 клеточных линиях РЖ и 36 % образцах тканей РЖ [49]. Уровень LOH был значительно выше на поздних стадиях, чем на ранних стадиях РЖ; также был значительно выше у низкодифференцированного, чем у высоко- и среднедифференцированного РЖ. Это говорит о том, что полная функциональная инактивация *PTEN* не обязательно вызывает канцерогенез желудка, достаточно потери одного аллеля [49].

Для злокачественных опухолей желудка характерны высокие частоты LOH в хромосомных областях 1p, 2q, 3p, 4p, 5q, 6p, 7p, 7q, 8p, 9p, 11q, 12q, 13q, 14q, 17p, 18q, 21q и 22q [50]. LOH на этих участках приводит к утрате фрагментов/целых генов (генов супрессоров опухолей, регуляторов клеточного цикла и репарации ДНК).

2.1.2. Микросателлитная нестабильность.

При наследственном (большинство случаев) и спорадическом РЖ выявлен и другой тип геномной нестабильности – MSI (микросателлитная нестабильность) [51]. У больных раком желудка с фенотипом MSI наблюдается высокая частота ошибок репликации ДНК, приводящих к инсерциям/делециям нуклеотидов в микросателлитных повторах в опухолевых тканях [51]. Эти ошибки обнаруживаются и исправляются комплексом белков MMR (репарации неспаренных оснований). Развитие фенотипа MSI при раке желудка связано, как правило, с инактивацией или утратой генов MMR (например, *MLH1* или *MSH2*), что приводит к дополнительным генетическим аномалиям (например, к инактивации генов-супрессоров опухолей и LOH) [51; 52].

Нарушение MMR может произойти:

- (1) в результате мутационной инактивации одного или двух генов MMR;
- (2) в результате эпигенетической инактивации генов MMR (CIMP) [51].

MSI-тип РЖ в основном связан с эпигенетическими нарушениями в генах MMR [52; 53], что приводит к множественным мутациям в других локусах, регулирующих рост клеток (*TGF- β .RII*, *IGFIIR*, *RIZ*, *TCF4* и *DP2*), апоптоз (*BAX*, *BCL10*, *FAS*, *CASPASE5* и *APAF1*)

и репарацию ДНК (*hMSH6*, *hMSH3*, *MED1*, *RAD50*, *BLM*, *ATR* и *MRE11*) [54]. Эти изменения дополнительно способствуют генетической нестабильности и усиливают развитие злокачественного фенотипа [54]. Геномы опухолевых клеток желудка с MSI характеризуются наличием множественных мутаций во многих локусах [55]. Высокая частота MSI при РЖ (MSI-H GC) с большей вероятностью возникает при антральной локализации, при кишечном типе, при экспансивном типе и при серопозитивности к *H. pylori* и коррелирует с более низкой распространенностью поражения лимфатических узлов метастазами [55]. MSI является многообещающим инструментом для выявления пациентов с генетической нестабильностью и пациентов с предраковыми поражениями [54; 52].

2.2. Эпигенетические нарушения.

К эпигенетическим нарушениям относят изменение транскрипционной активности генов, регуляция которой не связана с нарушением нативной последовательности ДНК [52; 56]. Метилирование ДНК и модификации гистонов обычно изучаются как эпигенетические события. В настоящее время термин эпигенетика расширен и теперь включает наследуемые и транзиторные/обратимые изменения экспрессии генов, которые не сопровождаются изменением последовательности ДНК. Всестороннее понимание различной биологической активности, такой как метилирование ДНК, структура хроматина, транскрипционная активность и модификация гистонов, способствовало развитию эпигенетики. Две основные эпигенетические модификации – метилирование ДНК и ремоделирование хроматина. Метилирование ДНК представляет собой химическое изменение в нуклеотидах, которое чаще всего происходит в цитозиновой части CpG динуклеотидов. Ремоделирование хроматина происходит посредством модификаций гистонов (преимущественно на N-концевых хвостах), которые в конечном итоге влияют на взаимодействие ДНК с модифицирующим хроматин белком. И метилирование ДНК, и модификации гистонов связаны с подавлением критических TSG и активацией онкогенов, участвующих в развитии рака [56].

2.2.1. Гиперметилирование.

Метилирование ДНК представляет собой обратимую химическую модификацию цитозина в CpG-островках промоторной последовательности, ката-

лизируемую семейством ДНК-метилтрансфераз. Метилирование ДНК не изменяет генетическую информацию, а изменяет «считывание» с ДНК и может приводить к инактивации гена [56]. В целом, метилирование CpG-островков приводит к молчанию генов. Метилированные CpG-островки также рекрутируют гистоновые деацетилазы (HDAC) и другие факторы, участвующие в подавлении транскрипции [56]. Инактивация TSG посредством гиперметилирования островков CpG в промоторных областях является важным событием в канцерогенезе [56]. Гиперметилирование промотора p16^{INK4a} обнаружено при карциноме желудка. Гиперметилирование *CDKN2A* может способствовать злокачественной трансформации предраковых поражений желудка. Гиперметилирование *DAPK* наблюдается при кишечном, диффузном и смешанном типе РЖ и коррелирует с наличием метастазов в лимфоузлы, поздней стадией и плохой выживаемостью [57]. При РЖ сообщается об эпигенетическом сайленсинге гена *XAF1* путем aberrантного метилирования промотора [57]. Каспаза-1, член семейства цистеиновых протеаз, проявляет потерю экспрессии в 19,3 % случаев карциномы желудка [57], при этом уровень экспрессии реверсируется при обработке клеточной линии 5-аза-2'-дезоксцитидином и/или трихостатином.

Гипометилирование определенных генов также способствует канцерогенезу желудка. Первоначально считалось, что глобальное гипометилирование генома является исключительным событием в развитии рака [57]. Потеря метилирования при раке в основном происходит из-за гипометилирования повторяющихся последовательностей ДНК. В процессе развития новообразования степень гипометилирования геномной ДНК увеличивается по мере перехода поражения от доброкачественного заболевания к метастатическому [57]. Деметилирование ДНК может способствовать митотической рекомбинации, что приводит к делециям, транслокациям и хромосомной нестабильности [56]. Деметилирование *MAGE*, синуклеина-γ (*SNCG*) и циклина D2 было описано при карциноме желудка [57].

Параллельно с глобальным гипометилированием гиперметилирование CpG островков также оказывает сайленсинговый эффект на микроРНК. МикроРНК представляют собой короткие, 18–22 нуклеотида, некодирующие РНК, которые регулируют многие клеточные функции, включая пролиферацию клеток, апоптоз и дифференцировку, путем подавле-

ния специфических генов-мишеней посредством репрессии трансляции или деградации мРНК [58].

2.2.2. Модификация гистонов.

В нормальной клетке точный баланс поддерживает нуклеосомную ДНК либо в активной/ацетилированной, либо в неактивной/деацетилированной форме. Этот адекватный баланс контролируется ацетилирующими ферментами (гистоновые ацетилтрансферазы) и деацетилирующими ферментами (HDAC). Модификация включает метилирование остатков аргинина и лизина гистонов. Это метилирование катализируется гистонметилтрансферазой, и этот процесс участвует в регуляции широкого спектра активности генов и структур хроматина. В общем, метилирование лизина в H3K9, H3K27 и H4K20 связано с подавлением транскрипции генов, тогда как метилирование в H3K4, H3K36 и H3K79 связано с активацией генов [59].

3. Особенности молекулярного профиля наследственного рака желудка.

В то время как подавляющее большинство случаев РЖ носит спорадический характер, семейная агрегация происходит примерно в 10 % случаев, и из них только 1–3 % явно представляют собой наследственную форму. Наследственный РЖ включает такие синдромы, как наследственный диффузный РЖ, аденокарцинома желудка и проксимальный полипоз желудка (GAPPS) и семейный кишечный РЖ (FIGC). РЖ также был идентифицирован как часть других наследственных раковых синдромов, таких как наследственный неполипозный колоректальный рак, синдром Ли-Фраумени, семейный аденоматозный полипоз и синдром Пейтца-Егерса [60].

Наследственный диффузный рак желудка (HDGC) является одной из наиболее генетически охарак-

теризованных форм наследственного РЖ. HDGC в основном связан с гетерозиготными мутациями *CDH1* (Е-кадгерин), включая сдвиг рамки считывания, нонсенс- и миссенс-мутации, а также крупные перестройки [60]. Патогенная мутация в *CDH1* увеличивает риск развития диффузного рака желудка в возрасте 80 лет до 70 % [60]. Гистопатология HDGC сравнима со спорадическим диффузным раком желудка, хотя наличие типичных предраковых поражений, *in situ* или педжетоидных перстневидных клеток, является специфичным для *CDH1*-ассоциированного HDGC.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РЖ представляет собой совокупность различных генетических и эпигенетических изменений, и его молекулярный ландшафт чрезвычайно сложен. Улучшение нашего понимания генетики РЖ значительно ускорилось за последние десятилетия, что позволило нам пересмотреть определение болезни на молекулярном уровне. Эти результаты могут привести к выявлению групп высокого риска, и, в конечном итоге, к улучшению результатов лечения. Классификации TCGA и ACRG открыли двери для полного понимания сложного молекулярного ландшафта РЖ. Исследования геномного и эпигеномного профиля обеспечивают лучшее понимание молекулярных основ РЖ. В данном обзоре характеристика и классификация РЖ на генетическом и эпигенетическом уровне подтверждает, что это заболевание является крайне гетерогенным. Клиницисты должны использовать информацию, полученную в результате этих исследований, как для разработки, так и для тестирования потенциальных маркеров и новых таргетных терапевтических подходов.

Список источников

1. Кит О. И., Геворкян Ю. А., Франциянц Е. М., Дашков А. В., Солдаткина Н. В., Ильченко С. А. и др. Результаты химиотерапии с озонированными средами в комплексном лечении больных резектабельным раком желудка. Современные проблемы науки и образования. 2012;(6):172. EDN: TODMQF
2. Fujino Y, Tamakoshi A, Ohno Y, Mizoue T, Tokui N, Yoshimura T, et al. Prospective study of educational background and stomach cancer in Japan. *Prev Med.* 2002 Aug;35(2):121–127. <https://doi.org/10.1006/pmed.2002.1066>
3. Кит О. И., Самойленко Н. С., Франциянц Е. М., Солдаткина Н. В., Сагакянц А. Б., Харагезов Д. А. и др. Рак желудка: современные направления фундаментальных исследований. Современные проблемы науки и образования. 2019;(4):136. EDN: QRPQPE
4. Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol.* 2012 Jul 15;4(7):156–169. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v4.i7.156>
5. Marqués-Lespier JM, González-Pons M, Cruz-Correa M. Current Perspectives on Gastric Cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016 Sep;45(3):413–428. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.04.002>

6. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Sep 11;513(7517):202–209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>
7. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015 May;21(5):449–456. <https://doi.org/10.1038/nm.3850>
8. Li X, Wu WKK, Xing R, Wong SH, Liu Y, Fang X, et al. Distinct Subtypes of Gastric Cancer Defined by Molecular Characterization Include Novel Mutational Signatures with Prognostic Capability. *Cancer Res*. 2016 Apr 1;76(7):1724–1732. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2443>
9. Geddert H, zur Hausen A, Gabbert HE, Sarbia M. EBV-infection in cardiac and non-cardiac gastric adenocarcinomas is associated with promoter methylation of p16, p14 and APC, but not hMLH1. *Cell Oncol (Dordr)*. 2011 Jun;34(3):209–214. <https://doi.org/10.1007/s13402-011-0028-6>
10. Deng N, Goh LK, Wang H, Das K, Tao J, Tan IB, et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. *Gut*. 2012 May;61(5):673–684. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301839>
11. Kwak EL, Ahronian LG, Siravegna G, Mussolin B, Borger DR, Godfrey JT, et al. Molecular Heterogeneity and Receptor Coamplification Drive Resistance to Targeted Therapy in MET-Amplified Esophagogastric Cancer. *Cancer Discov*. 2015 Dec;5(12):1271–1281. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0748>
12. Shah MA, Khanin R, Tang L, Janjigian YY, Klimstra DS, Gerdes H, et al. Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. *Clin Cancer Res*. 2011 May 1;17(9):2693–2701. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2203>
13. Shah MA, Kelsen DP. Gastric cancer: a primer on the epidemiology and biology of the disease and an overview of the medical management of advanced disease. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Apr;8(4):437–447. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2010.0033>
14. Kuboki Y, Yamashita S, Niwa T, Ushijima T, Nagatsuma A, Kuwata T, et al. Comprehensive analyses using next-generation sequencing and immunohistochemistry enable precise treatment in advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 2016 Jan;27(1):127–133. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv508>
15. Nagatsuma AK, Aizawa M, Kuwata T, Doi T, Ohtsu A, Fujii H, et al. Expression profiles of HER2, EGFR, MET and FGFR2 in a large cohort of patients with gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer*. 2015 Apr;18(2):227–238. <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0360-4>
16. Yuki S, Shitara K, Kadowaki S, Minashi K, Takeno A, Hara H, et al. The nationwide cancer genome screening project in Japan SCRUM-Japan GI-SCREEN: Efficient identification of cancer genome alterations in advanced gastric cancer (GC). *JCO*. 2018 May 20;36(15_suppl):4050–4050. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4050
17. Kutilin DS, Airapetova TG, Anistratov PA, Pyltsin SP, Leiman IA, Karnaukhov NS, et al. Copy Number Variation in Tumor Cells and Extracellular DNA in Patients with Lung Adenocarcinoma. *Bull Exp Biol Med*. 2019 Oct;167(6):771–778. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04620-y>
18. Kit OI, Vodolazhsky DI, Kutilin DS, Gudueva EN. Changes in the number of copies of genetic loci in gastric cancer. *Mol Biol (Mosk)*. 2015;49(4):658–666. <https://doi.org/10.7868/S0026898415040096>
19. Кит О. И., Водолажский Д. И., Геворкян Ю. А., Кутилин Д. С., Малейко М. Л., Двадненко К. В. и др. Изменение относительной копийности генов OCT4 и SOX2 при малигнизации тканей желудка. *Фундаментальные исследования*. 2014;(10-4):671–674. EDN: SVQVMB
20. Кит О. И., Водолажский Д. И., Кутилин Д. С., Малейко М. Л., Двадненко К. В., Енин Я. С. и др. Копийность генов GSTR1, NFKB1 и локуса HV2 митохондриальной ДНК при некоторых гистологических типах рака желудка. *Успехи современного естествознания*. 2015;(1-6):918–921. EDN: TSNHUN
21. Кит О. И., Водолажский Д. И., Кутилин Д. С., Малейко М. Л., Двадненко К. В., Енин Я. С. и др. Относительная копийность апоптоз-регулирующих генов как показатель малигнизации тканей желудка. *Успехи современного естествознания*. 2015;(3):40–45. EDN: UDZVXH
22. Kutilin DS, Vodolazhsky DI, Trifanov VS, Przhedetsky YuV. Relative copy number variation of genes in malignant gastric tissues. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 May 20;33:e15033–e15033. https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e15033
23. Кит О. И., Кутилин Д. С., Водолажский Д. И., Малейко М. Л., Двадненко К. В., Антонец А. В. и др. Изменение копийности генов при малигнизации тканей желудка. *Евразийский онкологический журнал*. 2014;3(3):436–437. EDN: TJNRQM
24. Li-Chang HH, Kasaian K, Ng Y, Lum A, Kong E, Lim H, et al. Retrospective review using targeted deep sequencing reveals mutational differences between gastroesophageal junction and gastric carcinomas. *BMC Cancer*. 2015 Feb 6;15:32. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1021-7>
25. Hu XT, He C. Recent progress in the study of methylated tumor suppressor genes in gastric cancer. *Chin J Cancer*. 2013 Jan;32(1):31–41. <https://doi.org/10.5732/cjc.011.10175>
26. Wang K, Kan J, Yuen ST, Shi ST, Chu KM, Law S, et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer. *Nat Genet*. 2011 Oct 30;43(12):1219–1223. <https://doi.org/10.1038/ng.982>

27. Wang K, Yuen ST, Xu J, Lee SP, Yan HHN, Shi ST, et al. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. *Nat Genet.* 2014 Jun;46(6):573–582. <https://doi.org/10.1038/ng.2983>
28. Katoh M, Katoh M. Evolutionary recombination hotspot around GSDML-GSDM locus is closely linked to the oncogenic recombination hotspot around the PPP1R1B-ERBB2-GRB7 amplicon. *Int J Oncol.* 2004 Apr;24(4):757–763.
29. Gonzalgo ML, Jones PA. Mutagenic and epigenetic effects of DNA methylation. *Mutat Res.* 1997 Apr;386(2):107–118. [https://doi.org/10.1016/s1383-5742\(96\)00047-6](https://doi.org/10.1016/s1383-5742(96)00047-6)
30. Lee HS, Lee HK, Kim HS, Yang HK, Kim WH. Tumour suppressor gene expression correlates with gastric cancer prognosis. *J Pathol.* 2003 May;200(1):39–46. <https://doi.org/10.1002/path.1288>
31. Wu XX, Li H, Zhao M. *Medical Molecular Biology Beijing*: Science Press; 2009, 303–304 p.
32. Calcagno DQ, Leal MF, Assumpcao PP, Smith MAC, Burbano RR. MYC and gastric adenocarcinoma carcinogenesis. *World J Gastroenterol.* 2008 Oct 21;14(39):5962–5968. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.5962>
33. Song Z, Liu W, Xiao Y, Zhang M, Luo Y, Yuan W, et al. PRR11 Is a Prognostic Marker and Potential Oncogene in Patients with Gastric Cancer. *PLoS One.* 2015;10(8):e0128943. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128943>
34. Kishimoto I, Mitomi H, Ohkura Y, Kanazawa H, Fukui N, Watanabe M. Abnormal expression of p16(INK4a), cyclin D1, cyclin-dependent kinase 4 and retinoblastoma protein in gastric carcinomas. *J Surg Oncol.* 2008 Jul 1;98(1):60–66. <https://doi.org/10.1002/jso.21087>
35. Kerr JF, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis. Its significance in cancer and cancer therapy. *Cancer.* 1994 Apr 15;73(8):2013–2026. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940415\)73:8<2013::aid-cnrc2820730802>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940415)73:8<2013::aid-cnrc2820730802>3.0.co;2-j)
36. Gross A, McDonnell JM, Korsmeyer SJ. BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. *Genes Dev.* 1999 Aug 1;13(15):1899–1911. <https://doi.org/10.1101/gad.13.15.1899>
37. Guo XY, Dong L, Qin B, Jiang J, Shi AM. Decreased expression of gastrokine 1 in gastric mucosa of gastric cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 28;20(44):16702–16706. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i44.16702>
38. Mao W, Chen J, Peng TL, Yin XF, Chen LZ, Chen MH. Helicobacter pylori infection and administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs down-regulate the expression of gastrokine-1 in gastric mucosa. *Turk J Gastroenterol.* 2012 Jun;23(3):212–219. <https://doi.org/10.4318/tjg.2012.0345>
39. Yan GR, Xu SH, Tan ZL, Yin XF, He QY. Proteomics characterization of gastrokine 1-induced growth inhibition of gastric cancer cells. *Proteomics.* 2011 Sep;11(18):3657–3664. <https://doi.org/10.1002/pmic.201100215>
40. Shimada S, Mimata A, Sekine M, Mogushi K, Akiyama Y, Fukamachi H, et al. Synergistic tumour suppressor activity of E-cadherin and p53 in a conditional mouse model for metastatic diffuse-type gastric cancer. *Gut.* 2012 Mar;61(3):344–353. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300050>
41. Chun N, Ford JM. Genetic testing by cancer site: stomach. *Cancer J.* 2012;18(4):355–363. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e31826246dc>
42. Chen Y, Kingham K, Ford JM, Rosing J, Van Dam J, Jeffrey RB, et al. A prospective study of total gastrectomy for CDH1-positive hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011 Sep;18(9):2594–2598. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1648-9>
43. Van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet.* 2015 Jun;52(6):361–374. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103094>
44. Chen J, Wang T, Zhou YC, Gao F, Zhang ZH, Xu H, et al. Aquaporin 3 promotes epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014 May 3;33(1):38. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-33-38>
45. Kannan A, Krishnan A, Ali M, Subramaniam S, Halagowder D, Sivasithamparam ND. Caveolin-1 promotes gastric cancer progression by up-regulating epithelial to mesenchymal transition by crosstalk of signalling mechanisms under hypoxic condition. *Eur J Cancer.* 2014 Jan;50(1):204–215. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.08.016>
46. Liu WF, Ji SR, Sun JJ, Zhang Y, Liu ZY, Liang AB, et al. CD146 expression correlates with epithelial-mesenchymal transition markers and a poor prognosis in gastric cancer. *Int J Mol Sci.* 2012;13(5):6399–6406. <https://doi.org/10.3390/ijms13056399>
47. Chiba T, Marusawa H, Ushijima T. Inflammation-associated cancer development in digestive organs: mechanisms and roles for genetic and epigenetic modulation. *Gastroenterology.* 2012 Sep;143(3):550–563. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.07.009>
48. Karaman A, Kabalar ME, Binici DN, Oztürk C, Pirim I. Genetic alterations in gastric precancerous lesions. *Genet Couns.* 2010;21(4):439–450.
49. Byun DS, Cho K, Ryu BK, Lee MG, Park JI, Chae KS, et al. Frequent monoallelic deletion of PTEN and its reciprocal association with PIK3CA amplification in gastric carcinoma. *Int J Cancer.* 2003 Apr 10;104(3):318–327. <https://doi.org/10.1002/ijc.10962>
50. Rumpel CA, Powell SM, Moskaluk CA. Mapping of genetic deletions on the long arm of chromosome 4 in human esophageal adenocarcinomas. *Am J Pathol.* 1999 May;154(5):1329–1334. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65386-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65386-2)
51. Ottini L, Falchetti M, Lupi R, Rizzolo P, Agnese V, Colucci G, et al. Patterns of genomic instability in gastric cancer: clinical implications and perspectives. *Ann Oncol.* 2006 Jun;17 Suppl 7:vii97–102. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl960>

52. Skierucha M, Milne AN, Offerhaus GJA, Polkowski WP, Maciejewski R, Sitarz R. Molecular alterations in gastric cancer with special reference to the early-onset subtype. *World J Gastroenterol.* 2016 Feb 28;22(8):2460–2474.

<https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i8.2460>

53. Benusiglio PR, Malka D, Rouleau E, De Pauw A, Buecher B, Noguès C, et al. CDH1 germline mutations and the hereditary diffuse gastric and lobular breast cancer syndrome: a multicentre study. *J Med Genet.* 2013 Jul;50(7):486–489.

<https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101472>

54. Nobili S, Bruno L, Landini I, Napoli C, Bechi P, Tonelli F, et al. Genomic and genetic alterations influence the progression of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2011 Jan 21;17(3):290–299. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i3.290>

55. Simpson AJ, Caballero OL, Pena SD. Microsatellite instability as a tool for the classification of gastric cancer. *Trends Mol Med.* 2001 Feb;7(2):76–80. [https://doi.org/10.1016/s1471-4914\(01\)01916-5](https://doi.org/10.1016/s1471-4914(01)01916-5)

56. Hirst M, Marra MA. Epigenetics and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009 Jan;41(1):136–146.

<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.09.011>

57. Chan AWH, Chan MWY, Lee TL, Ng EKW, Leung WK, Lau JYW, et al. Promoter hypermethylation of Death-associated protein-kinase gene associated with advanced stage gastric cancer. *Oncol Rep.* 2005 May;13(5):937–941.

58. Димитриади Т. А., Бурцев Д. В., Дженкова Е. А., Кутилин Д. С. Дифференциальная экспрессия микроРНК и их генов-мишеней при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях разной степени тяжести. Успехи молекулярной онкологии. 2020;7(2):47–61. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2020-7-2-47-61>, EDN: NNFZRI

59. Mulero-Navarro S, Esteller M. Epigenetic biomarkers for human cancer: the time is now. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008 Oct;68(1):1–11. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.03.001>

60. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):e60–70. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71016-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71016-2)

Информация об авторах:

Геворкян Юрий Артушевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1957-7363>, SPIN: 8643-2348, AuthorID: 711165

Дашков Андрей Владимирович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3867-4532>, SPIN: 4364-9459, AuthorID: 308799

Солдаткина Наталья Васильевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0118-4935>, SPIN: 8392-6679, AuthorID: 440046

Колесников Владимир Евгеньевич – д.м.н., врач-хирург отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5205-6992>, SPIN: 9915-0578, AuthorID: 705852

Тимошкина Наталья Николаевна – к.б.н., заведующая лабораторией молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6358-7361>, SPIN: 9483-4330, AuthorID: 633651

Кутилин Денис Сергеевич – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8942-3733>, SPIN: 8382-4460, AuthorID: 794680

Бондаренко Ольга Константиновна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8522-1026>, SPIN: 3117-4040, AuthorID: 865798, Scopus Author ID: 57200132337

Вклад авторов:

Геворкян Ю. А. – научное редактирование, обработка материала, техническое редактирование;

Дашков А. В. – написание текста, научное редактирование, обработка материала, техническое редактирование, анализ и интерпретация данных;

Солдаткина Н. В. – научное редактирование, обработка материала;

Колесников В. Е. – научное редактирование, обработка материала;

Тимошкина Н. Н. – анализ и интерпретация данных;

Кутилин Д. С. – анализ и интерпретация данных;

Бондаренко О. К. – анализ и интерпретация данных.