

Ageeva, Elizaveta, Golubinskayaa, Elena, Makalish, Tatyana, Fomochkina, Iryna, Kubyshkin, Anatolii, Zukow, Walery, Shramko, Iuliana, Ostapenko, Olga, Zhukova, Anna & Gurtovaya, Anna. Tumor biology: molecular genetics mechanisms of initiation, promotion and progression. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(11):371-380. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.11.050> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/40993> <https://zenodo.org/record/7347963>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przystąpienie do dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 15.09.2022. Revised: 10.10.2022. Accepted: 18.11.2022.

UDC 616-092.18:616-006.04
УДК 616-092.18:616-006.04

Tumor biology: molecular genetics mechanisms of initiation, promotion and progression Биология опухоли: молекулярно-генетические механизмы инициации, промоции и прогрессии

Ageeva Elizaveta S.¹, Golubinskaya Elena P.¹, Makalish Tatyana P.¹, Fomochkina Iryna I.¹, Kubyshkin Anatolii V.¹, Zukow Walery², Shramko Iuliana I.¹, Ostapenko Olga V.¹, Zhukova Anna A.¹, Gurtovaya Anna K.¹

¹V.I. Vernadsky Federal University, Institute "Medical Academy named after S.I. Georgievsky"

²Nicolaus Copernicus University

Abstract

For all tumors, regardless of type and tissue, there are a number of common features. These include high proliferative activity, disturbances in the mechanisms of apoptosis and "invisibility" for the cells of the immune system. At the basis of all these disorders lies a malfunction in the interaction between signaling proteins inside the cell, due to a violation of the expression of genes responsible for their synthesis. The aim of the review is to study the molecular biological mechanisms of carcinogenesis, characteristics and features of tumor cells that affect the development of the disease, progression, drug resistance and clinical results and the possibilities of targeted therapy of oncological diseases. **Material and methods.** The search for literature sources was carried out using PubMed, CyberLeninka, eLibrary, Google Scholar databases; the search depth was 15 years. **Results.** Recent works have shown the evolution of views on the classification of tumors from the point of view of the mechanisms of damage to the processes of cellular regulation and histogenesis, as well as the development of the modern theory of carcinogenesis, ideas about the mechanisms of development of tumor diseases and the prospects of modern therapies. **Conclusion.** The study of molecular biological mechanisms of carcinogenesis, characteristics and features of tumor cells is not only fundamental, but also of applied importance in order to predict the development of the disease, progression, drug resistance, clinical results and the possibilities of targeted therapy.

Keywords: tumor, carcinogenesis, malignant tumors, oncogenes

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors declare no funding.

For correspondence: Ageeva E.S., ageevaeliz@rambler.ru

Резюме

Для всех опухолей, независимо от типа и тканевой принадлежности, имеется ряд общих черт. К ним можно отнести высокую пролиферативную активность, нарушения в механизмах апоптоза и «невидимость» для клеток иммунной системы. В основе всех этих нарушений лежит сбой во взаимодействии между сигнальными белками внутри клетки, обусловленный нарушением экспрессии, ответственных за их синтез генов. **Целью** обзора является изучение молекулярно-биологических механизмов канцерогенеза, характеристик и особенностей опухолевых клеток, которые влияют на развитие заболевания, прогрессирование, лекарственную устойчивость и клинические результаты и возможностей таргетной терапии онкологических заболеваний. **Материал и методы.** Поиск источников литературы осуществлен с помощью баз данных PubMed, CyberLeninka, eLibrary, Google Scholar, глубина поиска составила 15 лет. **Результаты.** Работами последних лет показана эволюция взглядов на классификации опухолей с точки зрения механизмов повреждения процессов клеточной регуляции и гистогенеза, а также развитие современной теории канцерогенеза, представлений о механизмах развития опухолевых заболеваний и перспективах современных методов терапии. **Заключение.** Изучение молекулярно-биологических механизмов канцерогенеза, характеристик и особенностей опухолевых клеток имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение с целью прогнозировать развитие заболевания, прогрессирование, лекарственную устойчивость, клинические результаты и возможности таргетной терапии.

Ключевые слова: опухоль, канцерогенез, злокачественные опухоли, онкогены

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Автор для переписки: Агеева Елизавета Сергеевна, e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

Введение. Опухолевые заболевания занимают ведущее место, как по уровню заболеваемости, так и по показателям смертности. Однако несмотря на успехи в изучении молекулярно-генетических закономерностей остается много нерешенных вопросов [1]. С одной стороны, спектр молекулярных маркеров дает возможность диагностировать, прогнозировать течение, степень злокачественности, скорость прогрессирования опухоли и предсказывать возможный ответ на проводимую терапию. С другой стороны, те процессы, которые происходят на молекулярном уровне не характеризуются стабильностью, они динамичны и связаны с изменением генетического профиля – появлением множества клонов опухолевых клеток с разным набором свойств. Гетерогенность опухолевых заболеваний и одновременно усложняет стратегию ведения таких пациентов, создавая предпосылки для дальнейшего изучения молекулярно-генетических характеристик опухолевых клеток [2].

Типы опухоли. Классификация

Рак представляет собой группу заболеваний, характеризующуюся неконтролируемым ростом и распространением соматических или зародышевых клеток с дестабилизацией взаимодействия протоонкогенов, генов-супрессоров и генов репарации ДНК.

Нарушение процесса клеточной регуляции может инициироваться организмом вследствие различных мутационных событий, имеющих случайный либо наследственный характер. В связи с чем, все раки условно подразделяют на спорадические, наследственные и семейные.

Спорадический рак – самая частая форма (75-80% случаев) – встречается у пациентов с точечными мутациями в соматических клетках [3]. Генетическая предрасположенность к спорадическому раку является мультифакторной. Установлены ассоциации полиморфизмов в генах, которые могут влиять на канцерогенез, включая гены, которые метаболизируют ксенобиотические агенты (цитохром P450, N-ацетилтрансферазы и глутатион-S-трансферазы) [4], онкогены (гомолог вирусного онкогена саркомы крысы Харви), и гены, влияющие на метилирование ДНК (метилентетрагидрофолатредуктаза – MTHFR) [5]. Для некоторых из этих генов наблюдаются примерно 1,5-кратные различия в относительном риске между индивидуумами, которые несут восприимчивые и нечувствительные аллели.

Семейный рак (15-20%) определяется как онкопроцесс, встречающийся в семьях с относительно высокой частотой и в низком диагностическом возрасте по сравнению с населением в целом. Семейная группировка рака часто вызывается наследственными факторами с сильными последствиями. Например, у пациентов, страдающих семейным аденоматозным полипозом (FAP), в кишечнике развиваются сотни полипов, поскольку они несут один связанный с раком аллель гена-супрессора опухолей аденоматозного полипа (APC) в своей зародышевой линии. Проникновение таких аллелей APC к раку толстой кишки очень высоко, приближаясь к 100%. Следовательно, восприимчивость к раку толстой кишки в семьях FAP наследуется по менделевскому типу как моногенная черта, и полиморфизмы в гене APC, которые вызывают FAP, могут быть идентифицированы с использованием прямого генетического подхода. Локус APC был картирован в хромосоме человека 5q21 с помощью анализа сцепления, после чего процедуры позиционного клонирования показали, что изменения зародышевой линии в гене APC были ответственны за фенотип FAP. Позже было доказано, что ген-супрессор опухолей APC также критичен для развития спорадического рака толстой кишки [6].

Наследственный опухолевый синдром (1-2%) – группа заболеваний с передачей предрасположенности к развитию рака по поколениям. Вызваны наследственными мутациями в генах, отвечающих за стабильность генома и регуляцию клеточного цикла. Аналитическая диагностика основана на возникновении опухолей в раннем возрасте, выявлении первично-множественных, синхронных/билатеральных опухолей, наличия нескольких пораженных членов семьи, редких типов рака (рак молочной железы у мужчин и др.). Примерами наследственных форм рака являются синдром Линча (наследственный колоректальный рак без полипоза – мутации MSH2, MLH1, MSH6, PMS2)[7], наследственный рак молочной железы и яичников (молочная железа, яичники, простата – ассоциируется с мутациями BRCA1 и BRCA2)[8], синдром Ли-Фраумени (широкий спектр опухолей, среди которых рак молочной железы, лейкемия, опухоли головного мозга – мутация TP53)[9], МЭН 2 типа (медулярный рак щитовидной железы, феохромоцитома – мутация гена RET) [10], синдром Гиппеля-Ландау (светлоклеточный рак почки – мутация APC)[11] и др.

Многообразие форм злокачественных новообразований, их агрессивность независимо от наследственности связано с уникальностью раковой клетки обусловленной шестью основными изменениями клеточной физиологии, которые приводят к устойчивой злокачественной пролиферации: поддержание передачи сигналов пролиферативной активности, уклонение от ингибиторов факторов роста, блокирование механизма клеточного апоптоза, индукция ангиогенеза, неконтролируемая клеточная репликация, а также активация инвазии и метастазирования [12].

Традиционная модель канцерогенеза представляет трансформацию «нормальной клетки» в «атипичную или диспластическую» с последующим прогрессированием в инвазивную злокачественную клетку. Это модель, которая предполагает стохастическую генерацию клеток, способных к поведению метастазирования и прогрессирования клеточной гетерогенности рака. Усиленная и устойчивая пролиферация клеток является

наиболее фундаментальным признаком раковых клеток и одним из наиболее важных признаков рака, который может быть идентифицирован с помощью ряда гистологических, биохимических и проточных цитометрических методов [13].

Морфологическая диагностика неоплазии построена на локализации первичного очага, верификации признаков тканевой и цитологической атипии, а также иммунофенотипировании опухолевого роста.

Существует более 10000 различных видов опухолей, характеристики которых постоянно систематизируются и реклассифицируются, в том числе с учетом молекулярной патологии неоплазии.

Согласно Международной классификации онкологических болезней выделяют 6 основных видов злокачественных новообразований по гистогенезу:

1. Карцинома – характеризуется эпителиальным происхождением. В зависимости от типа эпителия подразделяется на плоскоклеточную, железистую (аденокарцинома) и нейроэндокринную;
2. Саркома – мезенхимальные злокачественные опухоли мягких тканей: соединительной, мышечной, жировой, сосудов и т.д.;
3. Карциносаркома – новообразование с морфологией эпителиального и мезенхимального злокачественных компонентов;
4. Меланома – меланокитарные опухоли пигментные и беспигментные;
5. Опухоли лимфоидной (лимфома) и гемопоэтической тканей (лейкоз, миелома);
6. Бластома – дизэмбриогенетические опухоли из клеток-предшественников.

Важным диагностическим и прогностическим критерием при оценке опухолевого роста является степень клеточной анаплазии, определяющая степень агрессивности клинического течения. С точки зрения биологии клетки дифференцировка – комплекс процессов, посредством которых клетки-предшественники становятся полноценными в функциональном отношении [14]. Хорошо дифференцированные раковые клетки похожи на нормальные клетки и имеют тенденцию расти и распространяться медленнее. При этом, плохо дифференцированные или недифференцированные клетки эволюционно приближены к стволовым, не имеют функциональной спецификации, не связаны межклеточными взаимодействиями, что обеспечивает максимальную скорость роста и метастазирования.

В зависимости от степени клеточной анаплазии опухоли подразделяют на:

1. Высокодифференцированные (G1) низкой степени злокачественности – морфология опухоли напоминает нормальные структуры ткани;
2. Умеренно дифференцированные (G2) – умеренной степени злокачественности – наличие как характерных структур, так и солидного компонента, в котором клетки утрачивают способность к специфической тканевой организации;
3. Низкодифференцированные (G3), высокой степени злокачественности – преобладает солидный компонент, однако возможна морфологическая верификация раковой клетки с позиции ее тканевой принадлежности (эпителиальная, лимфоидная и т.д.);
4. Недифференцированные (анпластические, G4), высокой степени злокачественности – тканевая принадлежность не может быть установлена рутинными методами, т.к. клетки выглядят как стволовые.

Стадии канцерогенеза

Канцерогенез — это многофакторный, многостадийный процесс, связанный с рядом изменений генетического материала клетки: генетических и эпигенетических повреждений клетки. В мутационный процесс вовлечены различные функциональные системы [15].

Обычно клетки подвергаются нескольким уровням регуляции: экстраклеточным (например, TGF- β), внутриклеточным (сигнальная трансдукция) и межклеточным взаимодействиям (анионно-ионные щелевые контакты).

В опухолевых клетках изменяются регуляторные механизмы, а межклеточные взаимодействия отсутствуют. Основными свойствами опухолевых клеток является бессмертность, потеря контроля роста и/или его ингибирование, невозможность терминальной дифференцировки, способность к инвазии, сепарации клеток и ангиогенезу. Не менее важным в регуляции, контроле численности клеточных популяций и своевременной элиминации измененных «своих» клеток является индукция апоптоза. При канцерогенезе роль апоптоза определяется несостоятельностью механизмов элиминации предопухолевых клеток.

Апоптоз — высокорегулируемый (модифицируемый) процесс, сила и направленность которого зависит от соотношения в клетке уровня экспрессии про- и антиапоптотических факторов. Процесс модифицируется цитокинами (IL-1 β , TNF- α и др.), активными формами кислорода (оксид азота), патогенами в результате их адаптации внутри организма (например, CagA, VacA *H. pylori*). Канцерогенез ассоциирован с гипоксией, воспалением, иммунными реакциями. В результате на опухолевые клетки в избытке воздействуют апоптоз-модулирующие агенты. Здесь необходимо учитывать причины мутационного процесса со спецификой патогенного воздействия (химические, физические, вирусные и бактериальные канцерогены).

По мере накопления знаний о генетике опухоли этиопатогенетические представления также эволюционировали. Современная теория канцерогенеза основана на **интегративном понимании вклада всех существующих ранее теорий происхождения опухоли** [16,17]. Согласно этой теории, выделяют следующие дефиниции. Клетки-мишени, в которых происходит первоначальная мутация – стволовые клетки. Гены-мишени – это специфические онкогены и опухолевые супрессоры – протоонкогены. Факторы повреждения – мутации и

эпигенетические изменения в клетках-мишенях и генах-мишенях. Механизм опухолевого развития – клональная экспансия (опухолевая промоция) и геномная нестабильность (опухолевая прогрессия), которая реализуется в результате накопления соответствующих повреждений [16, 17].

В механизме развития опухолевых заболеваний выделяют сменяющие друг друга стадии канцерогенеза: инициация, промоция, прогрессия и метастазирование.

На этапе инициации действует специфический раздражитель (**канцероген**) вызывающий мутации в протоонкогенах. В результате мутаций протоонкогены становятся онкогенами (таблица 1).

Таблица 1. Биологическая функция протоонкогенов и антионкогенов

Table 1. Biological function of proto-oncogenes and anti-oncogenes

Гены	Функция	Роль в канцерогенезе	Примеры
Протоонкогены	- транскрипция - MYC, - рост – SIS, PDGF, Neu, EDF-R - клеточный цикл, - передача сигналов – RAS, G-белок	Активируются при мутации (амплификации). Начинается гиперэкспрессия. Расцениваются как доминантные мутации	ERB2 экспрессируется при раке молочной железы
Антионкогены (супрессоры)	- ростовые ингибиторы – TGFβ, глюкокортикоиды - рецепторы ростовых ингибиторов - ингибиторы белковых сигналов - транскрипционные факторы ростовых ингибиторов	Деактивация. По функциональному значению являются рецессивными мутациями. Потеря контроля пролиферации.	При раке молочной железы, ретинобластома, остеосаркома – BRCA-1/BRCA-2 P53

Антионкогены, наоборот, супрессируются и также становятся онкогенами [18]. Клетка пока еще с неизменным фенотипом - предрак [19]. Характерно нарушение контроля функций, важных для жизнедеятельности клетки: клеточного роста, деления и дифференцировки. Период времени от первого воздействия канцерогена на ткань до появления видимой глазом опухоли называется латентным.

Гены, мутации которых являются ключевыми на этапе инициации: **регуляторы клеточной пролиферации (семейство Ras), транскрипционные факторы (семейство?), клеточного цикла (p53), репарационной системы.**

– **RAS** (Rat sarcoma — саркома крысы). известно, что более 30 % всех форм опухолевых заболеваний сопровождаются мутациями в одном из трех канонических генов этого семейства (H-ras, N-ras и K-ras). Ras представляют собой ГДФ/ГТФ-связывающие белки. Связываются с поверхностными клеточными рецепторами различных гормонов и факторов роста. Регулируют процессы клеточной пролиферации, роста и дифференцировки. Мутации Ras приводят к повышенной выработке белковых рецепторов гуанозин трифосфатов, что также отражается на пролиферативных способностях опухолевых клеток (например, гиперэкспрессия H-ras при раке желудка) [15, 19, 20, 21, 22, 23].

– **Семейство MYC**. Белок p57 MYC взаимодействует с 2-х спиральной ДНК клетки и действует как транскрипционный фактор ряда генов – в том числе протоонкогенов.

- Благодаря «правильному» функционированию p53, а также таких антионкогенов, как Rb (retinoblastoma) и APC (adenomatous polyposis coli), происходит регуляция процесса ухода клетки в апоптоз или репарацию [19]. Кроме того, отменяется запрет на пролиферацию клеток с различными аномалиями. Такие белки называются сторожами генома (gatekeepers)[18]. Нарушение функций белков, которые контролируют апоптоз и/или клеточный цикл вызывается мутациями супрессорных генов **p53, MCC, APC** (регистрируется у 30-65% больных раком желудка, обычно при кишечной форме).

Системы репарации и распознавания ДНК-повреждений называются смотрителями (caretakers), например, PARG — поли(АДФ-рибоза)-полимеразы [18]. У человека идентифицировано более 150 генов и более 400 ферментов, участвующих в различных вариантах репарации [19].

Репарационные системы, которые причастны к канцерогенезу: (1) система репарации 2-х нитевых разрывов ДНК; (2) система репарации неспаренных оснований (mismatch repair); (3) система эксцизионной репарации [18]. 80–90 % опухолей имеют дефекты в генах системы репарации [19,24,25,26,27,28,29]. Такой механизм способствует появлению клеточных клонов, содержащих все больше и больше вновь возникающих мутаций.

Стадия промоции характеризуется клональной экспансией в инициаторных клетках. Причиной этого этапа могут быть канцерогены и/или различные неспецифические раздражители (промоторы), различные по своей природе. Промотор вызывает усиление пролиферации «дремлющих» опухолевых клеток — незрелых клеток исходной ткани. На этом этапе инициированные клетки приобретают опухолевый фенотип [19]. Стимуляция роста в предопухолевых клетках происходит под действием митогенных ростовых факторов, гормонов, или как результат компенсаторной гиперплазии в очагах некроза клеток [17].

Клетки опухоли являются самодостаточными в реализации механизмов клеточной пролиферации, для них характерно снижение потребности в ростовых сигналах [18]. Опухолевые клетки секретируют необходимые ростовые факторы, селективно увеличивается количество рецепторов для них. Это создает условия для реализации каскада пролиферативных реакций даже в отсутствии ростовых факторов. Например, при кишечной форме раке желудка гиперэкспрессированы онкогены эпидермальных факторов роста EGF, Erb-B2, Erb-B3.

Характерным для опухолевых клеток является уменьшение чувствительности к ростиингибирующим сигналам (например, цитокинам, инактивация чекпойнтов, дисфункция опухолевых супрессоров, например, SKI) [18].

Еще один механизм – способность опухолевой клетки генерировать сигналы к размножению внутри себя (активация протоонкогенов cdk4 и cdk2).

Характерным явлением для опухолевых клеток принято считать иммортализацию. Если для неизмененных клеток такое явление невозможно за счет ограничительного процесса – уменьшения длины теломера (число Хейфлика или репликационное старение), то у раковых клеток теломераза активна [18].

Следующая стадия канцерогенеза – **прогрессия**. Генотипически и фенотипически измененные клетки неограниченно делятся, образуя опухоль. Механизмы, которые способствуют этому – мутационные или эпигенетические повреждения генетической информации (на уровне генов и/или хромосом). Способствующими факторами мутагенеза могут быть: (1) факторы окружающей среды (например, курение, алкоголь, действие каких-либо генотоксических веществ), (2) ошибки репарации, (3) ошибки репликации [18].

Процессы деструкции, некроза, воспаления в самой опухоли приводят к тому, что появляются клетки с разными мутациями. Генотип опухоли в моноклональную стадию разительно отличается от такового в поликлоновую стадию. В эту стадию в опухоли присутствует множество генотипических вариантов клеток, что осложняет терапевтические возможности.

Важным процессом опухолевой прогрессии является **неоангиогенез**. Клетки опухоли стимулируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток. Реализация этого феномена достигается за счет генетической нестабильности, которая происходит постоянно. Быстро размножающиеся клетки опухоли находятся в постоянной борьбе за выживание – конкуренция за питательные вещества (ловушка глюкозы, аминокислот и др.), доступность кислорода, инициация воспаления и цитопатического воздействия на собственные клетки и окружающие ткани, взаимодействие с иммунной системой. В результате такой борьбы остаются только наиболее приспособленные клеточные клоны.

Кроме того, клетки опухоли реализуют несколько механизмов «ухода от иммунологического надзора». Это достигается за счет выброса иммуносупрессивных цитокинов (TGF- β) и создания противоопухолевого микроокружения. снижение антигенной нагрузки и уровня экспрессии генов МНС класса I, отсутствие костимулирующих молекул, защищающих опухолевые клетки от распознавания иммунной системой [18,30]. Клетки опухоли характеризуются примитивностью антигенных детерминант и постоянным антигенным дрейфом. Таким образом, клетка остается «невидимой» для Т-лимфоцитов.

Взаимодействие с киллерными лигандами опухолевых клеток запускает механизм апоптотического разрушения лимфоцитов. Наличие собственной антигенности особенно в поликлоновую стадию ослабляет механизмы иммунной защиты [19,31,32,33]

Метастазирование. К механизмам, обеспечивающим инвазию и метастазирование относятся изменения цитоскелета и адгезионные взаимодействия, ухудшение прикрепления клеток к внеклеточному матриксу, дезорганизация системы актиновых микрофиламентов, изменение активности псевдоподий и подвижности клеток [18, 34]. Потеря экспрессии CDH1 (E-cadherin), молекул межклеточной адгезии, является ключевым фактором эпителиально-мезенхимального перехода, патогенного события, связанного с повышенным инвазивным и метастатическим потенциалом [35]. Например, при раке желудка обнаружены мутации E-кадгерина (E-cadherin). В норме этот ген экспрессирует кадгеринины – кальцийсодержащие белковые молекулы, выполняющие важную роль в клеточных сцеплениях. При мутации этого гена и инактивации кадгеринов облегчаются механизмы миграции и отрыва клеток из первичного очага. Мутация E-кадгерина чаще фиксируется при недифференцированном диффузном раке желудка.

Молекулярно-генетическая характеристика канцерогенеза

Известно, что для возникновения трансформированного клеточного клона требуется 5–9 мутаций в разных протоонкогенах и антионкогенах. Многие виды рака демонстрируют высокую степень генетической гетерогенности.

Канцерогены, чье действие не затрагивает генетический материал клетки и которые выступают в роли промоторов, называют эпигенетическими канцерогенами. К ним относятся цитотоксические эффекты, хроническое травмирование тканей, эндокринопатии, приводя к иммунодефициту и другим расстройствам функциональных систем.

Патогенез рака характеризуется широким спектром генетических изменений – генных (малые, например, единичные нуклеотидные изменения, вставки или делеции; и большие, например, амплификации/делеции генов) [36], геномных (изменение числа хромосом, или анеуплоидия) и хромосомных мутаций (изменение структуры хромосом), а также эпигеномного ремоделирования хромосом (метилование ДНК, модификация гистонов, изменение микроРНК-профиля). Мутации ведут к нарушению регуляции

важнейших сигнальных путей клетки, изменению ответной реакции организма на воздействие факторов окружающей среды. В свою очередь происходит нарушение клеточного цикла, дифференцировки клеток, процессов репарации ДНК и апоптоза.

По отношению к канцерогенезу все мутации можно разделить на пассажирские и драйверные. Именно драйверные включают мутации, приводящие к дисфункции генов онкогенов.

К причинам, вызывающим мутации, относится ряд факторов экзогенной и эндогенной природы. В том числе, хроническое бактериальное, вирусное и паразитарное воспаления, в результате которого инициируются механизмы канцерогенеза (на пример каскад Коррея, когда инфекция *H. pylori* (канцероген 1 порядка) последовательно приводит к изменениям слизистой оболочки желудка – атрофии, метаплазии, неоплазии и раку [37,38]. Другими примерами вирусов с доказанными онкогенными свойствами являются вирус гепатита С, вирус Эпштейн-Барр, вирус папилломы человека. Мутации также накапливаются с возрастом (например, в пищеводе, крови, коже) [39,40,41,42,43].

Кроме мутаций, к возникновению опухолевых клеток приводят эпигенетические механизмы. В данном случае происходит повреждение генетического материала на уровне генной экспрессии: транскрипция (метилирование ДНК или ацетиляция ядерных белков), трансляция (альтернативный сплайсинг мРНК) и посттрансляционная модификация белка (модификация белков путем фосфорилирования или нитролиза).

Молекулярные механизмы развития рака рассматривают с позиции нескольких молекулярных фенотипов – генетическая нестабильность, хромосомная нестабильность, эпигенетическая (микросателлитная) нестабильность и потери гетерозиготности [43,44].

Генетическая нестабильность Основными ее причинами являются ошибки при репликации ДНК из-за уменьшения точности воспроизведения генетической информации. Неправильная работа системы репарации приводит к появлению низкоточных ДНК-полимераз β , ϵ (экспрессия онкогенов BCR/ALB RAS) [45,46,47]. В результате в течение длительного времени в геноме накапливаются двойные разрывы ДНК, которые в дальнейшем ассоциированы с клональной экспансией. [18, 43].

Другой причиной генетической нестабильности будут механизмы, связанные с ослаблением индукции апоптоза, что дает возможность выживания клеток с нарушенным геномом (потеря экспрессии клетки рецепторов к TNF α , инактивация опухолевых супрессоров p53 и PTEN, изменение экспрессии белков семейства bcl-2; потеря экспрессии APAF-1 активации протоонкогенов RAS, PKB/Akt или инактивация опухолевого супрессора PTEN) [18].

Хромосомная нестабильность может возникать в результате появления 2-х центромерных хромосом, что в свою очередь формирует многополярные митозы - сегрегация хромосом при митозе и анеуплоидные клетки (за увеличение числа хромосом отвечает активация онкогена RAS и инактивация опухолевых супрессоров p53 APC BRCA1). Тем не менее, при генетических и хромосомных мутациях клетка продолжает делиться, этому способствует нарушение регуляции клеточного цикла, реализации программы клеточной гибели, а также дифференцировки (ослабление функции чекпойнтов клеточного цикла, нечувствительность к действию ростиингибирующих цитокинов и индукторов дифференцировки – TGF β) [18].

Микросателлитная нестабильность. Мутации или эпигенетические изменения гена MMR (mismatch repair) инактивируют их путем гиперметилования промотора, что приводит к снижению продукции белка этих генов (hMLH1 или hMSH2) [48, 49] и встречается от 5 до 50 % всех карцином желудка со значительными различиями в разных этнических группах. При карциномах желудка с высоким уровнем микросателлитной нестабильности задействованы гены, участвующие в регуляции клеточного цикла и апоптоза (TGF β RII, IGFBP, TCF4, RIZ, BAX, CASPASE5, FAS, BCL10 и APAF1) [49,50,51].

При РЖ с микросателлитной стабильностью или низким уровнем микросателлитной нестабильности чаще всего встречаются мутации в гене p53 [49,50]. Широко распространенными являются мутации генов hMSH6, hMSH3, MED1, RAD50, BLM, ATR и MRE11 в клетках антрального отдела желудка. Такие опухоли относят к интестинальному типу рака. Для них характерно редкая частота метастазирования в лимфатические узлы и лучший прогноз выживаемости по сравнению с карциномами с высоким уровнем микросателлитной нестабильности [49,52].

Потеря гетерозиготности Феномен чаще встречается в 1p, 3p, 4p, 4q, 5q, 6q, 7p, 8p, 8q, 9p, 10q, 12p, 13q, 16q, 17p, 18q, 20q и 22q плечах хромосом [49,53]. При этом часть из хромосомных сегментов включают в себя такие гены как p53 (17 хромосома), DCC, DPC4 и SMAD2 (18 хромосома) и APC и MCC (5 хромосома), патогенетически ассоциированные с канцерогенезом. Опухоли, для которых характерна потеря гетерозиготности с локализацией на хромосомах 5q, 18q или 17p, имеют худший прогноз [49,54]. Процесс, при котором происходит превращение нормальной клетки, но с повышенным риском трансформации, в раковую сформулирован в называемую двуударную теорию канцерогенеза. В данном случае высокий риск трансформации клетки в раковую связан с наличием онкогенной мутации в виде рецессивного аллеля. В дальнейшем в результате мутационного события происходит потеря здорового доминантного аллеля. Клетка начинает безостановочно делиться, что приводит к возникновению злокачественной опухоли.

Таким образом, мутации (реактивная форма канцерогена), ассоциированные с канцерогенезом воздействуют на потенциально онкогенные гены, которые в свою очередь делятся на протоонкогены, антионкогены и гены-модуляторы (их более 50). Экспрессия измененного генома клетки, содержащего онкогены и инактивированные гены-супрессоры опухолей, патологически меняет клеточный фенотип.

Перспективы лечения ДНК-препаратами

Терапия онкозаболеваний проделала эволюционный путь от макроуровня (хирургическое удаление новообразования) до микроуровня (таргетная и иммунотерапия), который отражает эволюцию знаний о природе опухолевого процесса. В настоящий момент активно используется комбинация всех имеющихся в арсенале врачей методов борьбы с опухолями [55]. Однако все они направлены на следствие, возникшее из-за нарушения в генетическом аппарате клетки, поскольку преследуют своей целью уничтожение клетки или связывание белков, экспрессируемых на её поверхности. На наш взгляд, крайне перспективным является попытка скорректировать или устранить непосредственную причину возникновения нарушений в опухолевой клетке, воздействуя на её геном. Для этой задачи у современных ученых имеются достаточно удобные и эффективные инструменты, к каковым можно отнести антисмысловые олигонуклеотиды (АСОН). Искусственно синтезированные короткие (10-15 пар нуклеотидов) цепочки со строго заданной последовательностью могут проникать через клеточные мембраны и связываться исключительно с комплементарными им участками молекул мРНК, блокируя тем самым синтез того или иного белка. Это свойство обеспечивает крайне узкую направленность действия молекул АСОН. Сокращая до минимума негативный эффект для организма в целом, терапия АСОН является неоспоримым преимуществом перед существующими препаратами для лечения опухолей. В последнее время наблюдается тенденция к блокировке не транскрибируемых участков, а некодирующих регуляторных последовательностей, что выводит антисмысловые технологии на еще более высокий уровень.

В качестве мишени для АСОН при лечении опухолевого заболевания уже были опробованы некоторые фрагменты мРНК опухолевых клеток, задействованные в регуляции клеточного цикла. Имеются опубликованные данные об использовании АСОН в индукции апоптоза клеток культуры молочной железы МСК-3 путем ингибирования экспрессии генов, кодирующих белок bcl-2 и bcl-x1 [56]. Также обнадеживающие результаты блокировки этих генов были получены для меланомы на разных стадиях прогрессирования опухоли [57]. В качестве мишени для АСОН может выступить обратная транскриптаза теломеразы, гиперэкспрессия которой наблюдается во многих опухолевых клетках [50].

Проблему «узнавания» клетками иммунной системы раковых клеток в настоящее время активно решают с помощью иммунотерапии. Поскольку у большинства типов опухолей главным механизмом уклонения от иммунного надзора является гиперэкспрессия лиганда к PD-1-рецептору на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах, то препараты для иммунотерапии представляют собой антитела, блокирующие либо рецептор, либо его лиганд. Наиболее эффективно такое лечение при уротелиальном раке, немелкоклеточном раке легкого, раке пищевода [58]. Среди разновидностей рака молочной железы использование иммунотерапии перспективно для «горячих» тройных негативных опухолей ввиду наличия большого числа иммунных клеток в очаге в 50% случаев и отсутствия какого-либо другого эффективного метода лечения [59]. В данном свете применение АСОН также может помочь в «выявлении» опухолевых клеток путем блокировки синтеза PD-L1. Есть и другие механизмы уклонения раковых клеток от иммунного надзора. Имеются попытки их прерывания с использованием АСОН [60].

Бесспорно, нокаутирование генов, отвечающих за регуляцию клеточного цикла и взаимодействие с иммунными клетками, является универсальным инструментом в борьбе с раковыми заболеваниями. Однако не стоит забывать, что эффективное уничтожение первичного очага опухоли не гарантирует больному полного выздоровления. Кроме того, у каждого типа рака имеются специфические генетические нарушения, которые также могут являться мишенями для генетических препаратов. Для тройного негативного рака молочной железы, являющейся наиболее устойчивой к терапии формой, исследуется несколько молекулярных мишеней, в том числе андрогенный рецептор, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), поли(ADP-рибоза) полимеразы (PARP) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Рецепторы, протеинтирозинкиназы, фосфатазы, протеазы, сигнальный путь PI3K/Akt, микроРНК и длинные некодирующие РНК являются потенциальными терапевтическими мишенями [61]. Имеются опубликованные данные об успешном блокировании с помощью АСОН длинной некодирующей мРНК LINC02273 при раке молочной железы в экспериментах *in vivo*. Как было установлено, блокировка LINC02273 значительно снижает риски метастазирования [62]. Большие успехи ученых в области фармакогенетики также открывают широкое поле деятельности для применения АСОН. Блокировка генов, снижающих чувствительность опухоли к препаратам первой линии терапии может значительно повысить выживаемость пациентов [63].

При всей перспективности и кажущейся неограниченности применения АСОН в терапии, имеются достаточное количество препятствий. Наиболее актуальной остается проблема адресной доставки АСОН к клеткам опухоли, а также стабильности молекул АСОН *in vivo*. Первое поколение АСОН представляли собой исключительно «чистый» олигонуклеотид, который после парентерального введения быстро подвергался воздействию нуклеаз, что приводило к потере его функциональности [64]. В дальнейшем начали применять методы, повышающие устойчивость АСОН путем замены некоторых атомов в их структуре, либо присоединения дополнительных стабилизирующих молекул [65]. Классическим примером являются тиофосфатные олигонуклеотиды [66]. Достаточно часто такая стабилизирующая добавка может одновременно повысить и сродство АСОН к клеткам опухоли, облегчить ее проникновение внутрь клетки. Существует теоретическая возможность повысить чувствительность опухоли к АСОН и его адресную доставку путем соединения АСОН со специфическими белками или пептидами, имеющими соответствующие рецепторы на

поверхности клеток пораженного органа. Подобным образом была решена проблема с транспортом АСОН к опухоли пищевода. Для этого были использованы наноразмерные носители на основе полиэтиленамина и его модификации с помощью пептида аспарин-глицин-аргинин. Авторам удалось не только придать АСОН стабильности, но и доставить его к клеткам плоскоклеточной карциномы пищевода, выращенной из мышей balb-c [67]. Показано в эксперименте повышение противоопухолевой активности АСОН вследствие его радиоактивного йодирования, что имеет огромные перспективы в терапии рака щитовидной железы [68].

Заключение. Изучение молекулярно-биологических механизмов канцерогенеза, характеристик и особенностей опухолевых клеток имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение. Идентификация молекулярных мишеней, возникающих на различных этапах опухолевой прогрессии, молекулярные детерминанты нестабильности генома, позволяет прогнозировать их влияние на развитие заболевания, прогрессирование, лекарственную устойчивость, клинические результаты и возможности таргетной терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках государственного задания № FZEG-2020-0060 Минобрнауки России в сфере научной деятельности темы «Алгоритмы молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований и подходы к их таргетной терапии с применением клеточных и генетических технологий».

This work was financially supported by state task No FZEG-2020-0060 of the Russian Ministry of Science in the field of scientific research on the topic «Algorithms for molecular-genetic diagnosis of malignant neoplasms and approaches to their targeted therapy using cellular and genetic technologies».

Литература / References

1. Lemaire J., Larue R., Perrais M., Cauffiez C., Pottier N. Aspects fondamentaux du développement tumoral [Fundamental aspects of oncogenesis]. *Bull. Cancer* . 2020; 107(11):1148-1160. [In French]. doi:10.1016/j.bulcan.2020.08.004
2. Jacqueline C., Biro, P., Beckmann, C., Moller, A., Renaud, F., Sorci, G., Tasiemski, A., Ujvari, B., Thomas, F. Cancer: a disease at the crossroads of trade-offs. *Evol. Appl.* 2016; 10(3). doi:10.1111/eva.12444
3. Gambhir N., Harris SD, Everhart SE Evolutionary Significance of Fungal Hypermutators: Lessons Learned from Clinical Strains and Implications for Fungal Plant Pathogens. *mSphere* . 2022;7(3):e0008722. doi:10.1128/msphere.00087-22
4. Ovsepyan V.A., Rosin V.A., Zagoskina T.P. Possible association of gene polymorphism of xenobiotic biotransformation enzymes with the features of the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Clinical oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* . 2011; 4(4): p. 279-285.
5. Ovsepyan VA, Rosin VA, Zagoskina TP Possible association of gene polymorphism of xenobiotic biotransformation enzymes with the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Clinical oncohematology. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice* . 2011; 4(4): pp. 279-285. [In Russian].
6. Turmpenny PD, Ellard S., Cleaver R. Emery's Elements of Medical Genetics and Genomics. 15th - ed . Elsevier; 2017 . p.184-209 .
7. Efimova I.Yu., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Milakin A.G. Clinical and genetic aspects of hereditary colon cancer. Familial adenomatous polyposis. *Modern problems of science and education* . 2017; 5:79.
8. Efimova I.Yu., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina NV, Milakin AG Clinical and genetic aspects of hereditary colon cancer. Familial adenomatous polyposis. *Modern problems of science and education. Modern problems of science and education* . 2017; 5: 79. [In Russian].
9. Semyanikhina A.V., Pospekhova N.I., Filippova M.G., Golovina D.A., Rasulov A.O., Lyubchenko L.N. Clinical anamnestic and molecular genetic criteria for Lynch syndrome. *Advances in molecular oncology*. 2019;6(4):38-46. [In Russian].
10. Semyanikhina AV, Pospekhova NI, Filippova MG, Golovina DA, Rasulov AO, Lyubchenko LN Clinical-anamnestic and molecular-genetic criteria of Lynch syndrome . *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in molecular oncology*. 2019;6(4):38-46. [In English].
11. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *breast cancer*. 2021; 28(6):1167-1180. doi:10.1007/s12282-020-01148-2
12. Valdez JM, Nichols KE, Kesserwan C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *Br . J . Haematol* . 2017; 176(4):539-552. doi:10.1111/bjh.14461
13. Severskaya N.V., Polyakov V.G., Shishkov R.V., Ilyin A.A., Ivanova N.V., Pavlovskaya A.I., Kozlova V.M., Amosenko F.A., Lyubchenko L. N., Kazubskaya T.P., Koshechikina N.A., Mikhailova E.V., Matveeva I.I., Serebryakova I.N., Mikhailova S.N., Kalinchenko N.Yu. Three germline mutations in the RET gene in members of the same family with type 2A multiple endocrine neoplasia syndrome. *Problems of endocrinology*. 2016;62(6):28-32.
14. Severskaya NV, Polyakov VG, Shishkov RV, Ilyin AA, Ivanova NV, Pavlovskaya AI, Kozlova VM, Amosenko FA, Lyubchenko LN, Kazubskaya TP, Koshechikina NA, Mikhailova EV, Matveeva II, Serebryakova IN, Mikhailova SN, Kalinchenko N.Iu. Three RET germ - line mutations in a family with multiple endocrine neoplasia type 2 A syndrome . *Problemy Endokrinologii = Problems of endocrinology* . 2016; 62(6):28 - 32. [In Russian]. doi:10.14341/probl201662628-32
15. Larina I.I., Platonova N.M., Troshina E.A., Roslyakova A.A., Beltsevich D.G., Selivanova L.S., Yukina M.Yu., Nikankina L.V., Malysheva N .M., Tyulpakov A.N., Kovalevich L.D. Von Hippel-Lindau syndrome: features of treatment and observation. Clinical case and a brief review of the literature. *Archive of internal medicine*. 2019; 9(3): 165-171. doi : 10.20514/2226-6704-2019-9-3-165-171
16. Larina I . I . , Platonova N . _ M . , Troshina E . _ A . , Roslyakova A . _ A . , Beltsevich _ D . _ G . , Selivanova L . _ S . , Yukina M . _ Yu . , Nikankina L . _ V . , Malysheva N . _ M . , Tyulpakov _ _ A . _ N . , Kovalevich L . _ D . _ On Hippel - Lindau Syndrome : Aspects of treatment and Management . Case Report and Literature Review. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine* . 2019; 9(3):165-171. [In Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-165-171
17. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*. 2011; 144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013
18. Farmakovskaya M.D., Khromova N.V., Rybko V.A., Kopnin P.B. The role of the epithelial-mesenchymal transition in the regulation of the properties of cancer stem cells in solid tumors. *Russian biotherapeutic journal* . 2015 ; 14(4), 3-8 . doi: 10.17650/1726-9784-2015-14-4-3-8
19. Farmakovskaya MD, Khromova NV, Rybko VA, Kopnin PB The Role of Epithelial-Mesenchymal Transition in Regulation of Solid Tumors Cancer Stem Cells Characteristics. *R Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* . 2015; 14(4):3-8. [In Russian]. doi: 10.17650/1726-9784-2015-14-4-3-8
20. Venerin A., Venerina Ya., Alexandrov Yu. Cell functioning in norm and pathology in terms of the activity paradigm: Oncogenesis. *Medical Hypotheses* . 2020; 144:110-240 doi:10.1016/j.mehy.2020.110240
21. Frank G.A., Andreeva Yu.Yu., Moskvina L.V., Efremov G.D., Samoilova S.I. New WHO classification of prostate tumors. *Archive of pathology*. 2016;78(4):32-42. doi : 10.17116/ patol 201678432-42
22. Frank GA, Andreeva Yu.Yu., Moskvina LV, Efremov GD, Samoilova SI A new WHO classification of prostate tumors. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology*. 2016; 78(4):32 - 42. [In Russian]. doi:10.17116/patol201678432-42

16. Yoshioka K.-I., Matsuno Y., Hyodo M., Fujimori H. Genomic-Destabilization-Associated Mutagenesis and Clonal Evolution of Cells with Mutations in Tumor-Suppressor Genes. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(11):1643. doi:10.3390/cancers11111643.
17. Lee JK, Choi YL, Kwon M., Park PJ Mechanisms and Consequences of Cancer Genome Instability: Lessons from Genome Sequencing Studies. *Annu. Rev. Pathol.* 2016; 11:283-312. doi:10.1146/annurev-pathol-012615-044446
18. Lyzhko N.A. Molecular genetic mechanisms of initiation, promotion and progression of tumors. *Russian biotherapeutic magazine* . 2017; 16(4):7-17. doi:10.17650/1726-9784-2017-16-4-7-17
- Lyzhko NA Molecular-genetic mechanisms of initiation, promotion and progression of tumors. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy*. 2017; 16(4):7-17. [In Russian]. doi:10.17650/1726-9784-2017-16-4-7-17
19. Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Shabanov M.A., Kirsanov V.Yu., Kim E.A., Levkina N.V. Topical issues of carcinogenesis. *Clinical oncohematology* . 2019;12(1):101–6. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-101-106
- Vysotskaya IV, Letyagin VP, Shabanov MA, Kirsanov V.Yu., Kim EA, Levkina NV Current issues of carcinogenesis. *Clinical onkogematology = clinical oncohematology*. 2019;12(1):101–6. [In Russian]. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-101-106
20. Kushlinsky N.E., Nemtsova M.V. Molecular and biological characteristics of malignant neoplasms. *Herald RAMS* . 2014; 69(1–2):5–15 doi:10.15690/vramn.v69i1-2.934
- Kushlinskii NE, Nemtsova MV Molecular biological characteristics of cancer. *Vestnik RAMN =Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014; 69(1–2):5–15. [In Russian]. doi:10.15690/vramn.v69i1-2.934
21. Ruth JR, Pant DK, Pan TC, Seidel HE, Baksh SC, Keister BA, Singh R., Sterner Ch.J., Bakewell SJ, Moody SE, Belka GK, Chodosh LA Cellular dormancy in minimal residual disease following targeted therapy. *Breast Cancer Res* . 2021; 23(1):63. doi: 10.1186/s13058-021-01416-9.
22. Egeblad M., Nakasone ES, Werb Z. Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism. *dev. cell* . 2010; 18(6):884–901. doi: 10.1016/j.devcel.2010.05.012.
23. Fernandez A., Esteller M. Viral epigenomes in human tumorigenesis. *Oncogene*. 2010; 29(10):1405–20. doi:10.1038/nc.2009.517
24. Junttila MR, Evan GL p53 – a Jack-Of-All-Trades but master of none. *Nat. Rev. Cancer* . 2009; 9(11); 821–9. doi: 10.1038/nrc2728.
25. Pleshkan V.V., Alekseenko I.V., Zinovieva M.V., Vinogradova T.V., Sverdlov E.D. Promoters with specific activity in cancer cells in melanoma gene therapy. *Acta Naturae* . 2011; 3(2):14–23.
- Pleshkan VV, Alekseenko IV, Zinov'eva MV, Vinogradova TV, Sverdlov ED Promoters with cancer cell-specific activity for melanoma gene therapy. *Acta Naturae* . 2011;3(2):14–23. [In Russian].
26. Kovaleva O.V., Nazarova O.R., Matveev V.B., Grachev A.N. Molecular features of renal cell carcinoma: early diagnosis and prospects for therapy. *Advances in molecular oncology*. 2014;1(2):36–43. doi:10.17650/2313-805X.2014.1.2.36-43
- Kovaleva OV, Nazarova OR, Matveev VB, Grachev AN Molecular features of renal cell carcinoma: early diagnosis and perspectives for therapy. *Uspekhi molekulyarnoi onkologii = Advances in Molecular Oncology* . 2014; 1(2):36–43. [In Russian]. doi:10.17650/2313-805X.2014.1.2.36-43
27. Berger AH, Knudson AG, Pandolfi PP A continuum model for tumor suppression. *Nature*. 2011; 476(7359):163–9. doi: 10.1038/nature10275.
28. Chen Y., Fu LL, Wen X., Liu B., Huang J., Wang JH, Wei YQ Oncogenic and tumor suppressive roles of microRNAs in apoptosis and autophagy. *Apoptosis: an international journal on programmed cell death*. 2014; 19(8), 1177-1189. doi:10.1007/s10495-014-0999-7
29. Berdasco M., Esteller M. Aberrant epigenetic landscape in cancer: how cellular identity goes awry. *dev. cell* . 2010; 19(5):698–711. doi: 10.1016/j.devcel.2010.10.005
30. Hudler P. Genetic Aspects of Gastric Cancer Instability. *The Scientific World Journal* [Internet].2012 [cited 2015 Jan. 01]. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/761909/>
31. Kharchenko E.P. Some immunological aspects of carcinogenesis. *Oncology. Journal them. P.A. Herzen* . 2013;2(5):70-76.
- Kharchenko EP. Some immunological aspects of carcinogenesis. *Onkologiya. Journal im. PA Gertsena = PA Herzen Journal of Oncology*. 2013;2(5):70-76. [In Russian].
32. Bindea G., Mlecnik B., Fridman WH Natural immunity to cancer in humans. *Curr. Opin. Immunol*. 2010; 22(2):215–22. doi: 10.1016/j.coi.2010.02.006.
33. Grivennikov S., Greten FR, Karin M. Immunity, infl ammation and cancer. *cell*. 2010; 140(6):883–99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
34. Pastushenko I., Blanpain C. EMT Transition States during Tumor Progression and Metastasis. *Trends Cell Biol* . 2019; 29(3):212-226. doi: 10.1016/j.tcb.2018.12.001.
35. Petrova YI, Schecterson L., Gumbiner BM Roles for E-cadherin cell surface regulation in cancer. *Mol. Biol. cell* . 2016; 27(21):3233-3244. doi: .1091/mbc.E16-01-0058.
36. Vishwakarma R., McManus KJ Chromosome Instability; Implications in Cancer Development, Progression, and Clinical Outcomes. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(4):824. doi:10.3390/cancers12040824
37. Derizhanova I.S. Metaplasia of epithelial tissues: modern concepts (on the example of intestinal metaplasia of the mucous membrane of the stomach and esophagus). *Journal of Basic Medicine and Biology* . 2012; 3 : 23-30.
- Derizhanova IS Epithelial tissue metaplasia: current views (on the example of intestinal metaplasia of the gastric mucosa and esophagus). *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii = Journal of Fundamental Medicine and Biology* . 2012; 3:23-30. [In Russian].
38. Correa M., Piazuelo B. The gastric precancerous cascade . *J. Dig. Dis*. 2012; 13(1): 2-9. doi: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x.
39. Tomasetti C., Li L., Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *science* . 2017; 355(6331):1330-1334. doi: 10.1126/science.aaf9011.
40. Martincorena I., Fowler JC, Wabik A., Lawson ARJ, Abascal F., Hall MWJ, Cagan A., Murai K., Mahbubani K., Stratton MR, Fitzgerald RC, Handford PA., Campbell PJ., Saeb- Parsy K, Jones PH Somatic mutant clones colonize the human esophagus with age. *Science*. 2018; 362(6417):911-917. doi: 10.1126/science.aau3879.
41. Yokoyama A., Kakiuchi N., Yoshizato T., Nannya Y., Suzuki H., Takeuchi Y., Shiozawa Y., Sato Y., Aoki K., Kim SK, Fujii Y., Yoshida K., Kataoka K., Nakagawa MM, Inoue Y., Hirano T., Shiraiishi Y., Chiba K., Tanaka H., Sanada M., Nishikawa Y., Amanuma Y., Ohashi S., Aoyama I., Ogawa S. Age-related remodeling of oesophageal epithelia by mutated cancer drivers. *nature* . 2019; 565(7739):312-317. doi: 10.1038/s41586-018-0811-x.
42. Martincorena I., Roshan A., Gerstung M., Ellis P., Loo PV, McLaren S., Wedge DC, Fullam A., Alexandrov LB, Tubio JM, Stebbings L., Menzies A., Widaa S., Stratton MR, Jones Ph.H., Campbell PJ Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science*. 2015; 348(6237):880-886. doi: 10.1126/science.aaa6806.
43. Matsuno Y., Atsumi Y., Shimizu A., Katayama K., Fujimori H., Hyodo M., Minakawa Y., Nakatsu Y., Kaneko S., Hamamoto R., Shimamura T., Miyano S., Tsuzuki T., Hanaoka F., Yoshioka KI Replication stress triggers microsatellite destabilization and hypermutation leading to clonal expansion in vitro. *NatCommun* . 2019; 10(1):3925. doi:10.1038/s41467-019-11760-2
44. Yoshioka K.-i., Matsuno Y., Hyodo M., Fujimori H. Genomic-Destabilization-Associated Mutagenesis and Clonal Evolution of Cells with Mutations in Tumor-Suppressor Genes. *Cancers* 2019, 11, 1643; doi:10.3390/cancers11111643
45. Biron-Shental T., Liberman M., Sharvit M., Sukenik-Halevy R., Amiel A. Amniocytes from aneuploidy embryos have enhanced random aneuploidy and signs of senescence – can these findings be related to medical problems? *Gene*. 2015; 562(2):232-235. doi: 10.1016/j.gene.2015.02.075
46. Nicholson JM, Macedo JC, Mattingly AJ, Wangsa D., Camps J., Lima V., Gomes AM, Dória S., Ried T., Logarinho E., Cimini D. Chromosome mis-segregation and cytokinesis failure in trisomic human cells . *elife*. 2015; 4:e05068. doi: 10.7554/eLife.05068.

47. Zhu, J.; Tsai, HJ; Gordon, M.R.; Li, R. Cellular Stress Associated with Aneuploidy. *dev cell*. 2018; 44(4):420-431. doi: .1016/j.devcel.2018.02.002.
48. Haron NH, Mohamad Hanif EA, Abdul Manaf MR, Yaakub JA, Harun R., Mohamed R., Rose IM Microsatellite Instability and Altered Expressions of MLH1 and MSH2 in Gastric Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20(2):509-517. doi:10.31557/APJCP.2019.20.2.509
49. Belkovets A.V., Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Maksimov V.N. Gastric cancer: modern molecular genetic data (literature review). *Siberian journal of oncology*. 2014 ; 2(62) : 56-64.
- Belkovec AV, Reshetnikov OV, Kurilovich SA, Maksimov VN Gastric cancer: modern molecular genetic data (literature review). *Siberian journal of oncology* 2014;2(62): 56-64. [In Russian].
50. Chopra A. [99mTc] Human telomerase reverse transcriptase antisense mRNA oligonucleotide. In: *Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD)*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2008.
51. Carlomagno N., Incollingo P., Tammaro V., Peluso G., Rupealta N., Chiacchio G., Sandoval Sotelo ML, Minieri G., Pisani A., Riccio E., Sabbatini M., Bracale UM, Calogero A. , Dodaro CA, Santangelo M. Diagnostic, Predictive, Prognostic, and Therapeutic Molecular Biomarkers in Third Millennium: A Breakthrough in Gastric Cancer. *Biomed Res Int*. 2017;2017: 7869802. doi:10.1155/2017/7869802
52. Chen T., Xu XY, Zhou PH Emerging molecular classifications and therapeutic implications for gastric cancer. *Chin. J. Cancer*. 2016; 35:49. doi:10.1186/s40880-016-0111-5
53. Bibi F., Ali I., Naseer MI, Ali Mohamoud HS, Yasir M., Alvi SA, Jiman-Fatani AA, Sawan A., Azhar EI Detection of genetic alterations in gastric cancer patients from Saudi Arabia using comparative genomic hybridization (CGH). *PLOS One*. 2018; 13(9):e0202576. doi: 10.1371/journal.pone.0202576.
54. Sharma B., Angurana S., Bhat A., Verma S., Bakshi D., Bhat GR, Jamwal RS, Amin A., Qadri RA, Shah R., Kumar R. Genetic analysis of colorectal carcinoma using high throughput single nucleotide polymorphism genotyping technique within the population of Jammu and Kashmir. *Mol. Biol. Rep*. 2021; 48(8):5889-5895. doi: 10.1007/s11033-021-06583-8.
55. Lichtenstein AV Cancer research: a hurdle race. *Biochemistry (Mosc)*. 2014; 79(5):385-90. doi:10.1134/S0006297914050010
56. Ma C., Xie JW, Kuang AR, Huang R., Tang GS The effects of antisense oligonucleotides bcl-2/bcl-xl and bcl-2 on proliferation and apoptosis of breast cancer cells. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* . 2009; 40(5):780-3. Chinese.
57. Lucianò AM, Pérez-Oliva AB, Mulero V., Del Bufalo D. Bcl-xL: A Focus on Melanoma Pathobiology. *Int. J. Mol. Sci* . 2021; 22(5):2777. doi: 10.3390/ijms22052777.
58. Velcheti V., Schalper K. Basic Overview of Current Immunotherapy Approaches in Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2016; 35:298-308. doi:10.1200/EDBK_156572
59. Smirnova O.V., Borisov V.I. Immunotherapy in drug treatment of patients with metastatic triple negative breast cancer. *Oncology Magazine them . P. A. Herzen* . 2018; 7(6):60-66. doi:10.17116/onkolog2018706160
- Smirnova OV, Borisov VI Immunotherapy in the drug treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer. *Onkology. Journal im. PA Gertsena = PA Herzen Journal of Oncology*. 2018; 7(6):60-66. [In Russian]. doi:10.17116/onkolog2018706160
60. Kashyap AS, Thelemann T., Klar R., Kallert SM, Festag J., Buchi M., Hinterwimmer L., Schell M., Michel S., Jaschinski F., Zippelius A. Antisense oligonucleotide targeting CD39 improves anti-tumor T cell immunity. *J. Immunother. cancer*. 2019 ; Mar 12; 7(1):67. doi:10.17116/onkolog2018706160 10.1186/s40425-019-0545-9.
61. Nagini S. Breast Cancer: Current Molecular Therapeutic Targets and New Players. *Anticancer Agents Med. Chem* . 2017; 17(2):152-163. doi:10.2174/1871520616666160502122724
62. Xiu B., Chi Y., Liu L., Chi W., Zhang Q., Chen J., Guo R., Si J., Li L., Xue J., Shao ZM, Wu ZH, Huang S., Wu J. LINC02273 drives breast cancer metastasis by epigenetically increasing AGR2 transcription. *Mol. cancer*. 2019; 18(1):187. doi: 10.1186/s12943-019-1115-y.
63. Sun Y., Yan L., Guo J., Shao J., Jia R. Downregulation of SRSF3 by antisense oligonucleotides sensitizes oral squamous cell carcinoma and breast cancer cells to paclitaxel treatment. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2019; 84(5):1133-1143. doi: 10.1007/s00280-019-03945-9.
64. Skvortsova YV, Salina EG, Burakova EA, Bychenko OS, Stetsenko DA, Azhikina TL A New Antisense Phosphoryl Guanidine Oligo-2'-O-Methylribonucleotide Penetrates Into Intracellular Mycobacteria and Suppresses Target Gene Expression. *Frontiers in Pharmacology* . 2019; 10 . doi: 10.3389/fphar.2019.01049
65. Juliano RL The delivery of therapeutic oligonucleotides. *Nucleic Acids Research* . 2016; 44(14):6518-48. doi:10.1093/nar/gkw236
66. Linnane E., Davey P., Zhang P., Puri S., Edbrooke M., Chiarparin E., Revenko AS, Macleod AR, Norman JC, Ross SJ Differential uptake, kinetics and mechanisms of intracellular trafficking of next-generation antisense oligonucleotides across human cancer cell lines. *Nucleic Acids Res* . 2019; 47(9):4375-4392. doi:10.1093/nar/gkz214.
67. Zhou T., Jia X., Li H., Wang J., Zhang H., A Y., Zhang Z. New tumor-targeted nanosized delivery carrier for oligonucleotides: characteristics in vitro and in vivo. *Int. J. Nanomedicine* . 2011; 6:1527-34. doi:10.2147/IJN.S15239.
68. Moody TW, Nuche-Berenguer B., Jensen RT Vasoactive intestinal peptide/pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, and their receptors and cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* . 2016;23(1):38-47. doi: 10.1097/MED.0000000000000218.