

УДК 577.2;616-006

ИНАКТИВАЦИЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ РЕГУЛЯТОРОВ ВСЛЕДСТВИЕ МУТАЦИЙ В СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ

Обзор

© 2020 М.В. Немцова^{1,2}, Д.С. Михайленко^{1,2*}, Е.Б. Кузнецова¹,
И.И. Быков¹, А.А. Замятнин (мл.)^{1,3}

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет),
119991 Москва, Россия; электронная почта: dimserg@mail.ru

² ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, 115478 Москва, Россия

³ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
НИИ Физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, 119991 Москва, Россия

Поступила в редакцию 27.04.2020

После доработки 19.05.2020

Принята к публикации 19.05.2020

Основные события канцерогенеза связаны с соматическими мутациями в онкогенах и генах-супрессорах – событиями, представляющими собой изменение нуклеотидной последовательности ДНК. Не меньшую роль в развитии новообразований играют эпигенетические изменения, выражающиеся в aberrантном метилировании ДНК, модификациях гистоновых белков и перестройке структуры хроматина. В связи с этим особый интерес вызывают мутации в генах, которые кодируют ключевые участники эпигенетической регуляции: ферменты, метилирующие/деметирующие ДНК; ферменты, ковалентно присоединяющие или снимающие регуляторные метки с гистонов; компоненты мультипротеиновых комплексов ремоделирования нуклеосомы; вспомогательные белки и кофакторы указанных выше типов молекул. В настоящем обзоре описаны как герминальные, так и в большей мере соматические мутации основных эпигенетических регуляторов в солидных опухолях у человека, а также рассмотрены функциональные последствия этих мутаций на клеточном уровне. Отдельно охарактеризованы клинические ассоциации соматических мутаций в эпигенетических регуляторах, ДНК-диагностика врожденных онкологических синдромов при герминальных мутациях SMARCB1-белков, а также препараты для химиотерапии солидных новообразований, прямо воздействующие на измененные эпигенетические регуляторы. Обзор ориентирован на широкий круг молекулярных биологов, генетиков, онкологов и смежных специалистов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мутация, ремоделирование хроматина, модификация гистонов, ген-супрессор, метилирование ДНК.

DOI: 10.31857/S0320972520070027

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования составляют существенную часть социально-значимых заболеваний, а также причин инвалидизации и смертности у человека. Согласно обобщенным статистическим данным, в 2018 г. в мире зарегистрировали ~18,1 млн впервые выявленных случаев онкозаболеваний и 9,6 млн смертей от них [1]. В России эти показатели в 2018 г. составили

624 тыс. и 293 тыс. соответственно [2]. Остаются актуальными исследования механизмов канцерогенеза и поиск новых диагностических и прогностических молекулярных маркеров, которые позволили бы расширить возможности лабораторной диагностики и лечения в онкологии, в том числе с применением молекулярно-генетических методов.

В основе канцерогенеза лежат генетические и эпигенетические изменения, которые приводят к изменениям в функционировании основных протоонкогенов и генов-супрессоров, модифицируют работу ключевых внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих в норме клеточную пролиферацию. В большинстве генетических работ исследователи фокусируются на изучении онкогенов и генов-супрессоров, как основных регуляторов клеточной пролифера-

Принятые сокращения: ВПС – высокопроизводительное секвенирование, miРНК – малые интерферирующие РНК, нкРНК – длинные некодирующие РНК, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, РМЖ – рак молочной железы, РМП – рак мочевого пузыря, РПЖ – рак предстательной железы.

* Адресат для корреспонденции.

ции, идентифицируют и характеризуют мутации в этих генах [3, 4]. Вместе с тем во многих типах опухолей описаны драйверные мутации в генах, отвечающих за дифференцировку клеток, организацию внеклеточного матрикса и опухолевого микроокружения, энергетический метаболизм и другие функции, не относящиеся непосредственно к регуляции прохождения клеточного цикла [5–8]. Отдельного внимания заслуживают гены, кодирующие участников эпигенетической регуляции генной экспрессии. Часть из них не охарактеризованы как классические онкогены или гены-супрессоры, и на протяжении предшествующих десятилетий исследователи уделяли им меньше внимания. Однако в последние годы показано, что 20–50% генов ремоделирования хроматина, метилирования ДНК, модифицирования гистонов и других эпигенетических регуляторов мутируют в процессе канцерогенеза [9–11]. Изучение функций этих генов в норме и значение обнаруженных в них мутаций для канцерогенеза может привести к более глубокому пониманию развития солидных опухолей у человека и формированию новых групп диагностических и прогностических молекулярных маркеров.

МЕХАНИЗМЫ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

В общем виде эпигенетическими модификациями называют такие молекулярные изменения, которые приводят к изменению экспрессии генов без нарушения кодирующей последовательности ДНК. Это довольно широкое определение с некоторой долей условности; например, регулирование экспрессии генов конечными эффекторными звеньями в сигнальных путях факторов роста или воздействие на гормоночувствительные элементы в промоторе традиционно не рассматривают в качестве эпигенетических событий. В основном к эпигенетическому уровню регуляции относят изменения, которые влияют на конденсацию и структуру хроматина. Эти модификации хроматина определяют доступность энхансеров, промоторов и других важных для транскрипции участков гена для регуляторных белков. Выделяют четыре механизма эпигенетической регуляции: метилирование/деметилирование ДНК, модификация гистонов, ремоделирование нуклеосом и действие некодирующих РНК [12]. Несмотря на обратимый характер эпигенетических модификаций, все эти механизмы регулируют структуру хроматина и создают устойчивые закономерности экспрессии генов в клетках, причем паттерн ме-

тилирования ДНК может наследоваться в ряду митотических делений. С точки зрения патологии человека и значимости для медицинской генетики нарушения эпигенетической регуляции представляют наибольший интерес при болезнях импринтинга (синдромах Прадера–Вилли, Ангельмана и Видемана–Беквита) и других аномалиях развития, проявляющихся в раннем детском возрасте и возникающих вследствие ошибок время- и тканеспецифического паттерна экспрессии генов [13], а также при канцерогенезе. В последние годы показано, что нарушение всех четырех эпигенетических механизмов (аномальное метилирование ДНК, ковалентные модификации гистонов, изменение профиля некодирующих РНК, ремоделирование нуклеосом) часто происходит в солидных опухолях различных патоморфологических типов. Нарушение эпигенетической регуляции играет значительную роль в развитии первичной опухоли, ее прогрессии и метастазировании [14].

Если рассматривать регуляцию экспрессии на уровне РНК, то эпигенетические механизмы представлены в этом отношении малыми интерферирующими РНК (миРНК) и действием длинных некодирующих РНК (нкРНК). Первые из них – миРНК – являются короткими РНК длиной 19–25 н., которые специфическим образом подавляют экспрессию генов посредством связывания с таргетной мРНК и ее последующей деградации. Гены миРНК локализованы преимущественно в интронах структурных генов, реже – в их кодирующих последовательностях. Причем 98 из 186 ассоциированных с канцерогенезом генов миРНК локализованы в нестабильных участках генома, подверженных амплификации, делеции, разрывам и воссоединениям – все это вносит вклад в изменение паттерна экспрессии миРНК наряду с влиянием функциональных регуляторов [15]. В частности, амплификация *miR-30d* и делеция *miR-200b* ассоциированы с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [16]. Такие комплексные изменения экспрессионного ландшафта миРНК при нарастании нестабильности генома описаны в тройном негативном раке молочной железы (РМЖ), опухолях головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциноме и других опухолях [15, 17, 18].

Второй класс регуляторных РНК, осуществляющих эпигенетическую регуляцию, представлен длинными нкРНК – молекулами РНК длиной более 200 н., которые не кодируют белок. В цитоплазме нкРНК препятствуют деградации мРНК, а в ядре осуществляют свои функции через механизмы посттрансляционной модификации белков – эпигенетических регуляторов, участвуют в модификации гистонов и мети-

лировании ДНК, ремоделировании хроматина. В частности, длинная нкРНК *HOTAIR*, транскрибируемая с локуса *HOXC*, взаимодействует с *PRC2*, способствует метилированию гистона H3 ($H3K27me3$) и эпигенетическому сайленсингу локуса *HOXD* в РМЖ. Аналогичным образом через $H3K27me3$ действует длинная нкРНК *LUCAT1* в отношении промоторов генов-супрессоров при НМРЛ и нкРНК *TUG1* – в глиомах. Локализованная внутри третьего CpG-островка гена-супрессора *TCF21* длинная нкРНК *TARID* участвует в деметилировании ДНК. *TARID* транскрибируется в обратном направлении, затем связывается с фактором репарации *GADD45A*, обладающим деметилирующей активностью, белками *TDG* и *TET*, после чего сформировавшийся комплекс узнает промотор *TCF21* и снимает его гиперметилированное состояние, что может снижать способность опухоли к прогрессии; эти исследования были выполнены на плоскоклеточных карциномах головы и шеи. Другой пример негативной регуляции – конкуренция за связывание с энхансером промоторов гена длинной нкРНК *PVT1* и онкогена *MYC* при РМЖ. Измененные профили экспрессии длинных нкРНК показаны при многих солидных опухолях: РМЖ, раке предстательной железы (РПЖ), НМРЛ, опухолях головы и шеи, колоректальном раке, раке пищевода и других опухолях у человека [19–22]. Однако нарушения эпигенетической регуляции на уровне миРНК и длинных нкРНК характеризуются в большей мере измененным паттерном экспрессии с разной воспроизводимостью у различных исследователей, а не точковыми мутациями в кодирующих их генах. Иным образом обстоит дело со структурными генами, кодирующими белки – эпигенетические регуляторы, реализующие свое действие непосредственно на уровне геномной ДНК и ее упаковки в хромосомах.

Использование высокопроизводительного секвенирования (ВПС) для анализа опухолевого экзона позволило выявить точковые мутации в генах, кодирующих эпигенетические факторы и хроматин-модифицирующие ферменты, в солидных опухолях у человека с частотой, которая сопоставима с онкогенами и генами-супрессорами. Поскольку эпигенетические нарушения являются ключевыми событиями канцерогенеза и возникают уже в предраковых изменениях и на ранних стадиях развития первичной опухоли, вопрос о механизмах, приводящих к этим изменениям, остается одним из наиболее актуальных в молекулярной онкогенетике [3]. Точковые соматические мутации в кодирующей последовательности генов эпигенетических регуляторов могут приводить к эпигенетическим изменени-

ям в геноме в целом и оказывать существенное влияние на инициацию развития новообразований. С помощью ВПС опухолевых экзотов обнаружены мутации в генах метилирования/деметилирования ДНК, регуляторов структуры хроматина *SMARCA4*, *PBRM1*, *ARID1A*, *ARID2*, *ARID1B*, *DNMT3A*, *TET2*, *MLL1/2/3*, *NSD1/2*, *SETD2*, *EZH2*, *BRD4* [23]. С точки зрения функциональных последствий мутаций можно условно выделить следующие группы генов эпигенетической регуляции: метилирования CpG-островков геномной ДНК, ковалентной модификации гистоновых белков, комплексов ремоделирования нуклеосом.

МУТАЦИИ В ГЕНАХ, РЕГУЛИРУЮЩИХ МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК

Метилированием ДНК у человека называют присоединение метильной группы к цитозину в 5'-положении пиримидинового кольца. Эта модификация может быть осуществлена по отношению к цитозину, входящему в CpG-динуклеотид. В 5'-регуляторных районах и промоторах 70% генов у человека находятся скопления CpG-динуклеотидов, называемые CpG-островками (участок длиной не менее 200 п.н. с отношением наблюдаемого к ожидаемому количеству CpG-пар, превышающему 60%) [24]. Метилирование CpG-островков – основной механизм эпигенетического сайленсинга генов. Гиперметилированные последовательности привлекают метилцитозин-связывающие белки, затем гистоновые деацетилазы и их корепрессоры, которые вместе формируют конденсированную, транскрипционно не активную структуру хроматина. При метилировании ДНК донором метильной группы служит S-аденозилметионин, а саму реакцию осуществляют ферменты ДНК-метилтрансферазы; при этом метилирование ДНК в клетках носит обратимый характер. Мутации в генах, являющихся ключевыми участниками процессов метилирования или деметилирования ДНК, могут влиять на активность онкогенов и генов-супрессоров как через изменение доступности их промоторов для транскрипционных факторов, так и посредством конденсации/деконденсации хроматина на более протяженных участках, включающих эти гены. В целом, при канцерогенезе наблюдают локальное гиперметилирование CpG-островков в промоторах генов-супрессоров и тотальное гипометилирование генома, что повышает его нестабильность [25]. Гиперметилирование генов-супрессоров описано практически при всех солидных опухолях человека (табл. 1), для неко-

Таблица 1. Часто гиперметилированные гены в опухолях у человека

Опухоль	Гиперметилированные гены	Ссылка
Меланома	<i>RASSF1, MLH1</i>	[26]
Немелкоклеточный рак легкого	<i>MGMT, RARB, DAPK1, KCNIP4, ZEB2, FOXF1, PTPRN2, CDKN2A, RASSF1, GSTP1, APC, SHOX2*, CDH13</i>	[27, 28]
Плоскоклеточные карциномы	<i>RASSF1, DAPK1, CDKN2A, PTEN, MGMT, CDH1, PAX1/5, FANCB, FOXI2, NEIL1, SALL3, AGTR1, LXN, ZNF154, NDN, MINT1/2, HOXA9, SFRP1, PTPRD, CLDN11, TIMP3</i>	[16, 27, 29]
Рак мочевого пузыря	<i>NPTX2, ZIC4, MGMT, GDF15, HOXA9, VIM*, MSH6, TBX2/3, CCND2, CDKN2A/B, TWIST1*, NID2*, ONECUT2*, CCNA1*, BCL2*, EOMES*, PRSS3, SOX1*, IRAK3*, RASSF1, HIC1</i>	[30, 31]
Светлоклеточный рак почки	<i>VHL, RASSF1*, FHIT, BNC1, FBN2, SFRP1, APC, RARB*, CDH1, PTGS2</i>	[28, 31, 32]
Рак простаты	<i>GSTP1*, APC*, RARB*, CDKN2A, MGMT, PTGS2, RPRM, TIG1, CD44</i>	[28, 33]
Колоректальный рак	<i>APC, VIM*, MGMT, SEPTIN9*, BMP3, NDRG4, MLH1, SEPT9, ZNF331</i>	[16, 28]
Рак молочной железы	<i>ITIH5, DKK3, RASSF1, BRCA1, PTEN, PITX2, PSAT1, CDO1, GHSR</i>	[28, 34, 35]
Рак яичников	<i>BRCA1, PTEN, HIC1, CDH1, APC, MLH1, HIC1</i>	[36]
Рак шейки матки	<i>MLH1/3, MGMT, BRCA1, FANCF</i>	[36]
Рак щитовидной железы	<i>DAPK, PTEN, RARB, RAPIGAP, RASSF1A, SLC5A8, TIMP3</i>	[37]
Рак желудка	<i>CDKN2A, CDH1/6, RASSF1, XAF1, SFRP1/2</i>	[38]
Глиомы	<i>MGMT, XRCC5, ATM</i>	[39]

Примечание. * Гены, гиперметилирование которых определяют в составе диагностических тест-систем; полужирным шрифтом выделены гены, гиперметилирование которых высокоспецифично для данного типа опухоли.

торых генов — с частотой более 90%, что позволяет использовать их в качестве диагностических маркеров заболевания [26–39]. Вместе с тем использование профилей метилирования для диагностики имеет ограничения в силу разного уровня метилирования различных участков 5'-регуляторных районов и невысокой специфичности метилирования генов-супрессоров по отношению к конкретному патоморфологическому типу опухоли.

ДНК-метилтрансферазы кодируются семейством генов *DNMT*. Продукты генов *DNMT3A* и *DNMT3B* осуществляют метилирование *de novo*, тогда как основным ферментом, ответственным за поддержание паттерна метилирования ДНК после репликации, является ДНК-метилтрансфераза 1, которая связывается с гемиметилированными молекулами ДНК и кодируется геном *DNMT1* [40]. Первоначально соматические мутации в генах ДНК-метилтрансфераз были изучены не в солидных опухолях, а при онкогематологических заболеваниях. Так, 11% пациентов с Т-клеточной лимфомой несут мутации

DNMT3A, которые в 70% случаев сосуществуют с мутациями *TET2*, участвующими в окислении метилцитозина и деметилировании ДНК; такие случаи сочетанных мутаций могут быть чувствительны к деметилирующим агентам [41]. При остром миелолейкозе мутации *DNMT3A* встречались в 23% случаев и были ассоциированы со снижением общей выживаемости [42]. Онкогенная роль мутаций *DNMT3A* подтверждена на модельных организмах: мыши с нокаутом гомологичного гена *Dnmt3a* имели нарушения дифференцировки гемопоэтических клеток, что вместе с мутациями *c-Kit* приводило к их усиленной пролиферации (предлейкемическому фенотипу) [43].

В это же время были получены результаты, свидетельствующие о гиперэкспрессии ферментов *DNMT1*, *DNMT3A* и *DNMT3B* в различных солидных опухолях у человека, ассоциированной с прогрессией новообразований. Например, гиперэкспрессия *DNMT1* ассоциирована с aberrантным метилированием ДНК, метастазированием в лимфатические узлы и неблагоприятно

ятым прогнозом у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [44]. Повышенная экспрессия DNMT3B связана с высоким уровнем интенсивно метилированного фенотипа – CpG island methylator phenotype) и прогрессией опухоли при колоректальном раке [45].

Соматические мутации в генах ДНК-метилтрансфераз в солидных опухолях были описаны в основном в раке легких, РПЖ и колоректальном раке [46]. Мутации DNMT3A также были выявлены в 1,2% случаев папиллярной тиреокарциномы, где они были ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [47]. Из трех генов ДНК-метилтрансфераз в солидных опухолях точковые мутации встречаются в основном в DNMT3A. В настоящее время описано более 70 миссенс-мутаций, ассоциированных с пролиферацией и формированием колоний, миграцией и нарушениями дифференцировки несущих их клеток. Эти мутации распределены по всей кодирующей части гена, однако в DNMT3A описана горячая точка мутагенеза – кодон 882, в нем встречаются мутации R882H/C/P. Мутации в кодоне 882 меняют структуру каталитического домена ДНК-метилтрансферазы, они ассоциированы со всеми перечисленными выше онкогенными свойствами миссенс-мутаций DNMT3A [46].

Функция метилирования ДНК как эпигенетического регулятора зависит не только от ДНК-метилтрансфераз, но и в немалой мере от метилцитозин-связывающих белков, среди которых основным участником распознавания метилированной ДНК является MBD1. Он способен специфически связываться с метилированной ДНК, привлекать другие белки-репрессоры и подавлять транскрипцию с промоторов метилированных генов. Точковые соматические мутации MBD1, затрагивающие метилцитозин-связывающий домен, определены в раке легкого, колоректальном раке, эндометриоидном раке и раке поджелудочной железы; MBD2 и MBD3 – в некоторых клеточных линиях колоректального и эндометриоидного рака соответственно; мутации сдвига рамки считывания MBD4 – в широком спектре новообразований с микросателлитной нестабильностью (MSI – microsatellite instability); возможно, в этом случае их можно рассматривать как мутации-пассажиры. Внимание исследователей резистентности опухолей к терапии привлекает вовлеченный в процесс репарации ДНК MBD1. Его инактивация может быть связана с ответом на воздействия, вносящие разрывы в ДНК: чувствительности к лучевой терапии и химиотерапии цисплатином [48, 49].

Метилцитозин-связывающие белки и ДНК-метилтрансферазы задействованы в эпигенети-

ческой регуляции путем метилирования геномной ДНК и связанных с этим эффектов, однако немаловажную роль играет обратный процесс – деметилирование ДНК. Ключевым участником деметилирования является метилцитозин-деоксигеназа 2, которая переводит 5-метилцитозин в 5-гидроксиметилцитозин и кодируется геном TET2. Наиболее часто инактивация TET2 встречается при онкогематологических заболеваниях, при которых впервые была детально изучена его функция как гена-супрессора опухолевого роста. Потеря функции TET2 приводит к гиперметилированию ДНК и последующему нарушению генной экспрессии в гемопоэтических стволовых клетках, что рассматривается как начальный этап миелоидной злокачественной трансформации при миелодиспластическом синдроме и остром миелолейкозе, реже при лимфолейкозах [50, 51]. Мутации TET2 встречаются в 30–50% случаев хронического миелолейкоза, 10–30% случаев острого миелолейкоза и миелодиспластического синдрома. Имеются данные не только о деметилирующей, но и о другой биологической функции TET2 – привлечении белков, участвующих в репарации ДНК. Случаи лейкозов с мутацией TET2 более чувствительны к лечению гипометилирующими агентами (ГМА). Учитывая роль белка TET2 в обеспечении стабильности ДНК, потенциальной эффективностью при лечении ГМА-резистентных миелолейкозов могут обладать PARP-ингибиторы [52].

Соматические мутации TET2 были выявлены с помощью ВПС при секвенировании экзонов эндометриоидного рака [53], нейроэндокринных опухолях почек [54], делеции TET2 выявляют примерно в 70% светлоклеточных карцином яичников [55]. При исследовании TET2 в солидных опухолях были обнаружены его дополнительные функции. Показано, что инактивация TET2 приводит к снижению экспрессии каспазы 4, в результате гиперметилирования промотора кодирующего ее гена CASP4, что способствует пролиферации опухолевых клеток линии MCF-7. Иными словами, проапоптотическая каспаза 4 является мишенью для TET2 в клетках РМЖ [56]. Ассоциация инактивации TET2 с гиперметилированием регуляторных районов генов была также продемонстрирована на примере опухолей паразитовидных желез [57]. В другом эксперименте показано, что TET2 активирует сигнальный путь IFN- γ /JAK/STAT для контроля экспрессии хемокинов и молекулы PD-L1, что связано с выраженностью инфильтрации опухоли лимфоцитами и эффективностью противоопухолевого иммунитета. Снижение активности TET ассоциировано со

снижением уровня хемокинов Th1-клеток, уменьшением количества инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и прогрессией колоректального рака [58].

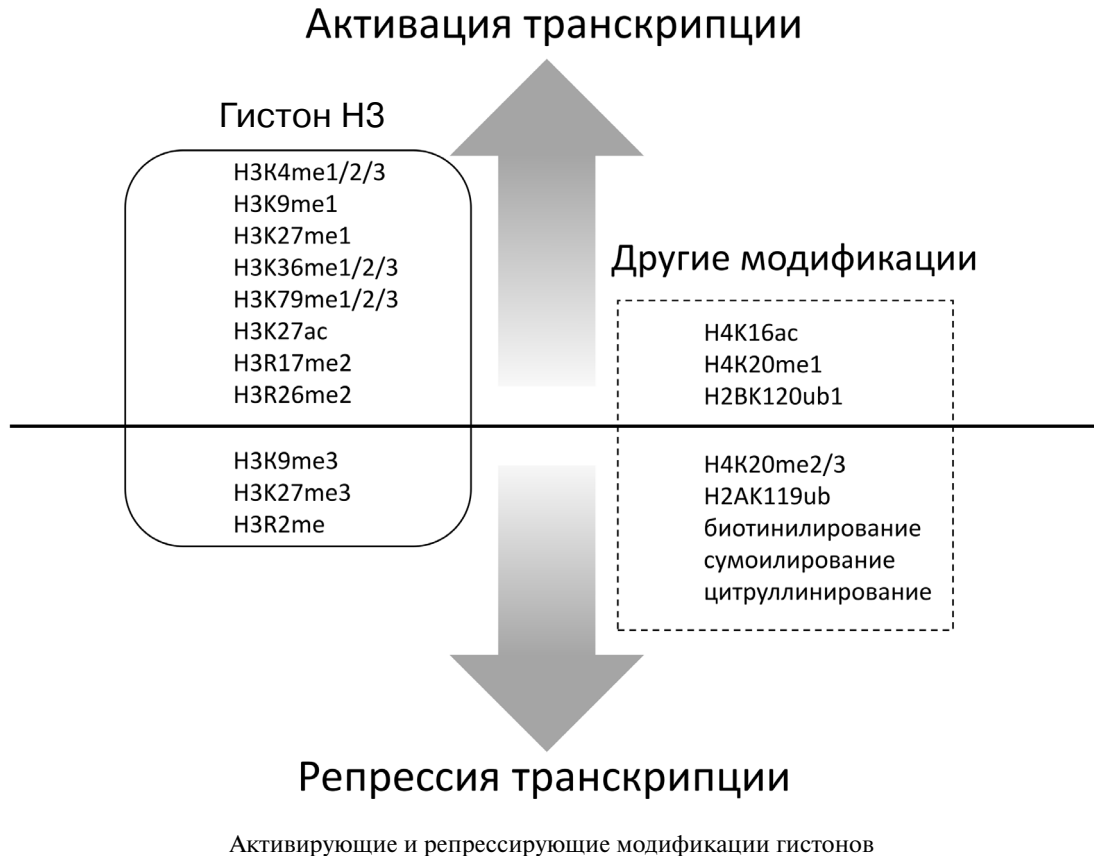
Повреждения *TET2* могут являться следствием вторичных соматических мутаций, возможно, влияя на резистентность к проводимой терапии. У 83 пациентов с НМРЛ проведено ВПС 416 онкогенов и генов-супрессоров в образцах опухолей с ранее идентифицированной мутацией, обеспечивающей чувствительность к ингибиторам EGFR. В исследуемой когорте большинство пациентов сохраняли первичную сенситизирующую мутацию, однако 36% опухолей приобрели вторичную мутацию T790M, связанную с резистентностью к ингибиторам EGFR I и II поколения, и у 12% наблюдали вторичную мутацию *TET2*, либо амплификацию *SOX2* в отсутствие T790M [59]. В недавнем исследовании секвенировали панель из 409 генов, вовлеченных в канцерогенез, и выявили вторичные мутации *TET2* в виде делеций, которые были ассоциированы с резистентностью к мультикиназному ингибитору сунитинибу при таргетной терапии почечно-клеточного рака [60]. Здесь следует отметить, что в подобных работах с ВПС важно проводить парное секвенирование как опухолевого образца, так и референсного образца периферической крови. Соматические генетические варианты *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *SF3B1*, *CBL*, *JAK2* и некоторых других генов могут образовываться в норме, присутствовать в лейкоцитах и лимфоцитах внутри среза опухоли и отражать клональность гемопоэза, а не канцерогенез. Сравнение с контрольным образцом показывает, что лишь 8% соматических вариантов в опухолевой ДНК, которые локализованы в связанных с гемопоэзом генах, представляют собой опухоль-специфические мутации [61]. Рассмотренные выше мутации локализованы в генах, модифицирующих азотистые основания нуклеотидов или непосредственно узнающих такие модификации. Вместе с тем комплексное изменение хроматина при канцерогенезе становится возможным при накоплении мутаций как в ферментах эпигенетической регуляции на уровне ДНК, так и в модификаторах гистоновых белков.

ИЗМЕНЕНИЯ БЕЛКОВ ХРОМАТИНА ВСЛЕДСТВИЕ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ, КОДИРУЮЩИХ ГИСТОНЫ И ИХ МОДИФИКАТОРЫ

Несмотря на эволюционную консервативность первичной структуры, гистоновые белки

человека обладают широкой изменчивостью благодаря обратимым посттрансляционным модификациям, которые важны для модулирования хроматина и транскрипции генов. Большинство из них локализованы в выступающих концевых участках гистонов (хвостах), гораздо меньшее количество — в гистоновом коре. Среди ковалентных модификаций встречаются метилирование, ацетилирование, фосфорилирование, присоединение крупных химических соединений (сумоилирование, убиквитинилирование, биотинилирование) и некоторые другие изменения; одни из них действуют однонаправленно, тогда как другие могут активировать или репрессировать транскрипцию в данном участке ДНК в зависимости от того, какой именно аминокислотный остаток и в какой молекуле модифицируется. Комбинация модификаций гистонов создает гистоновый код, который наряду с метилированием ДНК и последовательностью нуклеотидов определяет транскрипционно активные участки генома [62]. Основные активирующие и репрессирующие модификации гистонов отражены на рисунке. Чаще всего химические группы присоединяются к хвосту гистона H3. Модификаторы гистонов условно делят на три группы: присоединяющие химические группы, удаляющие эти группы, и белки, связывающиеся с модифицированными гистонами [63].

В структуре мутационных профилей генов эпигенетической регуляции в опухолях у человека точковые мутации модификаторов гистонов составляют существенный сегмент. Например, ВПС экзона меланомы показал, что 30% мутаций приходится на эпигенетические регуляторы, из них в первых строках были гены, кодирующие ферменты модификации гистонов: *MECOM*, *MLL2*, *SETD2*, *IDH1*, а также гены ремоделирования хроматина (*ARID1B*, *ARID2*) и деметилирования ДНК (*TET2*). Биоинформатический анализ мутаций в меланоме по базе данных TCGA (The Cancer Genome Atlas) показал, что у 92% пациентов имеется не менее одной мутации в гене эпигенетического модулятора, а в 65% случаев имеются мутации в нескольких генах эпигенетической регуляции [64]. В настоящее время в различных типах опухолей описано немало соматических мутаций в генах, кодирующих ферменты модификации гистонов. Один из них — *EZH2*, кодирующий энзиматический компонент комплекса PRC2 (Polycomb Repressive Complex 2). Каталитическая субъединица *EZH2* этого комплекса метилирует лизин 9 (H3K9me) и лизин 27 (H3K27me) в гистоне H3. Обе указанные метки являются репрессирующими модификациями и приводят к сайленсин-



гу гена-мишени. Существует моно-, ди- и три-метилирование лизина 27 гистона H3 с образованием H3K27me1, H3K27me2 и H3K27me3. В ряде опухолей наблюдали амплификацию гена *EZH2* и повышенный уровень H3K27me3. Это согласуется с исследованиями на мышах, в которых гиперэкспрессия гомологичного гена *Ezh2* индуцирует трансформацию лимфоидных клеток [65]. Интересно, что миссенс-мутация p.L27M в гистонах H3.3 и H3.1 в диффузных глиобластомах у детей приводят к ингибированию ферментативной активности *EZH2* и снижению количества H3K27me3 [66]. Отчасти плейотропное действие *EZH2* может объясняться тем, что, с одной стороны, мутации этого гена с усилением функции приводят к общегеномному увеличению H3K27me3, связанного с репрессией транскрипции. С другой стороны, обнаружено функциональное взаимодействие между организацией топологически ассоциированных хроматиновых доменов и транскрипционными изменениями, опосредованными мутацией *EZH2*. Мутация p.Y646* приводит к молчанию целых доменов и одновременной инактивации множества генов-супрессоров. Иными словами, мутации *EZH2* могут изменять топологию и функцию хроматиновых доменов, способ-

ствуя канцерогенезу [46, 67]. На первый взгляд противоречивые экспериментальные данные о роли *EZH2* в канцерогенезе — это далеко не первый случай, когда задействованный в ключевых внутриклеточных процессах ген может проявлять онкогенные или, наоборот, онкосупрессорные свойства в зависимости от типа опухолевых клеток и активации различных сигнальных путей. Так, ген *SFRP1* был охарактеризован как опухолевый супрессор в клетках РПЖ, рака почки, колоректального рака и других опухолях; инактивация этого гена вследствие aberrантного метилирования или miРНК была сопряжена с пролиферацией, миграцией и инвазией опухолевых клеток. Однако в клетках рака желудка, базального и тройного негативного РМЖ, метастатического (но не первичного) рака почки наблюдали повышение экспрессии *SFRP1* по мере прогрессии опухоли. Отметим, что эволюционно древний сигнальный путь Wnt и, в частности, его участник — белок *SFRP1* — взаимодействуют с сигнальными путями трансформирующего фактора роста β , SHH/ β -катенина, андрогенового рецептора. Возможно, супрессорные функции *SFRP1* на этапе инициации опухоли могут впоследствии по мере активации других внутриклеточных каскадов взаимодей-

ствий уступить место функциям SFRP1 как ко-фактора в перекрещивающихся сигнальных путях с онкогенными свойствами [68].

Гены гистоновых метилтрансфераз также приобретают мутации в канцерогенезе. В частности, ВПС образцов рака мочевого пузыря (РМП) показало, что среди генов 50 гистоновых метилтрансфераз ген *KMT2D* имел самую высокую частоту мутаций: соматические мутации этого гена выявлены в 28% случаев заболевания. Группа пациентов с мутациями *KMT2D* имела более длительную выживаемость, чем группа без мутаций [69]. Кодированный этим геном фермент KMT2D – основная монометилтрансфераза, вносящая модификацию в лизин 4 гистона H3 (H3K4) у млекопитающих, в том числе человека. Высокая частота драйверных мутаций и значимая роль инактивации *KMT2D* в канцерогенезе была ранее продемонстрирована и в других типах опухолей. Так, используя данные TCGA при НМРЛ, было охарактеризовано большое количество соматических мутаций в генах метилтрансфераз (*SETD1A*, *SMYD3*, *PRDM9*, *SETDB1*, *EZH2*, *SMYD2*) и деметилаз (*KDM5A/B*, *KDM6A/B*, *KDM2A*). Мутации в функционально значимых доменах ассоциированы с уровнем экспрессии или активностью белковых продуктов, которые, в свою очередь, ассоциированы с общей выживаемостью пациентов с НМРЛ. При гиперэкспрессии гистоновых деметилаз H3K4 (*KDM1A*, *KDM5A*, *KDM5B* и *KDM5D*) пациенты имеют неблагоприятный прогноз. Сниженная экспрессия гистоновой метилтрансферазы H3K4 – *SMYD3* – и повышение экспрессии *EZH2* и *KDM6A* обратно коррелирует с общей выживаемостью [70]. Другие гены гистоновых деметилаз, *KDM5A* и *KDM5B*, также идентифицированы как регуляторы плотности упаковки хроматина, гиперэкспрессирующиеся при канцерогенезе [71]. В приведенных примерах онкогенными свойствами обладали инактивирующие мутации в генах метилтрансфераз и точковые мутации с изменением функции в генах гистоновых деметилаз, хотя, как было отмечено выше, в различных типах опухолей эта тенденция может быть не столь однозначна. Помимо метилирования, не меньшую роль в изменении гистонового кода при канцерогенезе играет ацетилирование гистоновых белков.

Ген *EP300* кодирует гистонацетилтрансферазу, которая ацетирует гистоны и регулирует транскрипцию в ходе пролиферации и дифференцировки клеток. Опубликована работа с применением ВПС, в которой исследовали мутации в 44 ассоциированных с РМЖ генах. Кластерный анализ выявил когорту пациентов с тройным негативным РМЖ, которая при наибо-

лее низком уровне патогенных соматических мутаций характеризовалась наличием точковой мутации p.G211S в гене *EP300*. Мутация p.G211S ассоциирована с низким риском рецидивов и увеличением безрецидивной выживаемости у пациентов с РМЖ [72]. Ген *EP300* состоит в одном семействе с паралогиичным геном *CREBBP*, также участвующим в эпигенетической регуляции. Суммарно соматические мутации в этих генах могут достигать 30% при уротелиальной карциноме. При РМП более половины всех миссенс-мутаций кластеризуются в гистон-ацетилтрансферазном домене, катализирующем перенос ацетильной группы на молекулы-мишени. В опухолях с соматическими миссенс-мутациями *EP300* или *CREBBP* нарушается ацетилирование гистонов, что влияет на гистоновый код и упаковку хроматина в целом, коррелирует с инвазией опухоли [73]. Осуществляющие метилирование и ацетилирование гистонов ферменты непосредственно вносят изменения в гистоновый код и регулируют структуру хроматина. Вместе с тем описаны ферменты, которые оказывают значимое опосредованное влияние на эпигенетические процессы, мутации в кодирующих их генах также существенны для канцерогенеза.

Изоцитратдегидрогеназы 1/2, кодируемые генами *IDH1/2*, являются участниками цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса). В опухолях выявлены миссенс-мутации *IDH1/2*. Продукты экспрессии мутантных аллелей способствуют синтезу R-2-гидроксиглутаровой кислоты (R-2HG), которая ингибирует α -кетоглутарат-зависимые ферменты. В том числе ингибируются необходимые для деметилирования ДНК и гистонов TET2 гистоновые деметилазы [74]. *IDH1/2* мутируют в 70–80% высокодифференцированных глиом и в большинстве вторичных глиобластом. Горячая точка мутагенеза *IDH1* локализована в 132 кодоне, и в 90% случаев обнаруживают мажорную мутацию R132H. Опухоли без мутации *IDH1* часто содержат точковую мутацию в 172 кодоне митохондриального NADP-зависимого фермента, кодируемого геном *IDH2*. Мутации *IDH1/2* входят в стандартный протокол обследования пациентов с глиомами II–III степени дифференцировки, где в зависимости от результатов дополнительного тестирования ко-делетий 1p/19q указывают на относительно благоприятный или промежуточный прогноз заболевания [75, 76]. Изменения не только в модификаторах гистонов, но и в самих гистонах также привлекают внимание исследователей канцерогенеза.

Ограниченное количество мутаций-драйверов на сегодняшний день описано в наиболее

часто эпигенетически модифицируемом гистоне H3, который существует в двух формах H3.1 и H3.3 и содержит консервативные остатки лизина в 4, 9, 27 и 36 положениях. H3.1 – распространенный по всему хроматину канонический гистон на S-стадии клеточного цикла, тогда как H3.3 – вариантный гистон, временно включаемый ремоделирующим комплексом в состав промоторов активно транскрибируемых генов. Описанные при канцерогенезе соматические мутации p.K27M, p.K36M, p.G34V/R затрагивают консервативные участки в обеих формах H3 и именно те остатки лизина, которые подвергаются эпигенетическим модификациям. Первая из них, p.K27M, обнаружена в глиомах у детей и локализуется в генах *HIST1H3B* и *H3F3A*, которые кодируют H3.1 и H3.3 соответственно (реже в гомологах *HIST1H3C* и *HIST2H3C*). Мутация p.K27M имеет разные фенотипические проявления: в H3.1 она ассоциирована только с глиомами моста головного мозга, мезенхимальным профилем экспрессии, наличием мутации *ACVR1*, а в H3.3 – неспецифической локализацией в головном мозге, олигодендроглиальным фенотипом, отличным от H3.1 профилем экспрессии и более низкой медианой выживаемости, мутацией *TP53* и амплификацией *MYC*, *PDGFRA* и *CCND2* [77]. Замена лизина на метионин нарушает формирование как репрессивной H3K27me₃, так и активирующей H3K27ac меток, хотя более выраженной в геноме является утрата H3K27me₃. Вторая соматическая мутация, p.K36M, описана в 90% случаев хондробластомы у детей и подростков, локализуется в одном из двух генов, кодирующих H3.3 – *H3F3B*. Мутация сопровождается снижением уровня H3K36me₂ в межгенных спейсерах и потерей H3K36me₃ в последовательностях генов [78]. Наконец, соматические мутации в 34 кодоне гистона H3.3 были выявлены в глиобластоме и остеосаркоме (p.G34R/V), гигантоклеточной опухоли костной ткани (p.G34W/L). В отличие от мутаций p.K27M и p.K36M, которые могут реализовать свой эффект в *транс*-положении, мутации p.G34R/V приводят к снижению метилирования H3K36me_{2/3} в *цис*-положении только в тех гистонах H3.3, которые несут указанные мутации [12, 77].

Сегодня продолжается активное изучение генов эпигенетических модификаторов, их мутаций и экспрессии. Интересно, что ряд авторов опубликовали различия в спектре соматических мутаций в зависимости от этнических характеристик, что, возможно, связано с наличием разных аллелей генов, влияющих на метаболизм ксенобиотиков и эффективность репарации ДНК. Показано, что частоты соматических му-

таций генов *ARID1A* и *KMT2A* различаются у европеоидных и азиатских больных раком желудка [79]. Рассмотренные выше мутации в генах метилирования ДНК и модификации гистонов нарушают механизмы непосредственного внесения или удаления эпигенетических меток в компоненты хроматина. Однако изменение структуры хроматина и доступности транскрипционных факторов требует деконденсации и ремоделирования нуклеосом.

НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ХРОМАТИНА

Деконденсирование хроматина и формирование транскрипционно активных участков зачастую требует не только снятия репрессивных меток с ДНК и гистонов и/или присоединения к гистонам активирующих меток, но и мобилизации белков нуклеосом. Эту перестройку – ремоделирование хроматина – осуществляют специальные мультипротеиновые комплексы, компоненты которых также могут изменяться при канцерогенезе. Эти комплексы используют энергию АТФ для того, чтобы разобщить гистоны и ДНК, а затем производят замещение компонентов нуклеосомы. У млекопитающих известно пять типов ремоделирующих комплексов: SWI/SNF, ISWI, NuRD/Mi2/CHD, INO80 и SWR1. У человека основную роль в реструктуризации нуклеосомы играет комплекс SWI/SNF. Он содержит фермент АТФазу (BRM или BRG1, кодируемые генами *SMARCA2* или *SMARCA4* соответственно), три основных субъединицы (BAF47, BAF155 и BAF170, кодируемые генами *SMARCB1*, *SMARCC2* и *SMARCC1* соответственно) и от 7 до 15 дополнительных субъединиц. Комплекс SWI/SNF в зависимости от состава дополнительных субъединиц представлен BAF-комплексом (содержит продукт гена *ARID1A* – субъединицу BAF250a) или PBAF-комплексом, который вместо BAF250a содержит субъединицы BAF180 и BAF200, экспрессирующиеся с генов *PBRM1* и *ARID2* соответственно [80]. Мутации компонентов комплекса SWI/SNF описаны во многих солидных опухолях у человека (табл. 2). Первым геном ремоделирования нуклеосомы с идентифицированными драйверными мутациями при канцерогенезе стал ген *SMARCB1*. Инактивирующие герминальные мутации *SMARCB1* вызывают синдром предрасположенности к рабдоидным опухолям 1 типа (RTPS1 – Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome, type 1, OMIM 609322). RTPS1 – высокопенетрантное врожденное онкологическое заболевание, при котором уже внутриутробно или в первые 3–4

года жизни развиваются злокачественные рабдоидные опухоли почек, головного мозга, реже в других локализациях. Большинство мутаций при RTPS1 представлены мутациями сдвига рамки считывания, делециями различной протяженности, мутациями сплайсинга, нонсенс-мутациями в экзонах 2–7 [81]. Ряд герминальных мутаций в первом экзоне или 3'-нетранслируемой области (мажорные – p.P14H и c.*82C/T), ряд мутаций кодирующей последовательности по типу изменения функции (миссенс-мутации и некоторые мутации сплайсинга) не приводят к RTPS1 в раннем детстве, но после

20 лет манифестируют как шванноматоз в виде множественных доброкачественных опухолей периферических нервов. Наконец, миссенс-мутации в 8–9 экзонах на коротком участке рядом с кодирующей последовательностью SNF5-домена не связаны с канцерогенезом, а приводят к классической форме синдрома Коффина–Сириса с неврологическими нарушениями. Приведенные факты еще раз подчеркивают время- и тканеспецифичность функций эпигенетических регуляторов в онтогенезе.

Соматические мутации *SMARCB1* присутствуют в спорадических рабдоидных опухолях

Таблица 2. Мутации компонентов комплексов SWI/SNF в солидных опухолях человека

Субъединица	Ген	Точковые мутации в опухоли
Общие коровые субъединицы		
BRG1	<i>SMARCA4</i>	немелкоклеточный рак легкого (10–20%), рак яичников, недифференцированная саркома матки, рак пищевода, медуллобластома
BAF47	<i>SMARCB1</i>	рабдоидные опухоли (97%), шваннома, менингиома, эпителиоидная саркома
BAF155	<i>SMARCC1</i>	колоректальный рак, аденокарцинома простаты
BAF170	<i>SMARCC2</i>	рак желудка, колоректальный рак
BAF-специфические коровые субъединицы		
BRM	<i>SMARCA2</i>	немелкоклеточный рак легкого (20–30%),
BAF250a	<i>ARID1A</i>	рак яичников (49%), эндометриоидная карцинома (38%), гепатоцеллюлярный рак (16%), рак пищевода
BAF250b	<i>ARID1B</i>	нейробластома
PBAF-специфическая коровая субъединица		
BAF200	<i>ARID2</i>	гепатоцеллюлярная карцинома, немелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, меланома, рак молочной железы
Дополнительные субъединицы		
BAF180	<i>PBRM1</i>	светлоклеточная карцинома почки (40%), холангиокарцинома, рак пищевода
BAF57	<i>SMARCE1</i>	спинальная менингиома
BRD7	<i>BRD7</i>	рак яичников, колоректальный рак, плоскоклеточная карцинома
BAF45a	<i>PHF10</i>	гепатоцеллюлярная карцинома, колоректальный рак
BAF53a/b	<i>ACTL6A/B</i>	уротелиальная карцинома, колоректальный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, немелкоклеточный рак легкого
BAF60a/b/c	<i>SMARCD1/2/3</i>	рак желудка, рак молочной железы, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, нейробластома

Примечание. Табл. 2 составлена на основе источников [80, 82, 91], для опухолей с частотами точковых мутаций гена более 10% в скобках указана частота мутаций, в таблице отражены не все дополнительные субъединицы комплексов SWI/SNF.

различной локализации, шванноме, менингиоме, эпителиоидной саркоме, опухолях яичника [82, 83]. В частности, делеция *SMARCB1* часто отмечается в недифференцированных желудочно-кишечных карциномах, часть из которых имеет признаки рабдоидных опухолей. Впоследствии в этих опухолях были обнаружены делеции *SMARCA2*, также кодирующего компонент комплекса SWI/SNF [84]. Герминальные мутации как причина наследственного онкологического синдрома отмечены также в гене *SMARCA4*: как и в случае *SMARCB1*, они приводят к развитию рабдоидных опухолей и второму типу RTPS (RTPS2, OMIM 613325). Мутации *SMARCE1* идентифицированы в семьях с множественными спинальными менингиомами. Герминальные мутации в других субъединицах SWI/SNF (*ARID1A/B*, *SMARCA2*) отмечены только при разных формах синдрома Коффина–Сириса и неврологических нарушениях, но не при канцерогенезе [80, 82]. Все остальные описанные мутации генов комплекса SWI/SNF при канцерогенезе относятся к соматическим aberrациям в спорадических опухолях (табл. 2).

Мутации участника комплекса SWI/SNF, гена *PBRM1*, встречаются в более чем 40% спорадических светлоклеточных карцином почки [85]. Ген *PBRM1* охарактеризован в качестве гена-супрессора, инактивирующие его изменения являются мутациями-драйверами в патогенезе светлоклеточного рака почки. Частота точковых соматических мутаций *PBRM1* (40%) при этом типе опухолей, по данным COSMIC и TCGA, уступает лишь гену *VHL* (60%). Мутации этих двух генов, *VHL* и *PBRM1*, лежат в основе филогенетических деревьев клональной эволюции светлоклеточных карцином почки [86, 87].

Ген *ARID1A* кодирует другой ключевой компонент комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF. Соматические мутации в этом гене определены в различных типах опухолей, частота их составляет 10–17% в гепатоцеллюлярной карциноме, 29% – в раке желудка, 4–13% – РМЖ, 13% – РМП [88]. Немалое количество работ посвящено мутациям *ARID1A* в раке желудка. Так, ВПС позволило установить, что до 47% аденокарцином желудка содержат мутации генов ремоделирования хроматина, причем наибольшей частотой характеризовались соматические мутации *ARID1A*. Дефицит *ARID1A* ассоциирован с наличием MSI. Потеря экспрессии *ARID1A* коррелировала с размерами первичной опухоли, инвазией, метастазами в лимфатические узлы и неблагоприятным прогнозом. Показана высокая иммуногенность опухолей с мутациями *ARID1A*, что связывают с увеличенной мутационной нагрузкой [89, 90]. Кроме того,

рак желудка с мутациями *ARID1A* характеризуется более интенсивной экспрессией молекулы PD-L1, чем рак желудка без мутаций этого гена. Гиперэкспрессия PD-L1 ассоциирована с ответом на таргетную иммунотерапию и увеличением общей выживаемости при опухолях желудочно-кишечного тракта. Предполагают, что мутации *ARID1A* могут служить потенциальным биомаркером для выявления группы больных, чувствительных к иммунотерапии [91].

ЗНАЧЕНИЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДЛЯ ТЕРАПИИ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ

Выявление эпигенетических изменений и приводящих к ним механизмов на уровне геномной ДНК и гистоновых белков позволило целенаправленно воздействовать на эпигенетические регуляторы и предложить практической онкологии новые химиотерапевтические препараты. Некоторые из них уже зарегистрированы FDA (Food and Drug Administration) и используются в протоколах лечения, другие находятся на различных стадиях клинических испытаний. Условно можно классифицировать препараты, направленные на эпигенетические процессы в геноме, на несколько групп: ингибиторы ДНК-метилтрансфераз, ингибиторы гистоновых ацетилаз и блокаторы связывания с ацетилированными лизинами, ингибиторы гистоновых деацетилаз, ингибиторы гистоновых метилаз/деметилаз, ингибиторы бромодоменов и других компонентов комплекса SWI/SNF. Необходимо учесть, что во многих протоколах эпигенетические препараты применяют в комбинации с другими противоопухолевыми средствами [92, 93]. Одними из первых эпигенетических противоопухолевых препаратов, одобренных FDA, стали ингибиторы ДНК-метилтрансфераз азациитидин и 5-аза-2-дезоксцитидин. Их применяют для лечения миелодиспластического синдрома и острого миелоидного лейкоза, а их комбинации с другими противоопухолевыми агентами испытывают в качестве вариантов лечения при солидных опухолях, таких как колоректальный рак, рак легких и рак яичников [94, 95]. Тем не менее терапевтические проблемы от применения ингибиторов DNMT включают развитие резистентности и побочные эффекты, которые наблюдают почти у 50% пациентов. В основе этих явлений может лежать и побочное влияние на эпигенетические механизмы. В частности, охарактеризованы 638 метилированных CpG-динуклеотидов в ответ на лечение децитабином в клеточных линиях HCT116, кото-

рые сохранялись до нескольких дней после отмены препарата. Результаты затем были подтверждены в работах с клеточными линиями РМП, РМЖ и рака яичника. Авторы связывают чувствительность к препарату с этими новыми гиперметилированными сайтами [96].

Недавно было показано, что терапия ингибиторами ДНК-метилтрансфераз и гистоновых деацетилаз приводит не только к деметилированию и активации промоторов генов-супрессоров, но и повышает иммуногенность опухоли. Это происходит вследствие снижения плотности метилирования генома и активации эндогенных ретровирусов человека, что, в свою очередь, приводит к активации механизмов РНК-интерференции, продукции цитокинов и интенсификации презентации антигенов Т-клеткам в опухолевом микроокружении для цитотоксического ответа [97]. На момент написания обзора насчитывали несколько десятков препаратов, прямо воздействующих на эпигенетические механизмы, зарегистрированных FDA для применения в клинике при лечении пациентов с солидными опухолями, либо находящихся на стадиях доклинических или клинических испытаний; более полная их характеристика приведена в соответствующих обзорах 2019–2020 гг. [92, 93, 97–99]. В этом контексте выглядит вполне закономерным то, что от характеристики профилей метилирования ДНК и гистоновых кодов в различных типах солидных опухолей исследователи перешли к изучению соматических мутаций и механизмов эпигенетической регуляции структуры хроматина, а затем к разработке и внедрению в клиническую практику ингибиторов определенных эпигенетических регуляторов.

Таким образом, гены эпигенетической регуляции часто мутируют в солидных опухолях.

Профиль соматических мутаций генов, вовлеченных в изменение структуры хроматина, представляет собой ничуть не менее сложный и важный для понимания канцерогенеза у человека ландшафт молекулярных изменений, чем профили метилирования ДНК или гистоновый код. При этом в различных патоморфологических типах опухолей aberrантно функционирующие эпигенетические регуляторы могут осуществлять как супрессорную, так и онкогенную функции. Сегодня определение герминальных мутаций в генах комплекса SWI/SNF используют для диагностики ряда врожденных онкологических синдромов, а часть соматических мутаций в генах эпигенетических регуляторов ассоциирована с клиническими прогностическими критериями в онкологии. Поскольку эпигенетические механизмы имеют плейотропное действие, попытки таргетно воздействовать на составляющие их компоненты в опухолевых клетках приводят к дальнейшему накоплению генетических и эпигенетических повреждений, что, с одной стороны, может усиливать нестабильность опухолевого генома и накопление новых мутаций, а с другой стороны – увеличивать эффективность химио- или иммунотерапии.

Финансирование. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-29-09020) и государственного задания Минобрнауки России на 2020 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., and Jemal, A. (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J. Clin.*, **68**, 394–324, doi: 10.3322/caac.21492.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. (2019) *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва.
3. Красильников М. А., Зборовская И. Б. (2016) *Молекулярный канцерогенез*, ИД АБВ-пресс, Москва, с. 84–322.
4. Patterson, A. D., Gonzalez, F. J., Perdew, G. H., and Peters, J. M. (2018) Molecular regulation of carcinogenesis: friend and foe, *Toxicol. Sci.*, **165**, 277–283, doi: 10.1093/toxsci/kfy185.
5. Linehan, W. M., and Ricketts, C. J. (2019) The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications, *Nat. Rev. Urol.*, **16**, 539–552, doi: 10.1038/s41585-019-0211-5.
6. Creighton, C. J. (2018) The clinical applications of The Cancer Genome Atlas project for bladder cancer, *Expert Rev. Anticancer. Ther.*, **18**, 973–980, doi: 10.1080/14737140.2018.1508999.
7. Bertucci, F., Ng, C. K., Patsouris, A., Droin, N., Piscuoglio, S., et al. (2019) Genomic characterization of metastatic breast cancers, *Nature*, **569**, 560–564, doi: 10.1038/s41586-019-1056-z.
8. Yuan, Y., Ju, Y. S., Kim, Y., Li, J., Wang, Y., Yoon, C. J., Yang, Y., Martincorena, I., Creighton, C. J., Weinstein, J. N., Xu, Y., Han, L., Kim, H. L., Nakagawa, H., Park, K., Campbell, P. J., Liang, H., and PCAWG Consortium. (2020) Comprehensive molecular characterization of

- mitochondrial genomes in human cancers, *Nat. Genet.*, **52**, 342-352, doi: 10.1038/s41588-019-0557-x.
9. Biegel, J. A., Busse, T. M., and Weissman, B. E. (2014) SWI/ SNF chromatin remodeling complexes and cancer, *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.*, **166**, 350-366, doi: 10.1002/ajmg.c.31410.
 10. Cancer Genome Atlas Research Network, Linehan, W. M., Spellman, P. T., Ricketts, C. J., Creighton, C. J., et al. (2016) Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma, *N. Engl. J. Med.*, **374**, 135-145, doi: 10.1056/NEJMoa1505917.
 11. Gui, Y., Guo, G., Huang, Y., Hu, X., Tang, A., et al. (2011) Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder, *Nat. Genet.*, **43**, 875-878, doi: 10.1038/ng.907.
 12. Maleszewska, M., Wojtas, B., and Kaminska, B. (2018) Deregulation of epigenetic mechanisms in cancer, *Postepy Biochem.*, **64**, 148-156, doi: 10.18388/pb.2018_125.
 13. Kalish, J. M., Jiang, C., and Bartolomei, M. S. (2014) Epigenetics and imprinting in human disease, *Int. J. Dev. Biol.*, **58**, 291-298, doi: 10.1387/ijdb.140077mb.
 14. Thomas, M. L., and Marcatto, P. (2018) Epigenetic modifications as biomarkers of tumor development, therapy response, and recurrence across the Cancer Care Continuum, *Cancers (Basel)*, **10**, E101, doi: 10.3390/cancers10040101.
 15. Ding, L., Gu, H., Xiong, X., Ao, H., Cao, J., Lin, W., Yu, M., Lin, J., and Cui, Q. (2019) MicroRNAs involved in carcinogenesis, prognosis, therapeutic resistance and applications in human triple-negative breast cancer, *Cells*, **8**, E1492, doi: 10.3390/cells8121492.
 16. Kaminska, K., Nalejska, E., Kubiak, M., Wojtysiak, J., Zolna, L., Kowalewski, J., and Lewandowska, M. A. (2019) Prognostic and predictive epigenetic biomarkers in oncology, *Mol. Diagn. Ther.*, **23**, 83-95, doi: 10.1007/s40291-018-0371-7.
 17. Gazdzicka, J., Golabek, K., Strzelczyk, J. K., and Ostrowska, Z. (2020) Epigenetic modifications in head and neck cancer, *Biochem. Genet.*, **58**, 213-244, doi: 10.1007/s10528-019-09941-1.
 18. Cozma, A., Fodor, A., Vulturar, R., Sitar-Taut, A. V., Orasan, O. H., Muresan, F., Login, C., and Suharoschi, R. (2019) DNA methylation and micro-RNAs: the most recent and relevant biomarkers in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma, *Medicina (Kaunas)*, **55**, E607, doi: 10.3390/medicina55090607.
 19. Begolli, R., Sideris, N., and Giakountis, A. (2019) LncRNAs as chromatin regulators in cancer: from molecular function to clinical potential, *Cancers (Basel)*, **11**, E1524, doi: 10.3390/cancers11101524.
 20. Cossu, A. M., Mosca, L., Zappavigna, S., Misso, G., Bocchetti, M., De Micco, F., Quagliuolo, L., Porcelli, M., Caraglia, M., and Boccellino, M. (2019) Long non-coding RNAs as important biomarkers in laryngeal cancer and other head and neck tumours, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, E3444, doi: 10.3390/ijms20143444.
 21. Siddiqui, H., Al-Ghafari, A., Choudhry, H., and Al Doghaither, H. (2019) Roles of long non-coding RNAs in colorectal cancer tumorigenesis: a review, *Mol. Clin. Oncol.*, **11**, 167-172, doi: 10.3892/mco.2019.1872.
 22. Xiao, Y., Su, M., Ou, W., Wang, H., Tian, B., Ma, J., Tang, J., Wu, J., Wu, Z., Wang, W., and Zhou, Y. (2019) Involvement of noncoding RNAs in epigenetic modifications of esophageal cancer, *Biomed. Pharmacother.*, **117**, 109192, doi: 10.1016/j.biopha.2019.109192.
 23. Feinberg, A. P., Koldobskiy, M. A., and Gondor, A. (2016) Epigenetic modulators, modifiers and mediators in cancer aetiology and progression, *Nat. Rev. Genet.*, **17**, 284-299, doi: 10.1038/nrg.2016.13.
 24. Bouras, E., Karakioulaki, M., Bougioukas, K. I., Aivaliotis, M., Tzimagiorgis, G., and Chourdakis, M. (2019) Gene promoter methylation and cancer: an umbrella review, *Gene*, **710**, 333-340, doi: 10.1016/j.gene.2019.06.023.
 25. Mendelsohn, J., Howley, P. M., Thompson, C. B., Gray, J. W., and Israel, M. A. (2014) *The Molecular Basis of Cancer* (4th Edn.), Saunders-Elsevier Inc., Philadelphia.
 26. Sang, Y., and Deng, Y. (2019) Current insights into the epigenetic mechanisms of skin cancer, *Dermatol. Ther.*, **32**, e12964, doi: 10.1111/dth.12964.
 27. Quintanal-Villalonga, A., and Molina-Pinelo, S. (2019) Epigenetics of lung cancer: a translational perspective, *Cell. Oncol. (Dordr.)*, **42**, 739-756, doi: 10.1007/s13402-019-00465-9.
 28. Costa-Pinheiro, P., Montezuma, D., Henrique, R., and Jeronimo, C. (2015) Diagnostic and prognostic epigenetic biomarkers in cancer, *Epigenomics*, **7**, 1003-1015, doi: 10.2217/epi.15.56.
 29. Gazdzicka, J., Golabek, K., Strzelczyk, J. K., and Ostrowska, Z. (2020) Epigenetic modifications in head and neck cancer, *Biochem. Genet.*, **58**, 213-244, doi: 10.1007/s10528-019-09941-1.
 30. Porten, S. P. (2018) Epigenetic alterations in bladder cancer, *Curr. Urol. Rep.*, **19**, 102, doi: 10.1007/s11934-018-0861-5.
 31. Martinez, V. G., Munera-Maravilla, E., Bernardini, A., Rubio, C., Suarez-Cabrera, C., Segovia, C., Lodewijk, I., Duenas, M., Martinez-Fernandez, M., and Paramio, J. M. (2019) Epigenetics of bladder cancer: where biomarkers and therapeutic targets meet, *Front. Genet.*, **10**, 1125, doi: 10.3389/fgene.2019.01125.
 32. Linehan, W. M., and Ricketts, C. J. (2019) The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications, *Nat. Rev. Urol.*, **16**, 539-552, doi: 10.1038/s41585-019-0211-5.
 33. Михайленко Д. С., Залетаев Д. В. (2013) *Молекулярно-генетическая диагностика в онкоурологии*, LAP Lambert Academic Publishing, Saarbrücken.
 34. Yamashita, K., Hosoda, K., Nishizawa, N., Katoh, H., and Watanabe, M. (2018) Epigenetic biomarkers of promoter DNA methylation in the new era of cancer treatment, *Cancer Sci.*, **109**, 3695-3706, doi: 10.1111/cas.13812.
 35. Bhat, S. A., Majid, S., Wani, H. A., and Rashid, S. (2019) Diagnostic utility of epigenetics in breast cancer – a review, *Cancer Treat. Res. Commun.*, **19**, 100125, doi: 10.1016/j.ctarc.2019.100125.
 36. Kumar, R., Paul, A. M., Rameshwar, P., and Pillai, M. R. (2019) Epigenetic dysregulation at the crossroad of women's cancer, *Cancers (Basel)*, **11**, E1193, doi: 10.3390/cancers11081193.
 37. Ahmed, A. A., and Essa, M. E. (2019) Potential of epigenetic events in human thyroid cancer, *Cancer Genet.*, **239**, 13-21, doi: 10.1016/j.cancergen.2019.08.006.
 38. Ebrahimi, V., Soleimani, A., Ebrahimi, T., Azargun, R., Yazdani, P., Eyvazi, S., and Tarhriz, V. (2020) Epigenetic modifications in gastric cancer: focus on DNA methylation, *Gene*, **742**, 144577, doi: 10.1016/j.gene.2020.144577.
 39. Guo, M., Peng, Y., Gao, A., Du, C., and Herman, J. G. (2019) Epigenetic heterogeneity in cancer, *Biomark. Res.*, **7**, 23, doi: 10.1186/s40364-019-0174-y.
 40. Пальцев М. А., Залетаев Д. В. (2009) *Системы генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний*, Изд-во «Медицина», Москва.
 41. Couronne, L., Bastard, C., and Bernard, O. A. (2012) TET2 and DNMT3A mutations in human T-cell lymphoma, *N. Engl. J. Med.*, **366**, 95-96, doi: 10.1056/NEJMc1111708.
 42. Ribeiro, A. F., Pratorcorona, M., Erpelinck-Verschueren, C., Rockova, V., Sanders, M., Abbas, S., Figueroa, M. E.,

- Zeilemaker, A., Melnick, A., Lowenberg, B., Valk, P. J., and Delwel, R. (2012) Mutant DNMT3A: a marker of poor prognosis in acute myeloid leukemia, *Blood*, **119**, 5824-5831, doi: 10.1182/blood-2011-07-367961.
43. Celik, H., Mallaney, C., Kothari, A., Ostrander, E. L., Eultgen, E., Martens, A., Miller, C. A., Hundal, J., Klco, J. M., and Challen, G. A. (2015) Enforced differentiation of Dnmt3a-null bone marrow leads to failure with c-Kit mutations driving leukemic transformation, *Blood*, **125**, 619-628, doi: 10.1182/blood-2014-08-594564.
 44. Saito, Y., Kanai, Y., Nakagawa, T., Sakamoto, M., Saito, H., Ishii, H., and Hirohashi, S. (2003) Increased protein expression of DNA methyltransferase (DNMT) 1 is significantly correlated with the malignant potential and poor prognosis of human hepatocellular carcinomas, *Int. J. Cancer*, **105**, 527-532, doi: 10.1002/ijc.11127.
 45. Ibrahim, A. E., Arends, M. J., Silva, A. L., Wyllie, A. H., Greger, L., Ito, Y., Vowler, S. L., Huang, T. H., Tavaré, S., Murrell, A., and Brenton, J. D. (2011) Sequential DNA methylation changes are associated with DNMT3B overexpression in colorectal neoplastic progression, *Gut*, **60**, 499-508, doi: 10.1136/gut.2010.223602.
 46. Han, M., Jia, L., Lv, W., Wang, L., and Cui, W. (2019) Epigenetic enzyme mutations: role in tumorigenesis and molecular inhibitors, *Front. Oncol.*, **9**, 194, doi: 10.3389/fonc.2019.00194.
 47. Siraj, A. K., Pratheeshkumar, P., Parvathareddy, S. K., Bu, R., Masoodi, T., Iqbal, K., Al-Rasheed, M., Al-Dayel, F., Al-Sobhi, S. S., Alzahrani, A. S., Al-Dawish, M., and Al-Kuraya, K. S. (2019) Prognostic significance of DNMT3A alterations in Middle Eastern papillary thyroid carcinoma, *Eur. J. Cancer*, **117**, 133-144, doi: 10.1016/j.ejca.2019.05.025.
 48. Du, Q., Luu, P. L., Stirzaker, C., and Clark, S. J. (2015) Methyl-CpG-binding domain proteins: readers of the epigenome, *Epigenomics*, **7**, 1051-1073, doi: 10.2217/epi.15.39.
 49. Xu, J., Zhu, W., Xu, W., Cui, X., Chen, L., Ji, S., Qin, Y., Yao, W., Liu, L., Liu, C., Long, J., Li, M., and Yu, X. (2013) Silencing of MBD1 reverses pancreatic cancer therapy resistance through inhibition of DNA damage repair, *Int. J. Oncol.*, **42**, 2046-2052, doi: 10.3892/ijco.2013.1901.
 50. Madzo, J., Liu, H., Rodriguez, A., Vasanthakumar, A., Sundaravel, S., Caces, D. B., Looney, T. J., Zhang, L., Lepore, J. B., Macrae, T., Duszynski, R., Shih, A. H., Song, C. X., Yu, M., Yu, Y., Grossman, R., Raumann, B., Verma, A., He, C., Levine, R. L., Lavelle, D., Lahn, B. T., Wickrema, A., and Godley, L. A. (2014) Hydroxymethylation at gene regulatory regions directs stem/early progenitor cell commitment during erythropoiesis, *Cell Rep.*, **6**, 231-244, doi: 10.1016/j.celrep.2013.11.044.
 51. Kaasinen, E., Kuusmin, O., Rajamaki, K., Ristolainen, H., Aavikko, M., et al. (2019) Impact of constitutional TET2 haploinsufficiency on molecular and clinical phenotype in humans, *Nat. Commun.*, **10**, 1252, doi: 10.1038/s41467-019-09198-7.
 52. Feng, Y., Li, X., Cassady, K., Zou, Z., and Zhang, X. (2019) TET2 function in hematopoietic malignancies, immune regulation, and DNA repair, *Front. Oncol.*, **9**, 210, doi: 10.3389/fonc.2019.00210.
 53. Chang, Y. S., Huang, H. D., Yeh, K. T., and Chang, J. G. (2016) Genetic alterations in endometrial cancer by targeted next-generation sequencing, *Exp. Mol. Pathol.*, **100**, 8-12, doi: 10.1016/j.yexmp.2015.11.026.
 54. Pivovarcikova, K., Agaimy, A., Martinek, P., Alaghebandan, R., Perez-Montiel, D., Alvarado-Cabrero, I., Rogala, J., Kuroda, N., Rychly, B., Gasparov, S., Michalova, K., Michal, M., Hora, M., Pitra, T., Tuckova, I., Laciok, S., Mareckova, J., and Hes, O. (2019) Primary renal well-differentiated neuroendocrine tumour (carcinoid): next-generation sequencing study of 11 cases, *Histopathology*, **75**, 104-117, doi: 10.1111/his.13856.
 55. Kim, S. I., Lee, J. W., Lee, M., Kim, H. S., Chung, H. H., Kim, J. W., Park, N. H., Song, Y. S., and Seo, J. S. (2018) Genomic landscape of ovarian clear cell carcinoma via whole exome sequencing, *Gynecol. Oncol.*, **148**, 375-382, doi: 10.1016/j.ygyno.2017.12.005.
 56. Zhu, X., and Li, S. (2018) TET2 inhibits tumorigenesis of breast cancer cells by regulating caspase-4, *Sci. Rep.*, **8**, 16167, doi: 10.1038/s41598-018-34462-z.
 57. Barazeghi, E., Gill, A. J., Sidhu, S., Norlen, O., Dina, R., Palazzo, F. F., Hellman, P., Stalberg, P., and Westin, G. (2017) A role for TET2 in parathyroid carcinoma, *Endocr. Relat. Cancer*, **24**, 329-338, doi: 10.1530/ERC-17-0009.
 58. Xu, Y. P., Lv, L., Liu, Y., Smith, M. D., Li, W. C., Tan, X. M., Cheng, M., Li, Z., Bovino, M., Aube, J., and Xiong, Y. (2019) Tumor suppressor TET2 promotes cancer immunity and immunotherapy efficacy, *J. Clin. Invest.*, **130**, 4316-4331, doi: 10.1172/JCI129317.
 59. Jin, Y., Shao, Y., Shi, X., Lou, G., Zhang, Y., Wu, X., Tong, X., and Yu, X. (2016) Mutational profiling of non-small-cell lung cancer patients resistant to first-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors using next generation sequencing, *Oncotarget*, **7**, 61755-61763, doi: 10.18632/oncotarget.11237.
 60. Elgandy, M., Fusco, J. P., Segura, V., Lozano, M. D., Minucci, S., Echeveste, J. I., Gurrpide, A., Andueza, M., Melero, I., Sanmamed, M. F., Ruiz, M. R., Calvo, A., Pascual, J. I., Velis, J. M., Minana, B., Valle, R. D., Pio, R., Agorreta, J., Abengozar, M., Colecchia, M., Brich, S., Renne, S. L., Guruceaga, E., Patino-Garcia, A., and Perez-Gracia, J. L. (2019) Identification of mutations associated with acquired resistance to sunitinib in renal cell cancer, *Int. J. Cancer*, **145**, 1991-2001, doi: 10.1002/ijc.32256.
 61. Coombs, C. C., Gillis, N. K., Tan, X., Berg, J. S., Ball, M., et al. (2018) Identification of clonal hematopoiesis mutations in solid tumor patients undergoing unpaired next-generation sequencing assays, *Clin. Cancer Res.*, **24**, 5918-5924, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1201.
 62. Drake, T. M., and Soreide, K. (2019) Cancer epigenetics in solid organ tumours: a primer for surgical oncologists, *Eur. J. Surg. Oncol.*, **45**, 736-746, doi: 10.1016/j.ejso.2019.02.005.
 63. Zhao, Z., and Shilatfard, A. (2019) Epigenetic modifications of histones in cancer, *Genome Biol.*, **20**, 245, doi: 10.1186/s13059-019-1870-5.
 64. Lee, J. J., Sholl, L. M., Lindeman, N. I., Granter, S. R., Laga, A. C., Shivdasani, P., Chin, G., Luke, J. J., Ott, P. A., Hodi, F. S., Mihm, M. C., Lin, J. Y., Werchaniak, A. E., Haynes, H. A., Bailey, N., Liu, R., Murphy, G. F., and Lian, C. G. (2015) Targeted next-generation sequencing reveals high frequency of mutations in epigenetic regulators across treatment-naive patient melanomas, *Clin. Epigenetics*, **7**, 59, doi: 10.1186/s13148-015-0091-3.
 65. Beguelin, W., Popovic, R., Teater, M., Jiang, Y., Bunting, K. L., et al. (2013) EZH2 is required for germinal center formation and somatic EZH2 mutations promote lymphoid transformation, *Cancer Cell*, **23**, 677-692, doi: 10.1016/j.ccr.2013.04.011.
 66. Lewis, P. W., Muller, M. M., Koletsky, M. S., Cordero, F., Lin, S., Banaszynski, L. A., Garcia, B. A., Muir, T. W., Becher, O. J., and Allis, C. D. (2013) Inhibition of PRC2 activity by a gain-of-function H3 mutation found in pediatric glioblastoma, *Science*, **340**, 857-861, doi: 10.1126/science.1232245.
 67. Donaldson-Collier, M. C., Sungalee, S., Zufferey, M., Tavernari, D., Katanayeva, N., Battistello, E., Mina, M.,

- Douglass, K. M., Rey, T., Raynaud, F., Manley, S., Ciriello, G., and Oricchio, E. (2019) EZH2 oncogenic mutations drive epigenetic, transcriptional, and structural changes within chromatin domains, *Nat. Genet.*, **51**, 517-528, doi: 10.1038/s41588-018-0338-y.
68. Baharudin, R., Tieng, F. Y., Lee, L. H., and Ab Mutalib, N. S. (2020) Epigenetics of SFRP1: the dual roles in human cancers, *Cancers (Basel)*, **12**, E445, doi: 10.3390/cancers12020445.
69. Ding, B., Yan, L., Zhang, Y., Wang, Z., Zhang, Y., Xia, D., Ye, Z., and Xu, H. (2019) Analysis of the role of mutations in the KMT2D histone lysine methyltransferase in bladder cancer, *FEBS Open Bio.*, **9**, 693-706, doi: 10.1002/2211-5463.12600.
70. Li, J., Tao, X., Shen, J., Liu, L., Zhao, Q., Ma, Y., Tao, Z., Zhang, Y., Ding, B., and Xiao, Z. (2019) The molecular landscape of histone lysine methyltransferases and demethylases in non-small cell lung cancer, *Int. J. Med. Sci.*, **16**, 922-930, doi: 10.7150/ijms.34322.
71. Gale, M., Sayegh, J., Cao, J., Norcia, M., Gareiss, P., Hoyer, D., Merkel, J. S., and Yan, Q. (2016) Screen-identified selective inhibitor of lysine demethylase 5A blocks cancer cell growth and drug resistance, *Oncotarget*, **7**, 39931-39944, doi: 10.18632/oncotarget.9539.
72. Bemanian, V., Noone, J. C., Sauer, T., Touma, J., Vétvik, K., Soderberg-Naucler, C., Lindstrom, J. C., Bukholm, I. R., Kristensen, V. N., and Geisler, J. (2018) Somatic EP300-G211S mutations are associated with overall somatic mutational patterns and breast cancer specific survival in triple-negative breast cancer, *Breast Cancer Res. Treat.*, **172**, 339-351, doi: 10.1007/s10549-018-4927-3.
73. Duex, J. E., Swain, K. E., Dancik, G. M., Pauczek, R. D., Owens, C., Churchill, M. E., and Theodorescu, D. (2018) Functional impact of chromatin remodeling gene mutations and predictive signature for therapeutic response in bladder cancer, *Mol. Cancer Res.*, **16**, 69-77, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0260.
74. M'Gagne, L., Boulay, K., Topisirovic, I., Huot, M. E., and Mallette, F. A. (2017) Oncogenic activities of IDH1/2 mutations: from epigenetics to cellular signaling, *Trends Cell Biol.*, **27**, 738-752, doi: 10.1016/j.tcb.2017.06.002.
75. Deng, L., Xiong, P., Luo, Y., Bu, X., Qian, S., Zhong, W., and Lv, S. (2018) Association between IDH1/2 mutations and brain glioma grade, *Oncol. Lett.*, **16**, 5405-5409, doi: 10.3892/ol.2018.9317.
76. Tan, D., and Lynch, H. T. (2013) *Principles of Molecular Diagnostics and Personalized Cancer Medicine*, Lippincott Wilkins/Wolters Kluwer, Philadelphia.
77. Wan, Y. C., Liu, J., and Chan, K. M. (2018) Histone H3 mutations in cancer, *Curr. Pharmacol. Rep.*, **4**, 292-300, doi: 10.1007/s40495-018-0141-6.
78. Klein, B. J., Krajewski, K., Restrepo, S., Lewis, P. W., Strahl, B. D., and Kutateladze, T. G. (2018) Recognition of cancer mutations in histone H3K36 by epigenetic writers and readers, *Epigenetics*, **13**, 683-692, doi: 10.1080/15592294.2018.1503491.
79. Jia, F., Teer, J. K., Knepper, T. C., Lee, J. K., Zhou, H. H., He, Y. J., and McLeod, H. L. (2017) Discordance of somatic mutations between Asian and Caucasian patient populations with gastric cancer, *Mol. Diagn. Ther.*, **21**, 179-185, doi: 10.1007/s40291-016-0250-z.
80. Masliah-Planchon, J., Bieche, I., Guinebretiere, J. M., Bourdeaut, F., and Delattre, O. (2015) SWI/SNF chromatin remodeling and human malignancies, *Annu. Rev. Pathol.*, **10**, 145-171, doi: 10.1146/annurev-pathol-012414-040445.
81. Михайленко Д. С., Телешова М. В., Перепечин Д. В., Ефремов Г. Д., Качанов Д. Ю., Райкина Е. В., Бобрынина В. О., Лаврина С. Г., Митрофанова А. М., Коновалов Д. М., Варфоломеева С. Р., Алексеев Б. Я. (2017) Гермhнальные нонсенс-мутации в гене SMARCB1 у российских пациентов с рабдоидными опухолями почек, *Онкоурология*, **13**, 14-19, doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-14-19.
82. Михайленко Д. С., Телешова М. В., Ефремов Г. Д., Алексеев Б. Я. (2016) Мутации гена SMARCB1 в опухолях различной локализации, *Альманах Клин. Мед.*, **44**, 558-567, doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-558-567.
83. Agaimy, A., Daum, O., Markl, B., Lichtmanegger, I., Michal, M., and Hartmann, A. (2016) SWI/SNF complex-deficient undifferentiated/rhabdoid carcinomas of the gastrointestinal tract: a series of 13 cases highlighting mutually exclusive loss of SMARCA4 and SMARCA2 and frequent co-inactivation of SMARCB1 and SMARCA2, *Am. J. Surg. Pathol.*, **40**, 544-553, doi: 10.1097/PAS.0000000000000554.
84. Wang, J., Xi, Z., Xi, J., Zhang, H., Li, J., Xia, Y., and Yi, Y. (2018) Somatic mutations in renal cell carcinomas from Chinese patients revealed by whole exome sequencing, *Cancer Cell Int.*, **18**, 159, doi: 10.1186/s12935-018-0661-5.
85. Hogner, A., Krause, H., Jandrig, B., Kasim, M., Fuller, T. F., Schostak, M., Erbersdobler, A., Patzak, A., and Kilic, E. (2018) PBRM1 and VHL expression correlate in human clear cell renal cell carcinoma with differential association with patient's overall survival, *Urol. Oncol.*, **36**, 94.e1-94.e14, doi: 10.1016/j.urolonc.2017.10.027.
86. Wu, J. N., and Roberts, C. W. (2013) ARID1A mutations in cancer: another epigenetic tumor suppressor? *Cancer Discov.*, **3**, 35-43, doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0361.
87. Carril-Ajuria, L., Santos, M., Roldan-Romero, J. M., Rodriguez-Antona, C., and de Velasco, G. (2019) Prognostic and predictive value of PBRM1 in clear cell renal cell carcinoma, *Cancers (Basel)*, **12**, E16, doi: 10.3390/cancers12010016.
88. Katona, B. W., and Rustgi, A. K. (2017) Gastric cancer genomics: advances and future directions, *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, **3**, 211-217, doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.01.003.
89. Yamamoto, H., Watanabe, Y., Maehata, T., Morita, R., Yoshida, Y., Oikawa, R., Ishigooka, S., Ozawa, S., Matsuo, Y., Hosoya, K., Yamashita, M., Taniguchi, H., Noshio, K., Suzuki, H., Yasuda, H., Shinomura, Y., and Itoh, F. (2014) An updated review of gastric cancer in the next-generation sequencing era: insights from bench to bedside and vice versa, *World J. Gastroenterol.*, **20**, 3927-3937, doi: 10.3748/wjg.v20.i14.3927.
90. Li, L., Li, M., Jiang, Z., and Wang, X. (2019) ARID1A mutations are associated with increased immune activity in gastrointestinal cancer, *Cells*, **8**, E678, doi: 10.3390/cells8070678.
91. Wang, Y., Hoang, L., Ji, J. X., and Huntsman, D. G. (2020) SWI/SNF complex mutations in gynecologic cancers: molecular mechanisms and models, *Annu. Rev. Pathol.*, **15**, 467-492, doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012917.
92. Cheng, Y., He, C., Wang, M., Ma, X., Mo, F., Yang, S., Han, J., and Wei, X. (2019) Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: mechanisms and advances in clinical trials, *Signal Transduct. Target. Ther.*, **4**, 62, doi: 10.1038/s41392-019-0095-0.
93. Chabanon, R. M., Morel, D., and Postel-Vinay, S. (2020) Exploiting epigenetic vulnerabilities in solid tumors: Novel therapeutic opportunities in the treatment of SWI/SNF-defective cancers, *Semin. Cancer Biol.*, **61**, 180-198, doi: 10.1016/j.semcancer.2019.09.018.
94. Bohl, S. R., Bullinger, L., and Rucker, F. G. (2018) Epigenetic therapy: azacytidine and decitabine in acute myeloid leukemia, *Expert Rev. Hematol.*, **11**, 361-371, doi: 10.1080/17474086.2018.1453802.

95. Lee, V., Wang, J., Zahurak, M., Gootjes, E., Verheul, H. M., Parkinson, R., Kerner, Z., Sharma, A., Rosner, G., De Jesus-Acosta, A., Laheru, D., Le, D. T., Oganessian, A., Lilly, E., Brown, T., Jones, P., Baylin, S., Ahuja, N., and Azad, N. (2018) A phase I trial of a guadecitabine (SGI-110) and irinotecan in metastatic colorectal cancer patients previously exposed to irinotecan, *Clin. Cancer Res.*, **24**, 6160-6167, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0421.
96. Giri, A. K., and Aittokallio, T. (2019) DNMT inhibitors increase methylation in the cancer genome, *Front. Pharmacol.*, **10**, 385, doi: 10.3389/fphar.2019.00385.
97. Loo Yau, H., Ettayebi, I., and De Carvalho, D. D. (2019) The cancer epigenome: exploiting its vulnerabilities for immunotherapy, *Trends Cell Biol.*, **29**, 31-43, doi: 10.1016/j.tcb.2018.07.006.
98. Berdasco, M., and Esteller, M. (2019) Clinical epigenetics: seizing opportunities for translation, *Nat. Rev. Genet.*, **20**, 109-127, doi: 10.1038/s41576-018-0074-2.
99. Park, J. W., and Han, J. W. (2019) Targeting epigenetics for cancer therapy, *Arch. Pharm. Res.*, **42**, 159-170, doi: 10.1007/s12272-019-01126-z.

INACTIVATION OF EPIGENETIC REGULATORS DUE TO MUTATIONS IN SOLID TUMORS

Review

M. V. Nemtsova^{1,2}, D. S. Mikhaylenko^{1,2*}, E. B. Kuznetsova¹,
I. I. Bykov¹, and A. A. Zamyatnin, Jr.^{1,3}

¹ Institute of Molecular Medicine of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991 Moscow, Russia; E-mail: dimserg@mail.ru

² Research Centre for Medical Genetics, 115478 Moscow, Russia

³ Lomonosov Moscow State University, Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, 119991 Moscow, Russia

Received April 27, 2020

Revised May 19, 2020

Accepted May 19, 2020

Main factors involved in carcinogenesis are associated with somatic mutations in oncogenes and tumor suppressor genes representing changes in the DNA nucleotide sequence. Epigenetic changes, such as aberrant DNA methylation, modifications of histone proteins, and chromatin remodeling, are equally important in the development of human neoplasms. From this perspective, mutations in the genes encoding key participants of epigenetic regulation are of particular interest including enzymes that methylate/demethylate DNA, enzymes that covalently attach or remove regulatory signals from histones, components of nucleosome remodeling multiprotein complexes, auxiliary proteins and cofactors of the above-mentioned molecules. This review describes both germline and somatic mutations in the key epigenetic regulators with emphasis on the latter ones in the solid human tumors, as well as considers functional consequences of these mutations on the cellular level. In addition, clinical associations of the somatic mutations in epigenetic regulators are presented, as well as DNA diagnostics of hereditary cancer syndromes due to germline mutations in the SMAR proteins and chemotherapy drugs directly affecting the altered epigenetic mechanisms for treatment of patients with solid neoplasms. The review is intended for a wide range of molecular biologists, geneticists, oncologists, and associated specialists.

Keywords: mutation, chromatin remodeling, histone modification, tumor suppressor gene, DNA methylation