

ГЕНОМИКА.
ТРАНСКРИПТОМИКА

УДК 577.2:616-006

НОВЫЕ ГЕНЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОБРАЗОВАНИЕМ
КАРОТИДНЫХ ПАРААНГЛИОМ

© 2019 г. А. В. Снежкина^{а, 1, *}, Е. Н. Лукьянова^{а, 1}, М. С. Федорова^а, Д. В. Калинин^б,
Н. В. Мельникова^а, О. А. Степанов^{а, с}, М. В. Киселева^с,
А. Д. Каприн^с, Е. А. Пудова^а, А. В. Кудрявцева^а

^аИнститут молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

^бИнститут хирургии им. А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва, 117997 Россия

^сНациональный медицинский исследовательский радиологический центр Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Москва, 125284 Россия

*e-mail: leftiger@rambler.ru

Поступила в редакцию 11.10.2018 г.

После доработки 19.02.2019 г.

Принята к публикации 19.02.2019 г.

Каротидные параанглиомы (КПГ) – редкие нейроэндокринные опухоли головы и шеи. С развитием КПГ ассоциированы герминальные и соматические мутации в ряде генов, однако молекулярные механизмы патогенеза этих опухолей недостаточно изучены. С помощью алгоритма MutSigCV проведен поиск генов, характеризующихся высокой частотой мутаций при КПГ. С этой целью использованы полученные нами ранее результаты секвенирования экзона 52 образцов КПГ. Идентифицированы 34 гена (*MADCAM1*, *SARM1*, *ZFPM1*, *CTDSP2*, *DSPP*, *POTED*, *ANP32B*, *FRG2B*, *BAGE3*, *CCDC89*, *ACOT2*, *KRTAP10-1*, *ATXN1*, *GXYLT1*, *MUC2*, *AQP7*, *TMPRSS13*, *KRTAP4-3*, *PRR21*, *PSPH*, *PLBD1*, *ZNF595*, *IGSF3*, *PRR16*, *FAM157A*, *KCNJ12*, *HYDIN*, *IGFBP2*, *KIAA1671*, *DISC1*, *MUC6*, *XKR3*, *HRNR* и *MUC4*), которые потенциально могут быть вовлечены в образование и прогрессию каротидных параанглиом. Участие этих генов в патогенезе КПГ показано впервые. Обсуждаются механизмы, связывающие эти гены с патогенезом КПГ.

Ключевые слова: каротидные параанглиомы, опухолеассоциированные гены, экзом, высокопроизводительное секвенирование

DOI: 10.1134/S0026898419040141

Каротидные параанглиомы (КПГ) – это сильно васкуляризированные опухоли, которые развиваются из хромоафинной ткани каротидного гломуса, расположенного в области бифуркации сонной артерии. КПГ составляют 60% всех случаев параанглиом головы и шеи, к которым относятся также вагальные параанглиомы (примерно 13%), параанглиомы среднего уха (около 29%) и ларингеальные параанглиомы (очень редкие) [1]. Наиболее часто при КПГ применяют хирургическое вмешательство. Лучевую терапию назначают, главным образом, в случае неоперабельной опухоли или при наличии метастазов, химиотерапия менее эффективна и вызывает серьезные побочные эффекты [2, 3].

Параанглиомы и феохромоцитомы (опухоли надпочечников) часто изучают совместно. Определен ряд генов, которые экспрессируются в этих

опухолях и могут содержать драйверные мутации, дающие клеткам преимущество в росте и способствующие формированию опухоли [4]. В зависимости от гена, в котором возникли нарушения, условно выделяют две основные группы параанглиом/феохромоцитом [5, 6]. К первой группе относятся параанглиомы/феохромоцитомы с мутациями в генах, кодирующих белки цикла Кребса и ответа на гипоксию (*VHL*, *SDHx* и *PHD*). Во вторую группу входят опухоли с мутациями в протоонкогене *RET*, генах-супрессорах опухолевого роста *NF1*, *TMEM127*, *MAX* и *KIF1Bβ*, а также параанглиомы/феохромоцитомы, не содержащие мутаций в известных генах, ассоциированных с данным заболеванием. Полагают, что патогенез опухолей этих двух групп может идти разными путями. Мутации в генах *SDHx* (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC* и *SDHD*), кодирующих субъединицы сукцинатдегидрогеназы (митохондриальный комплекс II), часто бывают наследственными и ассоциированы с семейными параанглиомами и феохромоцитомой.

¹Эти авторы внесли равный вклад в выполнение работы.

мами [7, 8]. Нарушение функции сукцинатдегидрогеназы, катализирующей окисление сукцината до фумарата, приводит к накоплению сукцината в клетках, что ингибирует активность пролилгидроксилазы (PHD) [9]. В норме PHD катализирует реакцию гидроксирования остатков пролина в факторах, индуцируемых гипоксией (HIF) 1A, 1B и 2A. Модифицированные HIF связываются с белком VHL, супрессором опухолевого роста, что способствует их дальнейшему убиквитинированию и деградации в протеасоме. Дестабилизация HIF приводит к нарушению транскрипции многих генов, включая активацию экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторов (VEGF-R) [10]. В гене *VHL* найдены как наследственные, так и соматические варианты, ассоциированные с параганглиомами и феохромоцитомами [11, 12]. Недавно в этих опухолях выявили мутации в генах *PHD1* и *PHD2* [13, 14]. Таким образом, патогенез параганглиом/феохромоцитом первой группы связан, в первую очередь, с нарушением пути SDH/PHD/HIF/VHL. Эти опухоли характеризуются состоянием псевдогипоксии, изменением энергетического обмена и активацией ангиогенеза.

В опухолях второй группы выявлены нарушения в ряде опухолеассоциированных путей. Аберрантный рецептор тирозинкиназы (RET) активирует пути PI3K/АКТ/mTOR (mTORC1) и RAS/MAPK. Стимуляция сигнального каскада PI3K/АКТ/mTORC1 активирует киназу p70S6, что приводит к увеличению трансляции белков, вовлеченных в ангиогенез (VEGF) и клеточный цикл (циклин D1 и c-MYC) [15, 16]. Кроме того, p70S6 индуцирует экспрессию VEGF посредством транскрипционной активации HIF1A [17]. В этом случае развитие параганглиом может идти по пути, сходному с путем патогенеза опухолей первой группы. Дерегуляция пути RAS/MAPK в результате активирующих мутаций в гене *RET* приводит к фосфорилированию киназами ERK1/2 многих белков вовлеченных в регуляцию транскрипции, ангиогенез, дифференцировку, пролиферацию и выживаемость клеток [18]. Ген *NF1* кодирует нейрофибромин 1, негативный регулятор активности белков семейства RAS и mTOR [19, 20]. Мутации в этом гене приводят к нарушению сигнальных путей PI3K/АКТ/mTOR и RAS/MAPK. Дерегуляция этих путей также может быть ассоциирована с мутациями в гене *MAX*, белковый продукт которого образует гетеродимеры с рядом факторов транскрипции, включая c-MYC [21]. Предполагают, что ген-супрессор опухолевого роста *TMEM127* вовлечен в регуляцию передачи сигнала mTORC1 [22]. Функция киназы KIF1Bβ ясна не до конца, однако известно, что он участвует в индукции апоптоза опухолевых клеток [23, 24]. Тем не менее, нет ответа на многие вопросы о механизмах патогенеза параганглиом.

Кроме того, разделение опухолей на две условные группы не отражает особенности, характерные для параганглиом разных локализаций, включая феохромоцитомы. Между тем, мутации, ассоциированные с расположением параганглиа, мультифокальным ростом или метастазированием опухоли могут возникать в различных генах [25]. Поэтому важно исследовать каждый тип параганглиом отдельно.

Ранее нами было проведено высокопроизводительное секвенирование экзомов 52 КППГ [26]. Мы проанализировали 42 гена, ассоциированных, согласно опубликованным данным, с параганглиомами/феохромоцитомами, и обнаружили потенциально драйверные мутации (ПДМ) только в 21 из них. Более того, ПДМ не выявлены в 44% исследованных образцов КППГ. Возможно, к изменению функционирования генов могут приводить одновременно несколько мутаций, или другие механизмы, например, метилирование, нарушение регуляции посредством микроРНК и др. [27, 28]. Кроме того, ПДМ могут содержать также гены, связь которых с параганглиомами/феохромоцитомами ранее не была описана. Чтобы выявить новые гены, которые могут быть вовлечены в развитие КППГ, данные экзомного секвенирования проанализировали с помощью алгоритма MutSigCV [29]. Этот алгоритм позволяет минимизировать ошибки, которые могут возникать при анализе больших массивов данных. Например, при больших размерах выборки в список значимых генов могут попасть гены со специфической функцией или гены, кодирующие протяженные белки. Так, анализ экзомных данных рака легкого из ресурса “The Cancer Genome Atlas” (TCGA) показал, что четверть выявленных генов с высокой частотой мутаций кодировали обонятельные рецепторы, а одна пятая часть – белки, состоящие более чем из 4000 аминокислотных остатков [29, 30]. Таким образом, число ложноположительных и ложноотрицательных результатов возрастает с увеличением размера выборки или частоты фоновых мутаций (например, при меланоме и раке легкого), анализируемой с использованием стандартных алгоритмов обработки данных. В первом случае это связано со снижением порога статистической значимости, в последнем – с завышенной базовой частотой мутаций. Кроме того, частота мутаций в разных областях генома различается и коррелирует с уровнем экспрессии и временем репликации ДНК [31–33]. Это необходимо учитывать при поиске значимых генов. Например, известные опухолеассоциированные гены имеют более высокий уровень экспрессии (по сравнению с “ложными” генами) и более раннее время репликации [29]. Алгоритм MutSigCV учитывает эти параметры и позволяет наиболее точно выявлять гены, ассоциированные с заболеванием. С помощью

MutSigCV нами идентифицированы 34 гена, которые могут быть вовлечены в патогенез КПП.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использованы полученные ранее данные высокопроизводительного секвенирования экзома 52 образцов КПП [26]. Экзомные библиотеки были подготовлены [26] с помощью набора Nextera Rapid Capture Exome Kit фирмы “Illumina” (США) согласно протоколу производителя. Высокопроизводительное секвенирование выполнено на приборе Illumina NextSeq 500 System в режиме парноконцевых прочтений длиной по 75 п.н. на базе ЦКП “Геном” ИМБ РАН (http://www.eimb.ru/rus/ckp/ccu_genome_c.php). На каждый образец приходилось не менее 60 млн прочтений (300×). Данные секвенирования доступны в ресурсе NCBI Sequence Read Archive (BioProject PRJNA411769).

Биоинформатический анализ. Биоинформатический анализ результатов секвенирования выполнен в среде R. С помощью программ FASTQC (<https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>) и Trimmomatic [34] проведена оценка качества полученных прочтений и их очистка. Удалены последовательности адаптеров и нуклеотиды с качеством ниже Q20. Далее с помощью программного пакета BWA-MEM проведено картирование чтений на референсный геном человека (GRCh37/hg19) [35]. С помощью набора утилит SAMtools проведен анализ выравниваний [36, 37]. Идентификация мутаций выполнена с использованием программы freebayes [38], фильтрация вариантов – с помощью vcfilter пакета vcflib (<https://github.com/vcflib/vcflib#vcflib>). Аннотацию мутаций проводили с использованием SnpSift пакета snpEff [39]. В качестве информационных ресурсов использовали следующие базы данных: HGMD, OMIM, ClinVar, dbSNP, dbNSFP, COSMIC, ConsensusPathDB, 1000 Genomes Project и ExAC. Патогенность мутаций оценивали с помощью нескольких предсказательных алгоритмов (SIFT [40], PolyPhen2 [41], MutationTaster [42] и LRT [43]), а также методов расчета эволюционной консервативности позиций (PhastCons [44] и PhyloP [45]). Для анализа функций генов базы данных KEGG и GO проанализированы с помощью пакета R clusterProfiler из Bioconductor (v. 3.8) [46].

Для поиска значимых генов, ассоциированных с КПП, применяли алгоритм MutSigCV [29]. MutSigCV определяет гены с высокой частотой мутаций на основе оценки скорости спонтанных (фоновых) мутаций в каждой комбинации образца и гена с учетом окружающих синонимичных мутаций и мутаций в некодирующих областях ДНК. Кроме того, в этом алгоритме используют коэффициенты, учитывающие транскрипционную активность и время репликации ДНК в ходе

клеточного цикла (данные заложены в программе). Это позволяет минимизировать появление ложноположительных/ложноотрицательных результатов. Значимость несинонимичных мутаций оценивали путем сравнения с показателями фоновых мутаций. Статистическую значимость наблюдаемых изменений рассчитывали с поправкой на множественное тестирование Бенджамини–Холмберга. Гены со значением FDR (q -value) < 0.05 считали сильно мутированными.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гены с высокой частотой мутаций при каротидных параганглиомах

С использованием алгоритма MutSigCV нами идентифицированы 34 гена (*MADCAM1*, *SARM1*, *ZFPM1*, *CTDSP2*, *DSPP*, *POTED*, *ANP32B*, *FRG2B*, *BAGE3*, *CCDC89*, *ACOT2*, *KRTAP10-1*, *ATXN1*, *GXYLT1*, *MUC2*, *AQP7*, *TMPRSS13*, *KRTAP4-3*, *PRR21*, *PSPH*, *PLBD1*, *ZNF595*, *IGSF3*, *PRR16*, *FAM157A*, *KCNJ12*, *HYDIN*, *IGFBP2*, *KIAA1671*, *DISC1*, *MUC6*, *XKR3*, *HRNR* и *MUC4*) с высокой частотой мутаций при КПП ($q < 0.05$). Вовлеченность части выявленных генов в канцерогенез показана ранее (табл. 1). Ряд генов, таких как *ZFPM1* (*FOG1*), *BAGE3*, *MUC2*, *PSPH*, *HYDIN*, *IGFBP2*, *MUC6* и *MUC4*, ассоциирован с широким спектром онкологических заболеваний. Наиболее часто нарушения нескольких генов встречаются при раке молочной железы, предстательной железы, легкого и колоректальном раке. Вовлеченность в онкогенез генов *FRG2B*, *CCDC89*, *ACOT2*, *KRTAP10-1*, *GXYLT1*, *PRR16*, *FAM157A*, *PLBD1*, *KRTAP4-3* и *PRR21* (29% от общего числа идентифицированных генов) показана впервые. Нами не выявлены гены с высокой частотой мутаций, участие которых в развитии параганглиом/феохромцитом показано ранее. В определенных локусах этих генов возникают, главным образом, единичные несинонимичные мутации, приводящие к нарушению структуры и функции белка.

С помощью баз данных KEGG и GO проанализированы процессы, в которые вовлечены выявленные гены, а также функции этих генов (табл. 2). Показано участие ряда генов в таких процессах, как дифференцировка, адгезия, рост и миграция клеток, в метаболизме клеток и сигнальном пути Wnt, нарушения в которых часто ассоциированы с развитием и прогрессией опухолей. Функции генов *FAM157A*, *PRR21*, *FRG2B*, *POTED*, *BAGE3*, *CCDC89*, *ZNF595*, *KIAA1671* и *XKR3* в базах данных KEGG и GO не описаны. В базах данных GeneCards (<https://www.genecards.org/>), Entrez Gene NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>) и UniProtKB (<https://www.uniprot.org>) [128] эти гены охарактеризованы следующим образом:

Таблица 1. Связь генов, выявленных с помощью MutSigCV, с онкологическими заболеваниями

Ген	Несинонимичные мутации, число	Q-value	Участие в образовании опухолей	Ссылка
<i>MADCAM1</i>	34	0*	MALT-лимфома	[47, 48]
<i>SARM1</i>	44	0*	Рак шейки матки	[49]
<i>ZFPM1 (FOG1)</i>	77	0*	Меланома, В-клеточная лимфома, хронический лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, рак молочной железы, печени, легкого, поджелудочной железы, предстательной железы, пищевода и матки	[50, 51]
<i>CTDSP2 (OS-4)</i>	124	4.71E-12	Саркомы, гепатоцеллюлярная карцинома и глиобластома	[52–55]
<i>DSPP</i>	23	5.24E-12	Рак предстательной железы и ротовой полости	[56, 57]
<i>POTED (POTE)</i>	80	5.24E-12	Рак предстательной железы и яичка	[58, 59]
<i>ANP32B</i>	41	7.48E-12	Рак молочной железы	[60]
<i>FRG2B</i>	32	8.90E-12	–	–
<i>BAGE3</i>	42	3.02E-11	Меланома, саркомы, рак мочевого пузыря, молочной железы, легкого, головы и шеи	[61, 62]
<i>CCDC89</i>	14	3.54E-08	–	–
<i>ACOT2</i>	14	1.22E-07	–	–
<i>KRTAP10-1</i>	42	1.53E-07	–	–
<i>ATXN1</i>	14	4.83E-07	Рак шейки матки и колоректальный рак	[63–65]
<i>GXYLT1</i>	109	1.30E-06	–	–
<i>MUC2</i>	165	1.30E-06	Колоректальный рак, рак поджелудочной железы, желудка, яичников, предстательной железы, мочевого пузыря, легкого, холангиокарцинома и гепатоцеллюлярная карцинома	[66–71] [72–74]
<i>AQP7</i>	11	1.32E-05	Рак легкого и уротелиальный рак	[75, 76]
<i>TMPRSS13</i>	33	2.60E-05	Гепатоцеллюлярная карцинома	[77]
<i>KRTAP4-3</i>	9	2.61E-05	–	–
<i>PRR21</i>	24	2.65E-05	–	–
<i>PSPH</i>	12	6.99E-05	Саркома, колоректальный рак, рак легкого, кожи, молочной железы и щитовидной железы	[78–83]
<i>PLBD1</i>	16	1.35E-04	–	–
<i>ZNF595</i>	14	2.77E-04	Рак желудка и легкого	[84, 85]
<i>IGSF3</i>	247	5.11E-03	Рак легкого	[86]
<i>PRR16</i>	9	5.11E-03	–	–
<i>FAM157A</i>	9	5.11E-03	–	–
<i>KCNJ12</i>	38	5.11E-03	Рак пищевода	[87]
<i>HYDIN</i>	1060	5.11E-03	Рак молочной железы, легкого, кожи, печени, пищевода, желудка, опухоли нейроэндокринного происхождения и мочеполовой системы (матки, яичников, почек, предстательной железы и др.)	[88, 89]

Таблица 1. Окончание

Ген	Несинонимичные мутации, число	Q-value	Участие в образовании опухолей	Ссылка
<i>IGFBP2</i>	14	6.65E-03	Рак молочной железы, яичников, предстательной железы, желудка, поджелудочной железы, легкого, мочевого пузыря, почки, пищевода, колоректальный рак глиобластома, острый миелоидный лейкоз, гепатоцеллюлярная карцинома и саркомы	[90–104]
<i>KIAA1671</i>	34	7.78E-03	Рак молочной железы	[105]
<i>DISC1</i>	14	8.70E-03	Нейробластома, рак легкого, матки, поджелудочной железы и колоректальный рак	[106–110]
<i>MUC6</i>	144	1.08E-02	Рак желудка, предстательной железы, поджелудочной железы, молочной железы, легкого и колоректальный рак	[68, 70, 72, 111–113]
<i>XKR3</i>	29	1.16E-02	Хронический миелоидный лейкоз	[114]
<i>HRNR</i>	43	3.40E-02	Рак молочной железы	[115]
<i>MUC4</i>	476	3.44E-02	Колоректальный рак, рак молочной железы, легкого, шейки матки, желудка, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, пищевода, холангиокарцинома, острый лимфолейкоз и саркомы	[66, 116–127]

* Низкое значение, округлено до 0.

FAM157A – ген, с которого транскрибируются кодирующие РНК (нкРНК).

PRR21 кодирует предполагаемый белок 21, обогащенный пролином.

FRG2B кодирует внутриклеточный белок с неописанной функцией. Основной паралог этого гена – *FRG2* – ассоциирован с плече-лопаточно-лицевой миопатией типа 1 и 2.

POTED относится к генам семейства *POTE* и кодирует белок, экспрессирующийся в предстательной железе, яичках и яичниках. Предполагается, что белки, кодируемые генами семейства *POTE*, участвуют в апоптозе [129].

BAGE3 – предположительно кодирует опухолевый антиген.

CCDC89 кодирует содержащий суперспиральный домен белок 89 с неописанной функцией.

ZNF595 кодирует фактор транскрипции, входящий в семейство белков с мотивом цинковых пальцев типа Cys2His2.

KIAA1671 кодирует неохарактеризованный белок KIAA1671. Основной паралог этого гена – *TNKS1BP1*, вовлечен в TP53-зависимую регуляцию транскрипции генов клеточного цикла.

XKR3 кодирует предполагаемый мембранный транспортер и компонент комплекса ХК/Kell системы группы крови Келл.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

С помощью MutSigCV нами выявлено 34 гена, потенциально ассоциированных с образованием КПГ. Многие из этих генов участвуют в таких важных биологических процессах, как пренатальное и постнатальное развитие, иммунный ответ, дифференцировка, гомеостаз, рост и морфология клеток, различные типы клеточного движения и др. При этом большинство генов вовлечены в метаболические пути, изменения в которых часто связаны с развитием опухолей [130–132]. Часть генов кодирует компоненты известных ассоциированных с канцерогенезом путей (*SARM1*, *ZFPM1*, *KRTAP10-1*, *KRTAP4-3*, *IGFBP2*, *DISC1*, *HRNR*, *MADCAM1*, *MUC4* и *PRR16*). Однако особое внимание привлекают гены, функционирующие в нервных клетках (*SARM1* и *DISC1*), и гены, участие которых в развитии опухолей нейроэндокринного происхождения (*CTDSP2*, *HYDIN*, *IGFBP2* и *DISC1*) показано ранее.

Ген *SARM1* кодирует негативный регулятор сигнального пути Toll-подобных рецепторов (TLR), который играет важную роль в регуляции иммунного ответа [133]. *SARM1* вовлечен в механизм гибели нервных клеток; его активация приводит к дегенерации аксонов. Под воздействием внешних и внутренних стимулов *SARM1* активируется (происходит димеризация TLR-доменов), что стимулирует сигнальный путь MAPK и потерю

Таблица 2. Участие идентифицированных генов в биологических процессах

Ген	Процесс
<i>MADCAM1</i> , <i>DISC1</i> , <i>MUC4</i> и <i>IGFBP2</i>	Регуляция адгезии клеток к субстрату, матриксу или другим клеткам
<i>MADCAM1</i> и <i>HYDIN</i>	Различные варианты клеточного движения
<i>MADCAM1</i> и <i>DISC1</i>	Регуляция миграции клеток
<i>MADCAM1</i> и <i>DSPP</i>	Организация внеклеточных структур и матрикса
<i>MADCAM1</i> , <i>KRTAP4-3</i> и <i>IGFBP2</i>	Старение
<i>SARM1</i> , <i>ZFPM1</i> , <i>MUC2</i> , <i>MUC4</i> , <i>MUC6</i> , <i>IGFBP2</i> и <i>HRNR</i>	Иммунный ответ
<i>SARM1</i> и <i>DISC1</i>	Биологические процессы в нервной ткани
<i>SARM1</i> , <i>ZFPM1</i> , <i>KRTAP10-1</i> , <i>KRTAP4-3</i> , <i>IGFBP2</i> , <i>DISC1</i> и <i>HRNR</i>	Дифференцировка
<i>SARM1</i> , <i>ZFPM1</i> , <i>IGFBP2</i> и <i>DISC1</i>	Регуляция морфогенеза клеток
<i>SARM1</i> , <i>AQP7</i> , <i>ACOT2</i> , <i>ZFPM1</i> , <i>GXYLT1</i> , <i>MUC2</i> , <i>PSPH</i> , <i>PLBD1</i> , <i>PRR16</i> , <i>MUC4</i> и <i>MUC6</i>	Метаболические процессы
<i>SARM1</i> , <i>ZFPM1</i> , <i>MUC2</i> , <i>DISC1</i> , <i>MUC6</i> , <i>HRNR</i> и <i>MUC4</i>	Гомеостаз
<i>SARM1</i> , <i>ZFPM1</i> , <i>DSPP</i> , <i>ANP32P</i> , <i>KRTAP10-1</i> , <i>KRTAP4-3</i> , <i>IGSF3</i> , <i>HYDIN</i> , <i>DISC1</i> и <i>HRNR</i>	Пренатальное и постнатальное развитие
<i>ANP32B</i> , <i>ATXN1</i> , <i>AQP7</i> , <i>KCNJ12</i> и <i>TMPRSS13</i>	Внутриклеточный транспорт
<i>GXYLT1</i> , <i>MUC2</i> , <i>MUC6</i> и <i>MUC4</i>	Гликозилирование
<i>SARM1</i> , <i>PSPH</i> , <i>IGFB2</i> , <i>DISC1</i> и <i>CTDSP2</i>	Ответ на внеклеточные и внутриклеточные стимулы
<i>DISC1</i> , <i>CTDSP2</i> , <i>GXYLT1</i> , <i>MUC2</i> , <i>MUC6</i> и <i>MUC4</i>	Модификация белков
<i>HYDIN</i> и <i>DISC1</i>	Организация цитоскелета
<i>IGFBP2</i> и <i>DISC1</i>	Wnt-сигнальный путь
<i>IGFBP2</i> , <i>DISC1</i> и <i>PRR16</i>	Регуляция роста и размера клеток
<i>PSPH</i> и <i>CTDSP2</i>	Фосфорилирование/дефосфорилирование

NAD⁺. Это, в свою очередь, приводит к нарушению структуры и цитоскелета нервных клеток. Потеря функции никотинамиднуклеотид-аденилтрансферазы (NMNAT2), участвующей в биосинтетическом пути NAD (NADP), приводит к снижению синтеза NAD⁺ и может активировать SARM1 [134]. Таким образом, нарушения пути NMNAT2/SARM1/MAPK могут приводить к патологическим состояниям [135]. Участие гена *SARM1* в канцерогенезе показано на клеточных линиях рака шейки матки [49]. Экспрессия этого гена повышается в клетках рака шейки матки, трансдуцированных вектором, экспрессирующим онкобелки E6 и E7 вируса папилломы человека типа 16. Нарушение экспрессии *SARM1* в этом случае может приводить к дерегуляции сигнального пути TLR и, как следствие, к вирус-индуцируемому канцерогенезу. Нами впервые показано потенциальное участие гена *SARM1* в патогенезе КПП.

Ген *DISC1* кодирует белок 1, поврежденный при шизофрении (Disrupted In Schizophrenia 1 Protein), который взаимодействует с другими белками и участвует таким образом в регуляции нейrogenеза и миграции нейронов. Этот белок синтезируется в нервной ткани в процессе эмбриогенеза, во взрослом организме его обнаруживают только в некоторых участках головного мозга [136]. Повышение экспрессии *DISC1* приводит к разрастанию нейритов [137], а его ингибирование стимулирует миграцию нервных клеток [138]. Транслокация t(1;11)(q42;q14) в *DISC1* ассоциирована с шизофренией [139]. Показано, что увеличение экспрессии *DISC1* при нейроblastоме коррелирует с плохим прогнозом [106]. Белок *DISC1* также участвует в клеточном ответе на окислительный стресс; его ингибирование при окислительном стрессе приводит к увеличению передачи Ca²⁺ из эндоплазматического ретикула в митохондрии, где он накапливается, вызывая нарушение потенциала митохондриальной мембраны и способствуя образованию активных

форм кислорода [140]. Известно, что нервные клетки наиболее чувствительны к действию активных форм кислорода, поэтому данный механизм может лежать в основе развития нейродегенеративных заболеваний и образования опухолей, в том числе КПП [141].

В образовании КПП может быть вовлечен также ген *CTDSP2*. Повышение экспрессии *CTDSP2* наблюдали ранее при глиобластоме [55]. Ген *CTDSP2* кодирует белок семейства малых С-концевых сериновых фосфатаз (SCP), которые катализируют дефосфорилирование серина. Эти белки осуществляют негативную регуляцию РНК-полимеразы II (RNAPII), они вовлечены в регуляцию транскрипции [142]. Белки семейства SCP регулируют экспрессию нейроспецифичных генов в комплексе с транскрипционным фактором REST/NRSF и участвуют в дифференцировке нервных клеток [143]. *CTDSP2* вовлечен в путь белка ретинобластомы (pRb), он играет важную роль в регуляции клеточного цикла [144]. Фосфорилирование/дефосфорилирование pRb регулирует переход клеток в S-фазу. С одной стороны, белки семейства SCP (*CTDSP1/2/L*) вместе с miR-26 могут снижать количество фосфорилированного pRb (ppRb). С другой стороны, *CTDSP1/2/L* дефосфорилируют pRb. Это приводит к ингибированию G1/S-перехода клеточного цикла. В этом процессе участвует также фактор транскрипции c-MYC, который может снижать экспрессию *CTDSP1/2/L* и miR-26, активируя тем самым клеточное деление. Белки семейства SCP также участвуют в регуляции фактора транскрипции Snail и сигнального пути TGF β , ассоциированных с прогрессией и метастазированием опухолей [145–148]. Таким образом, известно несколько механизмов с участием генов семейства SCP, которые могут способствовать образованию опухолей. Однако функциональная роль *CTDSP2* в развитии КПП не установлена.

Ген *IGFBP2* кодирует белок семейства инсулиноподобных факторов роста (IGF), которые играют важную роль в процессах дифференцировки, пролиферации и апоптозе клеток. Белки IGFBP связывают лиганды IGF, модулируя тем самым их функцию. Вовлеченность *IGFBP2* в развитие опухолей показана давно. Экспрессия *IGFBP2* повышена во многих типах опухолей, включая глиомы, рак предстательной и молочной железы, легкого, желудка, яичников и др. [149]. Повышение уровня *IGFBP2* в плазме крови при колоректальном раке коррелирует с плохим прогнозом [150]. Экспрессия *IGFBP2*, ассоциированная с ангиогенезом, может стимулировать миграцию опухолевых клеток [151–153]. В гене *IGFBP2* больших раком молочной железы выявлена группа однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), связанных с мутацией в гене *BRCA2* [154]. Нами показана высокая частота мутаций гена *IGFBP2* при КПП.

Ген *HYDIN* человека состоит из 86 экзонов и более 360 т.п.н. (у мыши этот ген состоит из 86 экзонов и 340 т.п.н.). Этот ген расположен на хромосоме 16q22.2 и имеет дополнительную копию на хромосоме 1q21.1 (*HYDIN2*). Ген *HYDIN* кодирует белок, предположительно участвующий в клеточном движении и функционировании ресничного аппарата [155, 156]. Полноразмерный белковый продукт гена *HYDIN* состоит из 5121 аминокислотных остатков. Однако в тканях человека выявлены преимущественно короткие варианты транскриптов, которые экспрессируются, по-видимому, с дополнительной копии гена – *HYDIN2* [156]. Герминальные мутации в гене *HYDIN* ассоциированы с первичной цилиарной дискинезией [157]. У мышей мутации со сдвигом рамки считывания в *HYDIN* приводят к врожденной гидроцефалии [155, 158]. Недавно обнаружили, что этот ген связан с канцерогенезом [159]. Так соматические мутации в гене *HYDIN* часто находят у больных раком молочной железы [88]. Сравнительное исследование мутаций в 23 видах рака, выполненное с использованием базы данных COSMIC (v68), показало, что ген *HYDIN* входит в число первых 100 генов с наибольшей частотой мутаций [89]. В этом же исследовании мутации в гене *HYDIN* обнаружены в опухолях нейроэндокринного происхождения. Нами выявлена высокая частота мутаций в длинной копии гена *HYDIN*, располагающейся на хромосоме 16. Несмотря на протяженность этого гена, а также позднее время репликации – фактора, который учитывает MutSigCV, ген *HYDIN* попал в список генов с высокой частотой мутаций при КПП. Эти результаты могут свидетельствовать о важной роли гена *HYDIN* в патогенезе КПП.

Таким образом, полученные данные вносят важный вклад в изучение механизмов молекулярного патогенеза КПП.

Авторы благодарят Институт хирургии им. А.В. Вишневского за участие в формировании выборки каротидных параганглиом и Национальный медицинский исследовательский радиологический центр за предоставление части вычислительных мощностей.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-75-20105).

Все процедуры, выполненные в исследовании, соответствуют этическим стандартам национального комитета по исследовательской этике и Хельсинской декларации 1964 года.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R., Takata T., Slootweg P.J. (2017) Classification of Head and Neck Tumours. Fourth ed. *World Health Organization*. **9**, 348.
- Davidovic L.B., Djukic V.B., Vasic D.M., Sindjelic R.P., Duvnjak S.N. (2005) Diagnosis and treatment of carotid body paraganglioma: 21 years of experience at a clinical center of Serbia. *World J. Surg. Oncol.* **3**, 10.
- Hua Q., Xu Z., Jiang Y. (2017) Diagnosis and surgical treatment of carotid body tumor: a retrospective analysis of 58 patients. *Oncol. Lett.* **14**, 3628–3632.
- Stratton M.R., Campbell P.J., Futreal P.A. (2009) The cancer genome. *Nature*. **458**, 719–724.
- Nolting S., Grossman A.B. (2012) Signaling pathways in pheochromocytomas and paragangliomas: prospects for future therapies. *Endocr. Pathol.* **23**, 21–33.
- Zhikrivetskaya S.O., Snezhkina A.V., Zaretsky A.R., Alekseev B.Y., Pokrovsky A.V., Golovyuk A.L., Melnikova N.V., Stepanov O.A., Kalinin D.V., Moskalev A.A., Krasnov G.S., Dmitriev A.A., Kudryavtseva A.V. (2017) Molecular markers of paragangliomas/pheochromocytomas. *Oncotarget*. **8**, 25756–25782.
- Astuti D., Hart-Holden N., Latif F., Lalloo F., Black G.C., Lim C., Moran A., Grossman A.B., Hodgson S.V., Freemont A., Ramsden R., Eng C., Evans D.G., Maher E.R. (2003) Genetic analysis of mitochondrial complex II subunits SDHD, SDHB and SDHC in paraganglioma and pheochromocytoma susceptibility. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. **59**, 728–733.
- Baysal B.E., Ferrell R.E., Willett-Brozick J.E., Lawrence E.C., Myssiorek D., Bosch A., van der Mey A., Taschner P.E., Rubinstein W.S., Myers E.N., Richard C.W., 3rd, Cornelisse C.J., Devilee P., Devlin B. (2000) Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science*. **287**, 848–851.
- Selak M.A., Armour S.M., MacKenzie E.D., Boulahbel H., Watson D.G., Mansfield K.D., Pan Y., Simon M.C., Thompson C.B., Gottlieb E. (2005) Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- α prolyl hydroxylase. *Cancer Cell*. **7**, 77–85.
- Eisenhofer G., Huynh T.T., Pacak K., Brouwers F.M., Walther M.M., Linehan W.M., Munson P.J., Mannelli M., Goldstein D.S., Elkahoul A.G. (2004) Distinct gene expression profiles in norepinephrine- and epinephrine-producing hereditary and sporadic pheochromocytomas: activation of hypoxia-driven angiogenic pathways in von Hippel-Lindau syndrome. *Endocr. Relat. Cancer*. **11**, 897–911.
- Welander J., Andreasson A., Juhlin C.C., Wiseman R.W., Backdahl M., Hoog A., Larsson C., Gimm O., Soderkvist P. (2014) Rare germline mutations identified by targeted next-generation sequencing of susceptibility genes in pheochromocytoma and paraganglioma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **99**, E1352–E1360.
- Jafri M., Whitworth J., Rattenberry E., Vialard L., Kilby G., Kumar A.V., Izatt L., Lalloo F., Brennan P., Cook J., Morrison P.J., Canham N., Armstrong R., Brewer C., Tomkins S., Donaldson A., Barwell J., Cole T.R., Atkinson A.B., Aylwin S., Ball S.G., Sri-rangalingam U., Chew S.L., Evans D.G., Hodgson S.V., Irving R., Woodward E., Macdonald F., Maher E.R. (2013) Evaluation of SDHB, SDHD and VHL gene susceptibility testing in the assessment of individuals with non-syndromic pheochromocytoma, paraganglioma and head and neck paraganglioma. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. **78**, 898–906.
- Yang C., Zhuang Z., Fliedner S.M., Shankavaram U., Sun M.G., Bullova P., Zhu R., Elkahoul A.G., Kourlas P.J., Merino M., Kebebew E., Pacak K. (2015) Germ-line PHD1 and PHD2 mutations detected in patients with pheochromocytoma/paraganglioma-polycythemia. *J. Mol. Med. (Berl.)*. **93**, 93–104.
- Ladroue C., Carcenac R., Leporrier M., Gad S., Le Hello C., Galateau-Salle F., Feunteun J., Pouyssegur J., Richard S., Gardie B. (2008) PHD2 mutation and congenital erythrocytosis with paraganglioma. *N. Engl. J. Med.* **359**, 2685–2692.
- Downward J. (1998) Mechanisms and consequences of activation of protein kinase B/Akt. *Curr. Opin. Cell Biol.* **10**, 262–267.
- Wullschlegel S., Loewith R., Hall M.N. (2006) TOR signaling in growth and metabolism. *Cell*. **124**, 471–484.
- Bian C.X., Shi Z., Meng Q., Jiang Y., Liu L.Z., Jiang B.H. (2010) P70S6K 1 regulation of angiogenesis through VEGF and HIF-1 α expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **398**, 395–399.
- Santarpia L., Lippman S.M., El-Naggar A.K. (2012) Targeting the MAPK-RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy. *Expert. Opin. Ther. Targets*. **16**, 103–119.
- Klose A., Ahmadian M.R., Schuelke M., Scheffzek K., Hoffmeyer S., Gewies A., Schmitz F., Kaufmann D., Peters H., Wittinghofer A., Nurnberg P. (1998) Selective inactivation of neurofibromin GAP activity in neurofibromatosis type 1. *Hum. Mol. Genet.* **7**, 1261–1268.
- Johannessen C.M., Reczek E.E., James M.F., Brems H., Legius E., Cichowski K. (2005) The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **102**, 8573–8578.
- Zhu J., Blenis J., Yuan J. (2008) Activation of PI3K/Akt and MAPK pathways regulates Myc-mediated transcription by phosphorylating and promoting the degradation of Mad1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **105**, 6584–6589.
- Deng Y., Qin Y., Srikantan S., Luo A., Cheng Z.M., Flores S.K., Vogel K.S., Wang E., Dahia P.L.M. (2018) The TMEM127 human tumor suppressor is a component of the mTORC1 lysosomal nutrient-sensing complex. *Hum. Mol. Genet.* **27**, 1794–1808.
- Munirajan A.K., Ando K., Mukai A., Takahashi M., Suenaga Y., Ohira M., Koda T., Hirota T., Ozaki T., Nakagawara A. (2008) KIF1Bbeta functions as a haploinsufficient tumor suppressor gene mapped to chromosome 1p36.2 by inducing apoptotic cell death. *J. Biol. Chem.* **283**, 24426–24434.
- Schlisio S., Kenchappa R.S., Vredevelde L.C., George R.E., Stewart R., Greulich H., Shahriari K., Nguyen N.V., Pigny P., Dahia P.L., Pomeroy S.L., Maris J.M., Look A.T., Meyerson M., Peepker D.S., Carter B.D., Kaelin W.G., Jr. (2008) The kinesin KIF1Bbeta acts downstream from EglN3 to induce apoptosis and is a potential 1p36 tumor suppressor. *Genes Dev.* **22**, 884–893.
- Offergeld C., Brase C., Yaremchuk S., Mader I., Rischke H.C., Glasker S., Schmid K.W., Wiech T., Preuss S.F., Suarez C., Kopec T., Patocs A., Wohlk N.,

- Malekpour M., Boedeker C.C., Neumann H.P. (2012) Head and neck paragangliomas: clinical and molecular genetic classification. *Clinics* (Sao Paulo). **67**(Suppl. 1), 19–28.
26. Snezhkina A.V., Lukyanova E.N., Kalinin D.V., Pokrovsky A.V., Dmitriev A.A., Koroban N.V., Pudova E.A., Fedorova M.S., Volchenko N.N., Stepanov O.A., Zheveliyuk E.A., Kharitonov S.L., Lipatova A.V., Abramov I.S., Golovyuk A.V., Yegorov Y.E., Vishnyakova K.S., Moskalev A.A., Krasnov G.S., Melnikova N.V., Shcherbo D.S., Kiseleva M.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Y., Zaretsky A.R., Kudryavtseva A.V. (2018) Exome analysis of carotid body tumor. *BMC Med. Genomics*. **11**, 17.
 27. Кудрявцева А.В., Ньюшко К.М., Зарецкий А.Р., Шагин Д.А., Садритдинова А.Ф., Федорова М.С., Савватеева М.В., Гуватова З.Г., Пудова Е.А., Алексеев Б.Я., Дмитриев А.А., Снежкина А.В. (2018) Снижение экспрессии гена *NROB2* при светлоклеточном раке почки связано с гиперметилированием его промоторной области. *Молекуляр. биология*. **52**, 482–488.
 28. Снежкина А.В., Краснов Г.С., Жикривецкая С.О., Карпова И.Ю., Федорова М.С., Ньюшко К.М., Беляков М.М., Гнучев Н.В., Сидоров Д.В., Алексеев Б.Я., Мельникова Н.В., Кудрявцева А.В. (2018) Сверхэкспрессия микроРНК miR-9, -98 и -199 коррелирует с подавлением гена НК2 при колоректальном раке. *Молекуляр. биология*. **52**, 220–230.
 29. Lawrence M.S., Stojanov P., Polak P., Kryukov G.V., Cibulskis K., Sivachenko A., Carter S.L., Stewart C., Mermel C.H., Roberts S.A., Kiezun A., Hammerman P.S., McKenna A., Drier Y., Zou L., Ramos A.H., Pugh T.J., Stransky N., Helman E., Kim J., Sougnez C., Ambrogio L., Nickerson E., Shefler E., Cortes M.L., Auclair D., Saksena G., Voet D., Noble M., DiCara D., Lin P., Lichtenstein L., Heiman D.I., Fennell T., Imielinski M., Hernandez B., Hodis E., Baca S., Dulak A.M., Lohr J., Landau D.A., Wu C.J., Melendez-Zajgla J., Hidalgo-Miranda A., Koren A., McCarroll S.A., Mora J., Crompton B., Onofrio R., Parkin M., Winckler W., Ardlie K., Gabriel S.B., Roberts C.W.M., Biegel J.A., Stegmaier K., Bass A.J., Garraway L.A., Meyerson M., Golub T.R., Gordenin D.A., Sunyaev S., Lander E.S., Getz G. (2013) Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. **499**, 214–218.
 30. Cancer Genome Atlas Research N. (2012) Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*. **489**, 519–525.
 31. Pleasance E.D., Cheetham R.K., Stephens P.J., McBride D.J., Humphray S.J., Greenman C.D., Varela L., Lin M.L., Ordóñez G.R., Bignell G.R., Ye K., Alipaz J., Bauer M.J., Beare D., Butler A., Carter R.J., Chen L., Cox A.J., Edkins S., Kokko-Gonzales P.I., Gormley N.A., Grocock R.J., Haudenschild C.D., Hims M.M., James T., Jia M., Kingsbury Z., Leroy C., Marshall J., Menzies A., Mudie L.J., Ning Z., Royce T., Schulz-Trieglaff O.B., Spiridou A., Stebbings L.A., Szajkowski L., Teague J., Williamson D., Chin L., Ross M.T., Campbell P.J., Bentley D.R., Futreal P.A., Stratton M.R. (2010) A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. *Nature*. **463**, 191–196.
 32. Stamatoyannopoulos J.A., Adzhubei I., Thurman R.E., Kryukov G.V., Mirkin S.M., Sunyaev S.R. (2009) Human mutation rate associated with DNA replication timing. *Nat. Genet.* **41**, 393–395.
 33. Chen C.L., Rappailles A., Duquenne L., Huvet M., Guilbaud G., Farinelli L., Audit B., d'Aubenton-Carafa Y., Arneodo A., Hyrien O., Thermes C. (2010) Impact of replication timing on non-CpG and CpG substitution rates in mammalian genomes. *Genome Res.* **20**, 447–457.
 34. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. (2014) Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. **30**, 2114–2120.
 35. Li H., Durbin R. (2010) Fast and accurate long-read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics*. **26**, 589–595.
 36. Li H., Handsaker B., Wysoker A., Fennell T., Ruan J., Homer N., Marth G., Abecasis G., Durbin R., Genome Project Data Processing S. (2009) The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics*. **25**, 2078–2079.
 37. Li H. (2011) A statistical framework for SNP calling, mutation discovery, association mapping and population genetical parameter estimation from sequencing data. *Bioinformatics*. **27**, 2987–2993.
 38. Garrison E., Marth G. (2012) Haplotype-based variant detection from short-read sequencing. *arXiv*. 1207.3907 [q-bio.GN].
 39. Cingolani P., Platts A., Wang le L., Coon M., Nguyen T., Wang L., Land S.J., Lu X., Ruden D.M. (2012) A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w1118; iso-2; iso-3. *Fly* (Austin). **6**, 80–92.
 40. Vaser R., Adusumalli S., Leng S.N., Sikic M., Ng P.C. (2016) SIFT missense predictions for genomes. *Nat. Protoc.* **11**, 1–9.
 41. Adzhubei I.A., Schmidt S., Peshkin L., Ramensky V.E., Gerasimova A., Bork P., Kondrashov A.S., Sunyaev S.R. (2010) A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat. Methods*. **7**, 248–249.
 42. Schwarz J.M., Cooper D.N., Schuelke M., Seelow D. (2014) MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. *Nat. Methods*. **11**, 36136–36142.
 43. Chun S., Fay J.C. (2009) Identification of deleterious mutations within three human genomes. *Genome Res.* **19**, 1553–1561.
 44. Siepel A., Bejerano G., Pedersen J.S., Hinrichs A.S., Hou M., Rosenbloom K., Clawson H., Spieth J., Hillier L.W., Richards S., Weinstock G.M., Wilson R.K., Gibbs R.A., Kent W.J., Miller W., Haussler D. (2005) Evolutionarily conserved elements in vertebrate, insect, worm, and yeast genomes. *Genome Res.* **15**, 1034–1050.
 45. Pollard K.S., Hubisz M.J., Rosenbloom K.R., Siepel A. (2010) Detection of nonneutral substitution rates on mammalian phylogenies. *Genome Res.* **20**, 110–121.
 46. Yu G., Wang L.G., Han Y., He Q.Y. (2012) clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters. *OMICS*. **16**, 284–287.
 47. Dogan A., Du M., Koulis A., Briskin M.J., Isaacson P.G. (1997) Expression of lymphocyte homing receptors and vascular addressins in low-grade gastric B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am. J. Pathol.* **151**, 1361–1369.

48. Liu Y.X., Yoshino T., Ohara N., Oka T., Jin Z.S., Hayashi K., Akagi T. (2001) Loss of expression of alpha4beta7 integrin and L-selectin is associated with high-grade progression of low-grade MALT lymphoma. *Mod. Pathol.* **14**, 798–805.
49. Morale M.G., da Silva Abjaude W., Silva A.M., Villa L.L., Boccardo E. (2018) HPV-transformed cells exhibit altered HMGB1-TLR4/MyD88-SARM1 signaling axis. *Sci. Rep.* **8**, 3476.
50. Tinti M., Dissanayake K., Synowsky S., Albergante L., MacKintosh C. (2014) Identification of 2R-ohnologue gene families displaying the same mutation-load skew in multiple cancers. *Open Biol.* **4**, 140029.
51. Marcucci G., Maharry K., Radmacher M.D., Mrozek K., Vukosavljevic T., Paschka P., Whitman S.P., Langer C., Baldus C.D., Liu C.G., Ruppert A.S., Powell B.L., Carroll A.J., Caligiuri M.A., Kolitz J.E., Larson R.A., Bloomfield C.D. (2008) Prognostic significance of, and gene and microRNA expression signatures associated with, CEBPA mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with high-risk molecular features: a Cancer and Leukemia Group B Study. *J. Clin. Oncol.* **26**, 5078–5087.
52. Su Y.A., Lee M.M., Hutter C.M., Meltzer P.S. (1997) Characterization of a highly conserved gene (OS4) amplified with CDK4 in human sarcomas. *Oncogene*. **15**, 1289–1294.
53. Su Y.A., Trent J.M., Guan X.Y., Meltzer P.S. (1994) Direct isolation of genes encoded within a homogeneously staining region by chromosome microdissection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **91**, 9121–9125.
54. Zhuang C., Wang P., Huang D., Xu L., Wang X., Wang L., Hu L. (2016) A double-negative feedback loop between EZH2 and miR-26a regulates tumor cell growth in hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol.* **48**, 1195–1204.
55. Fischer U., Keller A., Leidinger P., Deutscher S., Heisel S., Urbschat S., Lenhof H.P., Meese E. (2008) A different view on DNA amplifications indicates frequent, highly complex, and stable amplicons on 12q13-21 in glioma. *Mol. Cancer Res.* **6**, 576–584.
56. Chaplet M., Waltregny D., Detry C., Fisher L.W., Castronovo V., Bellahcene A. (2006) Expression of dentin sialoprotein in human prostate cancer and its correlation with tumor aggressiveness. *Int. J. Cancer.* **118**, 850–856.
57. Ogbureke K.U., Abdelsayed R.A., Kushner H., Li L., Fisher L.W. (2010) Two members of the SIBLING family of proteins, DSPP and BSP, may predict the transition of oral epithelial dysplasia to oral squamous cell carcinoma. *Cancer.* **116**, 1709–1717.
58. Bera T.K., Zimonjic D.B., Popescu N.C., Sathyanarayana B.K., Kumar V., Lee B., Pastan I. (2002) POTE, a highly homologous gene family located on numerous chromosomes and expressed in prostate, ovary, testis, placenta, and prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **99**, 16975–16980.
59. Bera T.K., Walker D.A., Sherins R.J., Pastan I. (2012) POTE protein, a cancer-testis antigen, is highly expressed in spermatids in human testis and is associated with apoptotic cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **417**, 1271–1274.
60. Yang S., Zhou L., Reilly P.T., Shen S.M., He P., Zhu X.N., Li C.X., Wang L.S., Mak T.W., Chen G.Q., Yu Y. (2016) ANP32B deficiency impairs proliferation and suppresses tumor progression by regulating AKT phosphorylation. *Cell Death Dis.* **7**, e2082.
61. Boel P., Wildmann C., Sensi M.L., Brasseur R., Renaud J.C., Coulie P., Boon T., van der Bruggen P. (1995) BAGE: a new gene encoding an antigen recognized on human melanomas by cytolytic T lymphocytes. *Immunity.* **2**, 167–175.
62. Ruault M., van der Bruggen P., Brun M.E., Boyle S., Roizes G., De Sario A. (2002) New BAGE (B melanoma antigen) genes mapping to the juxtacentromeric regions of human chromosomes 13 and 21 have a cancer/testis expression profile. *Eur. J. Hum. Genet.* **10**, 833–840.
63. Kang A.R., An H.T., Ko J., Choi E.J., Kang S. (2017) Ataxin-1 is involved in tumorigenesis of cervical cancer cells via the EGFR-RAS-MAPK signaling pathway. *Oncotarget.* **8**, 94606–94618.
64. Asghari M., Abazari M.F., Bokharai H., Alegha M.N., Poortahmasebi V., Askari H., Torabinejad S., Ardalan A., Negaresh N., Ataei A., Pazooki P., Poorebrahim M. (2018) Key genes and regulatory networks involved in the initiation, progression and invasion of colorectal cancer. *Future Sci. OA.* **4**, FSO278.
65. Kang A.R., An H.T., Ko J., Kang S. (2017) Ataxin-1 regulates epithelial-mesenchymal transition of cervical cancer cells. *Oncotarget.* **8**, 18248–18259.
66. Ogata S., Uehara H., Chen A., Itzkowitz S.H. (1992) Mucin gene expression in colonic tissues and cell lines. *Cancer Res.* **52**, 5971–5978.
67. Yonezawa S., Nakamura A., Horinouchi M., Sato E. (2002) The expression of several types of mucin is related to the biological behavior of pancreatic neoplasms. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* **9**, 328–341.
68. Wen R., Gao F., Zhou C.J., Jia Y.B. (2015) Polymorphisms in mucin genes in the development of gastric cancer. *World J. Gastrointest. Oncol.* **7**, 328–337.
69. Dong Y., Walsh M.D., Cummings M.C., Wright R.G., Khoo S.K., Parsons P.G., McGuckin M.A. (1997) Expression of MUC1 and MUC2 mucins in epithelial ovarian tumours. *J. Pathol.* **183**, 311–317.
70. Legrier M.E., de Pinieux G., Boye K., Arvelo F., Judde J.G., Fontaine J.J., Bara J., Poupon M.F. (2004) Mucinous differentiation features associated with hormonal escape in a human prostate cancer xenograft. *Br. J. Cancer.* **90**, 720–727.
71. Cardillo M.R., Castagna G., Memeo L., De Bernardinis E., Di Silverio F. (2000) Epidermal growth factor receptor, MUC-1 and MUC-2 in bladder cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **19**, 225–233.
72. Nishiura N., Abe Y., Inoue Y., Hatanaka H., Inada K., Kijima H., Yamazaki H., Tatematsu M., Ueyama Y., Iwasaki M., Inoue H., Nakamura M. (2003) Use of 11p15 mucins as prognostic factors in small adenocarcinoma of the lung. *Clin. Cancer Res.* **9**, 5616–5619.
73. Hong S.M., Cho H., Moskaluk C.A., Frierson H.F., Jr., Yu E., Ro J.Y. (2005) CDX2 and MUC2 protein expression in extrahepatic bile duct carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* **124**, 361–370.
74. Ling Y., Zhu J., Gao L., Liu Y., Zhu C., Li R., Wei L., Zhang C. (2013) The silence of MUC2 mRNA induced by promoter hypermethylation associated with HBV in hepatocellular carcinoma. *BMC Med. Genet.* **14**, 14.
75. van der Wekken A.J., Kuiper J.L., Saber A., Terpsstra M.M., Wei J., Hiltermann T.J.N., Thunnissen E., Heideman D.A.M., Timens W., Schuurings E., Kok K.,

- Smit E.F., van den Berg A., Groen H.J.M. (2017) Overall survival in EGFR mutated non-small-cell lung cancer patients treated with afatinib after EGFR TKI and resistant mechanisms upon disease progression. *PLoS One*. **12**, e0182885.
76. Rubenwolf P.C., Otto W., Denzinger S., Hofstadter F., Wieland W., Georgopoulos N.T. (2014) Expression of aquaporin water channels in human urothelial carcinoma: correlation of AQP3 expression with tumour grade and stage. *World J. Urol.* **32**, 991–997.
77. Hashimoto T., Kato M., Shimomura T., Kitamura N. (2010) TMPRSS13, a type II transmembrane serine protease, is inhibited by hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 and activates pro-hepatocyte growth factor. *FEBS J.* **277**, 4888–4900.
78. Svoboda L.K., Teh S.S.K., Sud S., Kerk S., Zebolsky A., Treichel S., Thomas D., Halbrook C.J., Lee H.J., Kremer D., Zhang L., Klossowski S., Bankhead A.R., Magnuson B., Ljungman M., Cierpicki T., Grembecka J., Lyssiotis C.A., Lawlor E.R. (2018) Menin regulates the serine biosynthetic pathway in Ewing sarcoma. *J. Pathol.* **245**, 324–336.
79. Sato K., Masuda T., Hu Q., Tobo T., Kidogami S., Ogawa Y., Saito T., Nambara S., Komatsu H., Hirata H., Sakimura S., Uchi R., Hayashi N., Iguchi T., Eguchi H., Ito S., Nakagawa T., Mimori K. (2017) Phosphoserine phosphatase is a novel prognostic biomarker on chromosome 7 in colorectal cancer. *Anticancer Res.* **37**, 2365–2371.
80. Tan E.H., Ramlau R., Pluzanska A., Kuo H.P., Reck M., Milanowski J., Au J.S., Felip E., Yang P.C., Damyanov D., Orlov S., Akimov M., Delmar P., Essieux L., Hillenbach C., Klughammer B., McLoughlin P., Baselga J. (2010) A multicentre phase II gene expression profiling study of putative relationships between tumour biomarkers and clinical response with erlotinib in non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* **21**, 217–222.
81. Bachelore M.A., Lu Y., Owens D.M. (2011) L-3-Phosphoserine phosphatase (PSPH) regulates cutaneous squamous cell carcinoma proliferation independent of L-serine biosynthesis. *J. Dermatol. Sci.* **63**, 164–172.
82. Kim S.K., Jung W.H., Koo J.S. (2014) Differential expression of enzymes associated with serine/glycine metabolism in different breast cancer subtypes. *PLoS One*. **9**, e101004.
83. Sun W.Y., Kim H.M., Jung W.H., Koo J.S. (2016) Expression of serine/glycine metabolism-related proteins is different according to the thyroid cancer subtype. *J. Transl. Med.* **14**, 168.
84. Cui J., Yin Y., Ma Q., Wang G., Olman V., Zhang Y., Chou W.C., Hong C.S., Zhang C., Cao S., Mao X., Li Y., Qin S., Zhao S., Jiang J., Hastings P., Li F., Xu Y. (2015) Comprehensive characterization of the genomic alterations in human gastric cancer. *Int. J. Cancer.* **137**, 86–95.
85. Kanwal M., Ding X.J., Ma Z.H., Li L.W., Wang P., Chen Y., Huang Y.C., Cao Y. (2018) Characterization of germline mutations in familial lung cancer from the Chinese population. *Gene.* **641**, 94–104.
86. Watanabe T., Miura T., Degawa Y., Fujita Y., Inoue M., Kawaguchi M., Furihata C. (2010) Comparison of lung cancer cell lines representing four histopathological subtypes with gene expression profiling using quantitative real-time PCR. *Cancer Cell Int.* **10**, 2.
87. Khalilipour N., Baranova A., Jebelli A., Heravi-Moussavi A., Bruskin S., Abbaszadegan M.R. (2018) Familial esophageal squamous cell carcinoma with damaging rare/germline mutations in KCNJ12/KCNJ18 and GPRIN2 genes. *Cancer Genet.* **221**, 46–52.
88. Zhang Y., Cai Q., Shu X.O., Gao Y.T., Li C., Zheng W., Long J. (2015) Whole-exome sequencing identifies novel somatic mutations in chinese breast cancer patients. *J. Mol. Genet. Med.* **9**, pii: 183.
89. Tan H., Bao J., Zhou X. (2015) Genome-wide mutational spectra analysis reveals significant cancer-specific heterogeneity. *Sci. Rep.* **5**, 12566.
90. Busund L.T., Richardsen E., Busund R., Ukkonen T., Bjornsen T., Busch C., Stalsberg H. (2005) Significant expression of IGFBP2 in breast cancer compared with benign lesions. *J. Clin. Pathol.* **58**, 361–366.
91. Wang H., Rosen D.G., Wang H., Fuller G.N., Zhang W., Liu J. (2006) Insulin-like growth factor-binding protein 2 and 5 are differentially regulated in ovarian cancer of different histologic types. *Mod. Pathol.* **19**, 1149–1156.
92. Richardsen E., Ukkonen T., Bjornsen T., Mortensen E., Egevad L., Busch C. (2003) Overexpression of IGF2 is a marker for malignant transformation in prostate epithelium. *Virchows Arch.* **442**, 329–335.
93. Subbannayya Y., Mir S.A., Renuse S., Manda S.S., Pinto S.M., Puttamalles V.N., Solanki H.S., Manju H.C., Syed N., Sharma R., Christopher R., Vijayakumar M., Veerendra Kumar K.V., Keshava Prasad T.S., Ramaswamy G., Kumar R.V., Chatterjee A., Pandey A., Gowda H. (2015) Identification of differentially expressed serum proteins in gastric adenocarcinoma. *J. Proteomics.* **127**, 80–88.
94. Kendrick Z.W., Firpo M.A., Repko R.C., Scaife C.L., Adler D.G., Boucher K.M., Mulvihill S.J. (2014) Serum IGF2 and MSLN as diagnostic and prognostic biomarkers for pancreatic cancer. *HPB (Oxf.)*. **16**, 670–676.
95. Yazawa T., Sato H., Shimoyamada H., Okudela K., Woo T., Tajiri M., Ogura T., Ogawa N., Suzuki T., Mitsui H., Ishii J., Miyata C., Sakaeda M., Goto K., Kashiwagi K., Masuda M., Takahashi T., Kitamura H. (2009) Neuroendocrine cancer-specific up-regulating mechanism of insulin-like growth factor binding protein-2 in small cell lung cancer. *Am. J. Pathol.* **175**, 976–987.
96. Miyake H., Hara I., Yamanaka K., Muramaki M., Gleave M., Eto H. (2005) Introduction of insulin-like growth factor binding protein-2 gene into human bladder cancer cells enhances their metastatic potential. *Oncol. Rep.* **13**, 341–345.
97. Katayama H., Tamai K., Shibuya R., Nakamura M., Mochizuki M., Yamaguchi K., Kawamura S., Toghigi T., Sato I., Okanishi T., Sakurai K., Fujibuchi W., Arai Y., Satoh K. (2017) Long non-coding RNA HOTAIR promotes cell migration by upregulating insulin growth factor-binding protein 2 in renal cell carcinoma. *Sci. Rep.* **7**, 12016.
98. Warnecke-Eberz U., Metzger R., Holscher A.H., Drebber U., Bollschweiler E. (2016) Diagnostic marker signature for esophageal cancer from transcriptome analysis. *Tumour Biol.* **37**, 6349–6358.
99. Fung K.Y., Tabor B., Buckley M.J., Priebe I.K., Purins L., Pompeia C., Brierley G.V., Lockett T., Gibbs P., Tie J., McMurrick P., Moore J., Ruszkiewicz A., Nice E.,

- Adams T.E., Burgess A., Cosgrove L.J. (2015) Blood-based protein biomarker panel for the detection of colorectal cancer. *PLoS One*. **10**, e0120425.
100. Hsieh D., Hsieh A., Stea B., Ellsworth R. (2010) IGFBP2 promotes glioma tumor stem cell expansion and survival. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **397**, 367–372.
101. Chen X., Zheng J., Zou Y., Song C., Hu X., Zhang C.C. (2013) IGF binding protein 2 is a cell-autonomous factor supporting survival and migration of acute leukemia cells. *J. Hematol. Oncol.* **6**, 72.
102. Lee C.F., Ling Z.Q., Zhao T., Lee K.R. (2008) Distinct expression patterns in hepatitis B virus- and hepatitis C virus-infected hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* **14**, 6072–6077.
103. Tschöep K., Kohlmann A., Schlemmer M., Haferlach T., Issels R.D. (2007) Gene expression profiling in sarcomas. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **63**, 111–124.
104. Tombolan L., Orso F., Guzzardo V., Casara S., Zin A., Bonora M., Romualdi C., Giorgi C., Bisogno G., Alaggio R., Pinton P., De Pitta C., Taverna D., Rosolen A., Lanfranchi G. (2011) High IGFBP2 expression correlates with tumor severity in pediatric rhabdomyosarcoma. *Am. J. Pathol.* **179**, 2611–2624.
105. Fernandez-Madrid F., Tang N., Alansari H., Granda J.L., Tait L., Amirikia K.C., Moroianu M., Wang X., Karvonen R.L. (2004) Autoantibodies to annexin XI-A and other autoantigens in the diagnosis of breast cancer. *Cancer Res.* **64**, 5089–5096.
106. Saini R.K., Attarha S., da Silva Santos C., Kolakowska J., Funa K., ouchelnytskyi S. (2014) Proteomics of dedifferentiation of SK-N-BE2 neuroblastoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **454**, 202–209.
107. Wang S., Chen Y.Y., Li Y.P., Gu J., Gu S.D., Shi H., Li X.S., Lu X.N., Li X., Zhang S.L., Yu K.J., Liu K., Ji L.L. (2017) DISC1 overexpression promotes non-small cell lung cancer cell proliferation. *Oncotarget.* **8**, 65199–65210.
108. Li N., Zheng J., Li H., Deng J., Hu M., Wu H., Li W., Li F., Lan X., Lu J., Zhou Y. (2014) Identification of chimeric TSNAX-DISC1 resulting from intergenic splicing in endometrial carcinoma through high-throughput RNA sequencing. *Carcinogenesis.* **35**, 2687–2697.
109. Ghoshal K., Motiwala T., Claus R., Yan P., Kutay H., Datta J., Majumder S., Bai S., Majumder A., Huang T., Plass C., Jacob S.T. (2010) HOXB13, a target of DNMT3B, is methylated at an upstream CpG island, and functions as a tumor suppressor in primary colorectal tumors. *PLoS One.* **5**, e10338.
110. Srihari S., Ragan M.A. (2013) Systematic tracking of dysregulated modules identifies novel genes in cancer. *Bioinformatics.* **29**, 1553–1561.
111. Nagata K., Horinouchi M., Saitou M., Higashi M., Nomoto M., Goto M., Yonezawa S. (2007) Mucin expression profile in pancreatic cancer and the precursor lesions. *J. Hepatobiliary Pancreat Surg.* **14**, 243–254.
112. Rakha E.A., Boyce R.W., Abd El-Rehim D., Kurien T., Green A.R., Paish E.C., Robertson J.F., Ellis I.O. (2005) Expression of mucins (MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5AC and MUC6) and their prognostic significance in human breast cancer. *Mod. Pathol.* **18**, 1295–1304.
113. Betge J., Schneider N.I., Harbaum L., Pollheimer M.J., Lindtner R.A., Kornprat P., Ebert M.P., Langner C. (2016) MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6 in colorectal cancer: expression profiles and clinical significance. *Virchows Arch.* **469**, 255–265.
114. Levin J.Z., Berger M.F., Adiconis X., Rogov P., Melnikov A., Fennell T., Nusbaum C., Garraway L.A., Gnirke A. (2009) Targeted next-generation sequencing of a cancer transcriptome enhances detection of sequence variants and novel fusion transcripts. *Genome Biol.* **10**, R115.
115. Fleming J.M., Ginsburg E., Oliver S.D., Goldsmith P., Vonderhaar B.K. (2012) Hornerin, an S100 family protein, is functional in breast cells and aberrantly expressed in breast cancer. *BMC Cancer.* **12**, 266.
116. Workman H.C., Miller J.K., Ingalla E.Q., Kaur R.P., Yamamoto D.I., Beckett L.A., Young L.J., Cardiff R.D., Borowsky A.D., Carraway K.L., Sweeney C., Carraway K.L., 3rd. (2009) The membrane mucin MUC4 is elevated in breast tumor lymph node metastases relative to matched primary tumors and confers aggressive properties to breast cancer cells. *Breast Cancer Res.* **11**, R70.
117. Nguyen P.L., Niehans G.A., Cherwitz D.L., Kim Y.S., Ho S.B. (1996) Membrane-bound (MUC1) and secretory (MUC2, MUC3, and MUC4) mucin gene expression in human lung cancer. *Tumour Biol.* **17**, 176–192.
118. Munro E.G., Jain M., Oliva E., Kamal N., Lele S.M., Lynch M.P., Guo L., Fu K., Sharma P., Remmenga S., Growdon W.B., Davis J.S., Rueda B.R., Batra S.K. (2009) Upregulation of MUC4 in cervical squamous cell carcinoma: pathologic significance. *Int J. Gynecol. Pathol.* **28**, 127–133.
119. Senapati S., Chaturvedi P., Sharma P., Venkatraman G., Meza J.L., El-Rifai W., Roy H.K., Batra S.K. (2008) Deregulation of MUC4 in gastric adenocarcinoma: potential pathobiological implication in poorly differentiated non-signet ring cell type gastric cancer. *Br. J. Cancer.* **99**, 949–956.
120. Chauhan S.C., Singh A.P., Ruiz F., Johansson S.L., Jain M., Smith L.M., Moniaux N., Batra S.K. (2006) Aberrant expression of MUC4 in ovarian carcinoma: diagnostic significance alone and in combination with MUC1 and MUC16 (CA125). *Mod. Pathol.* **19**, 1386–1394.
121. Andrianifahanana M., Moniaux N., Schmied B.M., Ringel J., Friess H., Hollingsworth M.A., Buchler M.W., Aubert J.P., Batra S.K. (2001) Mucin (MUC) gene expression in human pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a potential role of MUC4 as a tumor marker of diagnostic significance. *Clin. Cancer Res.* **7**, 4033–4040.
122. Singh A.P., Chauhan S.C., Bafna S., Johansson S.L., Smith L.M., Moniaux N., Lin M.F., Batra S.K. (2006) Aberrant expression of transmembrane mucins, MUC1 and MUC4, in human prostate carcinomas. *Prostate.* **66**, 421–429.
123. Bruyere E., Jonckheere N., Frenois F., Mariette C., Van Seuning I. (2011) The MUC4 membrane-bound mucin regulates esophageal cancer cell proliferation and migration properties: implication for S100A4 protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **413**, 325–329.
124. Lee K.T., Liu T.S. (2001) Altered mucin gene expression in stone-containing intrahepatic bile ducts and cholangiocarcinomas. *Dig. Dis. Sci.* **46**, 2166–2172.

125. Harvey R.C., Mullighan C.G., Wang X., Dobbin K.K., Davidson G.S., Bedrick E.J., Chen I.M., Atlas S.R., Kang H., Ar K., Wilson C.S., Wharton W., Murphy M., Devidas M., Carroll A.J., Borowitz M.J., Bowman W.P., Downing J.R., Relling M., Yang J., Bhojwani D., Carroll W.L., Camitta B., Reaman G.H., Smith M., Hunger S.P., Willman C.L. (2010) Identification of novel cluster groups in pediatric high-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia with gene expression profiling: correlation with genome-wide DNA copy number alterations, clinical characteristics, and outcome. *Blood*. **116**, 4874–4884.
126. Teicher B.A. (2012) Searching for molecular targets in sarcoma. *Biochem. Pharmacol.* **84**, 1–10.
127. Doyle L.A., Moller E., Dal Cin P., Fletcher C.D., Mertens F., Hornick J.L. (2011) MUC4 is a highly sensitive and specific marker for low-grade fibromyxoid sarcoma. *Am. J. Surg. Pathol.* **35**, 733–741.
128. UniProt Consortium T. (2018) UniProt: the universal protein knowledgebase. *Nucl. Acids Res.* **46**, 2699.
129. Liu X.F., Bera T.K., Liu L.J., Pastan I. (2009) A primate-specific POTE-actin fusion protein plays a role in apoptosis. *Apoptosis*. **14**, 1237–1244.
130. Kudryavtseva A.V., Fedorova M.S., Zhavoronkov A., Moskalev A.A., Zasedatelev A.S., Dmitriev A.A., Sadritdinova A.F., Karpova I.Y., Nyushko K.M., Kalinin D.V., Volchenko N.N., Melnikova N.V., Klimina K.M., Sidorov D.V., Popov A.Y., Nasedkina T.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Y., Krasnov G.S., Snezhkina A.V. (2016) Effect of lentivirus-mediated shRNA inactivation of *HK1*, *HK2*, and *HK3* genes in colorectal cancer and melanoma cells. *BMC Genet.* **17**, 156.
131. Snezhkina A.V., Krasnov G.S., Zaretsky A.R., Zhavoronkov A., Nyushko K.M., Moskalev A.A., Karpova I.Y., Afremova A.I., Lipatova A.V., Kochetkov D.V., Fedorova M.S., Volchenko N.N., Sadritdinova A.F., Melnikova N.V., Sidorov D.V., Popov A.Y., Kalinin D.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Y., Dmitriev A.A., Kudryavtseva A.V. (2016) Differential expression of alternatively spliced transcripts related to energy metabolism in colorectal cancer. *BMC Genomics*. **17**, 1011.
132. Snezhkina A.V., Krasnov G.S., Lipatova A.V., Sadritdinova A.F., Kardymon O.L., Fedorova M.S., Melnikova N.V., Stepanov O.A., Zaretsky A.R., Kaprin A.D., Alekseev B.Y., Dmitriev A.A., Kudryavtseva A.V. (2016) The dysregulation of polyamine metabolism in colorectal cancer is associated with overexpression of c-Myc and C/EBPbeta rather than enterotoxigenic bacteroides fragilis infection. *Oxid. Med. Cell Longev.* **2016**, 2353560.
133. Belinda L.W., Wei W.X., Hanh B.T., Lei L.X., Bow H., Ling D.J. (2008) SARM: a novel Toll-like receptor adaptor, is functionally conserved from arthropod to human. *Mol. Immunol.* **45**, 1732–1742.
134. Gerdts J., Summers D.W., Milbrandt J., DiAntonio A. (2016) Axon self-destruction: new links among SARM1, MAPKs, and NAD⁺ metabolism. *Neuron*. **89**, 449–460.
135. Di Stefano M., Loreto A., Orsomando G., Mori V., Zamporlini F., Hulse R.P., Webster J., Donaldson L.F., Gering M., Raffaelli N., Coleman M.P., Gilley J., Conforti L. (2017) NMN deamidase delays wallerian degeneration and rescues axonal defects caused by NMNAT2 deficiency *in vivo*. *Curr. Biol.* **27**, 784–794.
136. Austin C.P., Ky B., Ma L., Morris J.A., Shughrue P.J. (2004) Expression of Disrupted-In-Schizophrenia-1, a schizophrenia-associated gene, is prominent in the mouse hippocampus throughout brain development. *Neuroscience*. **124**, 3–10.
137. Duan X., Chang J.H., Ge S., Faulkner R.L., Kim J.Y., Kitabatake Y., Liu X.B., Yang C.H., Jordan J.D., Ma D.K., Liu C.Y., Ganesan S., Cheng H.J., Ming G.L., Lu B., Song H. (2007) Disrupted-In-Schizophrenia 1 regulates integration of newly generated neurons in the adult brain. *Cell*. **130**, 1146–1158.
138. Namba T., Ming G.L., Song H., Waga C., Enomoto A., Kaibuchi K., Kohsaka S., Uchino S. (2011) NMDA receptor regulates migration of newly generated neurons in the adult hippocampus via Disrupted-In-Schizophrenia 1 (DISC1). *J. Neurochem.* **118**, 34–44.
139. Ekelund J., Hovatta I., Parker A., Paunio T., Varilo T., Martin R., Suhonen J., Ellonen P., Chan G., Sinshaimer J.S., Sobel E., Juvonen H., Arajärvi R., Partonen T., Suvisaari J., Lonnqvist J., Meyer J., Peltonen L. (2001) Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families. *Hum. Mol. Genet.* **10**, 1611–1617.
140. Park S.J., Lee S.B., Suh Y., Kim S.J., Lee N., Hong J.H., Park C., Woo Y., Ishizuka K., Kim J.H., Berggren P.O., Sawa A., Park S.K. (2017) DISC1 modulates neuronal stress responses by gate-keeping ER-mitochondria Ca²⁺ transfer through the MAM. *Cell Rep.* **21**, 2748–2759.
141. Chen X., Guo C., Kong J. (2012) Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Neural. Regen. Res.* **7**, 376–385.
142. Yeo M., Lin P.S., Dahmus M.E., Gill G.N. (2003) A novel RNA polymerase II C-terminal domain phosphatase that preferentially dephosphorylates serine 5. *J. Biol. Chem.* **278**, 26078–26085.
143. Yeo M., Lee S.K., Lee B., Ruiz E.C., Pfaff S.L., Gill G.N. (2005) Small CTD phosphatases function in silencing neuronal gene expression. *Science*. **307**, 596–600.
144. Zhu Y., Lu Y., Zhang Q., Liu J.J., Li T.J., Yang J.R., Zeng C., Zhuang S.M. (2012) MicroRNA-26a/b and their host genes cooperate to inhibit the G1/S transition by activating the pRb protein. *Nucl. Acids Res.* **40**, 4615–4625.
145. Wu Y., Evers B.M., Zhou B.P. (2009) Small C-terminal domain phosphatase enhances snail activity through dephosphorylation. *J. Biol. Chem.* **284**, 640–648.
146. Sapkota G., Knockaert M., Alarcon C., Montalvo E., Brivanlou A.H., Massague J. (2006) Dephosphorylation of the linker regions of Smad1 and Smad2/3 by small C-terminal domain phosphatases has distinct outcomes for bone morphogenetic protein and transforming growth factor-beta pathways. *J. Biol. Chem.* **281**, 40412–40419.
147. Fedorova M.S., Snezhkina A.V., Pudova E.A., Abramov I.S., Lipatova A.V., Kharitonov S.L., Sadritdinova A.F., Nyushko K.M., Klimina K.M., Belyakov M.M., Slavnova E.N., Melnikova N.V., Chernichenko M.A., Sidorov D.V., Kiseleva M.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Y., Dmitriev A.A., Kudryavtseva A.V. (2017) Upregulation of *NETO2* gene in colorectal cancer. *BMC Genet.* **18**, 117.
148. Pudova E.A., Kudryavtseva A.V., Fedorova M.S., Zaretsky A.R., Shcherbo D.S., Lukyanova E.N., Po-

- pov A.Y., Sadritdinova A.F., Abramov I.S., Kharitonov S.L., Krasnov G.S., Klimina K.M., Koroban N.V., Volchenko N.N., Nyushko K.M., Melnikova N.V., Chernichenko M.A., Sidorov D.V., Alekseev B.Y., Kiseleva M.V., Kaprin A.D., Dmitriev A.A., Snezhkina A.V. (2018) HK3 overexpression associated with epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *BMC Genomics*. **19**, 113.
149. Yao X., Sun S., Zhou X., Guo W., Zhang L. (2016) IGF-binding protein 2 is a candidate target of therapeutic potential in cancer. *Tumour Biol*. **37**, 1451–1459.
150. Liou J.M., Shun C.T., Liang J.T., Chiu H.M., Chen M.J., Chen C.C., Wang H.P., Wu M.S., Lin J.T. (2010) Plasma insulin-like growth factor-binding protein-2 levels as diagnostic and prognostic biomarker of colorectal cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. **95**, 1717–1725.
151. Wang G.K., Hu L., Fuller G.N., Zhang W. (2006) An interaction between insulin-like growth factor-binding protein 2 (IGFBP2) and integrin alpha5 is essential for IGFBP2-induced cell mobility. *J. Biol. Chem*. **281**, 14085–14091.
152. Wang H., Arun B.K., Wang H., Fuller G.N., Zhang W., Middleton L.P., Sahin A.A. (2008) IGFBP2 and IGFBP5 overexpression correlates with the lymph node metastasis in T1 breast carcinomas. *Breast J*. **14**, 261–267.
153. Godard S., Getz G., Delorenzi M., Farmer P., Kobayashi H., Desbaillets I., Nozaki M., Diserens A.C., Hamou M.F., Dietrich P.Y., Regli L., Janzer R.C., Bucher P., Stupp R., de Tribolet N., Domany E., Hegi M.E. (2003) Classification of human astrocytic gliomas on the basis of gene expression: a correlated group of genes with angiogenic activity emerges as a strong predictor of subtypes. *Cancer Res*. **63**, 6613–6625.
154. Neuhausen S.L., Brummel S., Ding Y.C., Singer C.F., Pfeiler G., Lynch H.T., Nathanson K.L., Rebbeck T.R., Garber J.E., Couch F., Weitzel J., Narod S.A., Ganz P.A., Daly M.B., Godwin A.K., Isaacs C., Olopade O.I., Tomlinson G., Rubinstein W.S., Tung N., Blum J.L., Gillen D.L. (2009) Genetic variation in insulin-like growth factor signaling genes and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 carriers. *Breast Cancer Res*. **11**, R76.
155. Davy B.E., Robinson M.L. (2003) Congenital hydrocephalus in hy3 mice is caused by a frameshift mutation in Hydin, a large novel gene. *Hum. Mol. Genet*. **12**, 1163–1170.
156. Doggett N.A., Xie G., Meincke L.J., Sutherland R.D., Mundt M.O., Barbari N.S., Davy B.E., Robinson M.L., Rudd M.K., Weber J.L., Stallings R.L., Han C. (2006) A 360-kb interchromosomal duplication of the human HYDIN locus. *Genomics*. **88**, 762–771.
157. Olbrich H., Schmidts M., Werner C., Onoufriadis A., Loges N.T., Raidt J., Banki N.F., Shoemark A., Burgoyne T., Al Turki S., Hurler M.E., Consortium U.K., Kohler G., Schroeder J., Nurnberg G., Nurnberg P., Chung E.M., Reinhardt R., Marthin J.K., Nielsen K.G., Mitchison H.M., Omran H. (2012) Recessive HYDIN mutations cause primary ciliary dyskinesia without randomization of left-right body asymmetry. *Am. J. Hum. Genet*. **91**, 672–684.
158. Robinson M.L., Allen C.E., Davy B.E., Durfee W.J., Elder F.F., Elliott C.S., Harrison W.R. (2002) Genetic mapping of an insertional hydrocephalus-inducing mutation allelic to hy3. *Mamm. Genome*. **13**, 625–632.
159. Laske K., Shebzukhov Y.V., Grosse-Hovest L., Kuprash D.V., Khlgatian S.V., Koroleva E.P., Sazykin A.Y., Penkov D.N., Belousov P.V., Stevanovic S., Vass V., Walter S., Eisel D., Schmid-Horch B.D., Nedospasov S.A., Rammensee H.G., Gouttefangeas C. (2013) Alternative variants of human HYDIN are novel cancer-associated antigens recognized by adaptive immunity. *Cancer Immunol. Res*. **1**, 190–200.

NOVEL GENES ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF CAROTID PARAGANGLIOMAS

A. V. Snezhkina^{1,*}, E. N. Lukyanova¹, M. S. Fedorova¹, D. V. Kalinin², N. V. Melnikova¹, O. A. Stepanov^{1,3}, M. V. Kiseleva³, A. D. Kaprin³, E. A. Pudova¹, and A. V. Kudryavtseva¹

¹Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

²Vishnevsky Institute of Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 117997 Russia

³National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 125284 Russia

*e-mail: leftger@rambler.ru

Carotid paragangliomas (CPGLs) are rare neuroendocrine tumors of the head and neck. Germline and somatic mutations in a number of genes were shown to be associated with the development of CPGLs; however, molecular mechanisms of the tumor pathogenesis have not been fully understood. In the work, we have used whole exome sequencing data of 52 CPGLs obtained earlier. Using MutSigCV, the search for genes with high mutation rate was performed. Thirty four genes (*MADCAM1*, *SARM1*, *ZFPM1*, *CTDSP2*, *DSPP*, *POTED*, *ANP32B*, *FRG2B*, *BAGE3*, *CCDC89*, *ACOT2*, *KRTAP10-1*, *ATXN1*, *GXYLT1*, *MUC2*, *AQP7*, *TMPRSS13*, *KRTAP4-3*, *PRR21*, *PSPH*, *PLBD1*, *ZNF595*, *IGSF3*, *PRR16*, *FAM157A*, *KCNJ12*, *HYDIN*, *IGFBP2*, *KIAA1671*, *DISC1*, *MUC6*, *XKR3*, *HRNR*, and *MUC4*) potentially associated with the CPGL initiation and progression were revealed. The involvement of these genes in the pathogenesis of CPGLs was first shown, and possible mechanisms of their participation in that were discussed.

Keywords: carotid paragangliomas, tumor-associated genes, exome, high-throughput sequencing