

УДК 616-006.04

РАК ЖЕЛУДКА: ОТДЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА**Наумова Л.А., Осипова О.Н.***Медицинский институт, ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры»,
Сургут, e-mail: naumoval@yandex.ru*

Обзор обобщает и систематизирует современные представления о молекулярно-генетических механизмах патогенеза рака желудка, рассматривает генотоксические и эпигеномные механизмы модификации хромосом, обуславливающие нарушение статуса онкогенов и генов-супрессоров, а также важнейших сигнальных путей, определяющих нарушение процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток, содержит данные о молекулярно-генетических особенностях кишечного и диффузного типов рака желудка. Среди генотоксических повреждений рассматриваются характерные для рака желудка геномные (изменение числа хромосом, или анеуплоидия) и хромосомные мутации, возникающие вследствие делеции, амплификации или транслокации генов. Особое внимание уделено эпигеномным механизмам повреждения хромосом, в частности, метилированию ДНК и изменению профиля РНК, определяющих разработку новой стратегии лечения рака желудка. В целом обзор отражает современное представление о раке желудка как гетерогенном заболевании с разнообразными молекулярными и гистологическими подтипами, которые определяются субтипспецифическими эпигеномными изменениями и уникальными генетическими мутациями.

Ключевые слова: желудочный канцерогенез, генотоксические и эпигеномные механизмы модификации хромосом

GASTRIC CANCER: THE SEPARATE MECHANISMS OF PATHOGENESIS**Naumova L.A., Osipova O.N.***Medical Institute, Surgut State University of KHAMAO-Yugra, Surgut, e-mail: naumoval@yandex.ru*

This review summarizes and systematizes the current understanding about the molecular and genetic mechanisms of the pathogenesis of gastric cancer, reviews genetic and epigenetic mechanisms of modification of chromosomes that contribute a violation of the status of oncogenes and tumor suppressor genes, and also the most important signaling pathways that determine the violation of the processes of cells proliferation, differentiation and apoptosis, presents data about the molecular genetic features of intestinal and diffuse types of gastric cancer. Among genetic damage are considered typical for gastric cancer genome (chromosome number change, or aneuploidy) and chromosomal mutations arising from deletion, amplification or translocation of genes. Particular attention is given to epigenetic mechanisms of chromosome damage, including DNA methylation and changes in microRNA profile determining the development of a new strategy of the treatment of gastric cancer. Overall, the review reflects the current understanding of gastric cancer as a heterogeneous disease with a variety of molecular and histological subtypes, which are determined by subtypespecific epigenetic changes and unique genetic mutations.

Keywords: gastric carcinogenesis, genotoxic and epigenetic mechanisms of chromosomes modification

Во всем мире рак желудка (РЖ) остается одной из ведущих причин смерти от злокачественных новообразований (ЗНО), характеризуется диагностикой на поздних стадиях заболевания вследствие позднего появления клинических симптомов, что значительно ограничивает эффективность проводимого лечения [5; 6; 8; 9; 12; 15; 16].

Патогенез РЖ характеризуется как многоступенчатый и гетерогенный процесс с широким спектром генетических изменений – генных (функциональные однонуклеотидные полиморфизмы, определяющие генетическую предрасположенность к заболеванию), геномных (изменение числа хромосом, или анеуплоидия) и хромосомных мутаций (изменение структуры хромосом), а также эпигеномного ремоделирования хромосом (метилирование ДНК, модификация гистонов, изменение микроРНК-профиля), ведущих к нарушению регуляции важнейших сигнальных путей клетки, изменению ответной реакции организма на воздействие факторов окружающей среды, что

и определяет нарушения клеточного цикла, дифференцировки клеток, процессов репарации ДНК и апоптоза и ведет к развитию РЖ [9; 12; 15; 20; 22].

Генетические аспекты желудочного канцерогенеза. При РЖ выявляются три фенотипа геномной нестабильности – хромосомная и микросателлитная нестабильность, которые могут сосуществовать, и метилирование ДНК. **Хромосомная нестабильность** – наиболее распространенный тип геномной нестабильности в солидных опухолях (частота хромосомных aberrаций при РЖ достигает 84%), который характеризуется грубыми хромосомными аномалиями с изменением содержания ДНК за счет потери или приобретения целых хромосом (анеуплоидия) или изменения только части хромосом вследствие транслокации, амплификации или делеции (утрата гетерозиготности), ведущих к активации онкогенов или инактивации генов-онкосупрессоров, генов, отвечающих за репарацию ДНК или развитие апоптоза [9; 12; 15].

При РЖ самая высокая частота потери гетерозиготности отмечается в хромосомах 17p (вовлечение гена TP53), 18q (гены DCC, APC, SMAD2), 5q (гены APC, MCC), а также 1p, 2q, 3p, 4p, 5q, 6p и других. Потеря гетерозиготности TP53 может относиться к ранним событиям в желудочном канцерогенезе, так как отмечена ее значительная корреляция с предопухолевыми изменениями (дисплазией) в слизистой оболочке желудка (СОЖ). Статус P53 связан с онко-супрессором p21, ингибирующим репликацию ДНК [15].

При РЖ кишечного типа (КРЖ) чаще наблюдается увеличение числа копий генов в хромосомах 8q, 17q и 20q, при РЖ диффузного типа (ДРЖ) – 12q и 13q [9; 12; 15].

Каждый гистологический тип и отдельный случай РЖ характеризуется уникальными проявлениями хромосомной нестабильности, что во многом зависит от географии проживания, возраста пациентов (у пожилых отсутствуют хромосомные aberrации, выявляемые у молодых) и отражает результат взаимодействия генов и факторов среды в генезе заболевания, а также определяет его клинические особенности [9; 12].

Появление гибридных генов при транслокации больше известно в гематологии (например, филадельфийская хромосома при хроническом миелолейкозе) и значительно меньше при солидных опухолях. При РЖ вследствие инверсии образуется гибридный ген SLC1A2-CD44, белок которого, вероятно, вызывает отклонения в метаболических путях клетки и изменения ее дифференцировки. Открыт также новый гибридный белок с участием гена ROS1 (SLC34A2-ROS1), в норме кодирующего трансмембранный рецептор тирозинкиназы. Последний вариант хромосомной нестабильности обнаруживается менее чем у 1% пациентов, но имеет большое значение для правильной терапевтической тактики – при его лечении могут использоваться низкомолекулярные ингибиторы киназы [12; 15].

Примером хромосомной нестабильности при РЖ является также амплификация гена HER2 (HER2/neu или C-erbB-2) – представителя семейства гомологичных трансмембранных рецепторов эпидермального фактора роста, обладающих тирозинкиназной активностью. Частота этой мутации при РЖ достигает 20%. В большинстве работ избыточная мембранная экспрессия c-erbB-2 обнаруживается при КРЖ и ассоциируется с плохим прогнозом, определение экспрессии c-erbB-2 имеет значение для назначения моноклональных антител (трастузумаб), блокирующих эти рецепторы [1; 3; 12].

К количественным и структурным изменениям хромосом могут приводить дисфункция теломер, дефекты сегрегации хромосом, нарушения регуляции клеточного цикла и репарации ДНК в checkpoint, а также влияние факторов среды (Helicobacter (H.) pylori-инфекция, курение, нитраты) при наличии генетической предрасположенности [9].

Тонкие механизмы появления хромосомной нестабильности в значительной степени неизвестны, предположительно – это aberrантная экспрессия, мутации и/или полиморфизмы митотических генов. При РЖ часто выявляется амплификация и сверхэкспрессия aurora kinase A (AURKA, локализация – 20q13) – киназы, регулирующей клеточный цикл и, вероятно, участвующей в формировании микротрубочек и/или стабилизации полюса веретена и обеспечивающей равное разделение хромосом между дочерними клетками. Избыточная экспрессия AURKA приводит к неполному цитокинезу, образованию многоядерных и многополюсных веретен деления, а также к значительному увеличению уровня микроРНК, прямому воздействию на β-катенин/TCF-транскрипционный комплекс (циклин D1, c-MYC, c-MYC-связывающий белок, CLDN1, FGF18, VEGF). При РЖ также обнаружена сверхэкспрессия других важных регуляторов клеточного цикла – CCNB1, CCNE1, PTTG1 и PLK, которая ассоциируется с плохим прогнозом [9].

Микросателлитная нестабильность (MSI) рассматривается как второй фенотип геномной нестабильности и обнаруживается в 25–50% случаев спорадического РЖ. Микросателлиты – участки ДНК из коротких повторов длиной от 1 до 6 пар нуклеотидов – разбросаны по всему геному и характеризуются индивидуальной вариативностью вследствие происходящих в этих локусах мутаций. У пациентов с фенотипом MSI определяется высокая частота ошибок репликации (replication errors) в результате вставок/делеции нуклеотидов в микросателлитных повторах, которые возникают вследствие дефектов системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair, MMR). Инактивация или дефицит одного или нескольких генов MMR (вследствие мутаций или эпигенетических изменений), в частности, MLH1 или MSH2, индуцирует развитие MSI-фенотипа, что приводит к дополнительным мутациям, или нарастанию генетической нестабильности и развитию опухоли. В случаях с высоким уровнем MSI, который больше характерен для КРЖ, мутациям подвергается одновременно множество генов-мишеней, отвечающих за кле-

точный цикл и апоптоз – TGFβRII, IGFIIR, TCF4, RIZ, BAX, CASPASE5, FAS, BCL10, APAF1 и др. [7; 9; 10; 12; 17].

Эпигеномные изменения в патогенезе РЖ имеют огромное значение и уже достаточно хорошо изучены. Эпигенетическую нестабильность генома связывают с метилированием ДНК, модификацией гистонов и изменением профиля микроРНК [15].

Метилирование ДНК рассматривается как третий фенотип геномной нестабильности и представляет собой процесс модификации молекулы ДНК без изменения нуклеотидных последовательностей, обусловленный присоединением метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции С5 цитозинового кольца. В основе метилирования лежит повышение активности ДНК-метилтрансфераз – DNMT1, DNMT3a или DNMT3b [13; 21]. Метилирование CpG-динуклеотида встречается часто, но за пределами промоторных участков и не влияет на транскрипцию промоторных генов, поэтому его делят на физиологическое (возраст-зависимое, или тип А; такому метилированию могут подвергаться гены ERα, N33, MXOD, а также гены APC, E-кадгерина, DAP-киназы в нормальной слизистой оболочке желудка и толстой кишки) и патологическое (опухоль-ассоциированное, или тип С). В зависимости от количества подвергшихся метилированию генов (может происходить параллельное гиперметилирование нескольких генов) его также различают по степеням [7; 21].

Метилирование влияет на процессы регуляции экспрессии генов и поддержание стабильности генома. В желудочном канцерогенезе метилирование ДНК – один из важных механизмов инактивации генов-супрессоров – TGFβRI1, TIMP-3, Rb, p15, p16, COX-2, APC, CDH1, DKK3, PTEN, MGMT, TFP12, SACNA2D3, что обуславливает нарушение различных сигнальных клеточных путей, в частности, p16^{INK4A}/Rb/CDK4; APC/катенин/E-кадгерин. Особое значение имеет метилирование гена MLH1 (отвечающего за репарацию ДНК), ассоциирующееся с высоким уровнем микросателлитной нестабильности [1; 7; 9; 10; 12; 13; 15; 17; 23].

Большое клиническое значение может иметь установление профиля метилирования при предопухолевых изменениях в слизистой оболочке желудка (СОЖ). Исследование ряда генов (APC, COX-2, DAP-киназа, E-кадгерин, GSTP1, hMLH1, MGMT, p16, p14, RASSF1A, THBS1, TIMB3) в образцах СОЖ при хроническом гастрите, кишечной метаплазии, аденоме и РЖ показало, что метилирование генов GSTP1, RASSF1A имело

место только при РЖ, частота метилирования всех остальных генов при РЖ была выше, но с наибольшей частотой при РЖ метилированию подвергались гены COX-2, p16, hMLH1. В сравнении с кишечной метаплазией при РЖ чаще отмечено метилирование DAP-киназы и генов p16 и p14, частота метилирования E-кадгерина и MLH1 при них оказалась сопоставима [7].

Определенную хронологию в канцерогенезе, вероятно, имеет метилирование генов APC, E-кадгерина, p15, p16, выявляемое как в нормальной ткани СОЖ и слизистой оболочке толстой кишки, так и при РЖ и колоректальном раке (КРР). Большую роль в желудочном канцерогенезе может играть метилирование интегрин α4, частота которого достигает 87%, в нормальной ткани интегрин α4 ответственен за межклеточные взаимодействия и адгезию с ЭЦМ, восстановление его экспрессии подавляет метастатический потенциал опухоли [13].

Метилирование гена костного морфогенетического белка (BMP-2) отсутствует в образцах нормальной СОЖ и определяется в 42,9% случаев при РЖ в целом и в 60,7% – при ДРЖ, что может отражать его существенную роль в желудочном канцерогенезе. Ген BMP-2 участвует также в развитии КРР и рака предстательной железы, мутации его рецепторов (BMPRIa и Smad4) определяются при ювенильном полипозе, который ассоциируется с высоким риском развития РЖ [21].

BMP-2 – представитель семейства трансформирующего фактора роста бета (TGFβ), проявляет свое действие через рецепторы серин-треонин киназы I и II типа. Впервые он был описан как фактор, вызывающий образование кости и хряща, позднее установлено его важное значение в морфогенезе органов пищеварительной системы (желудка, толстой кишки). BMP-2 ингибирует рост клеток (через активацию сигнального пути p21/WAF1/CIP1), инициируя их дифференцировку; потеря экспрессии BMP-2 ассоциируется с нарушением дифференцировки желудочных эпителиоцитов и их постоянным делением. В нормальной СОЖ высокая экспрессия BMP-2 определяется преимущественно в основании желудочных желез, там, где преобладают главные клетки, предполагается, что он активирует экспрессию пепсиногена-II. Экспрессия BMP-2 ассоциируется также с активацией E-кадгерина, поэтому восстановление (деметилирование) BMP-2, теоретически может иметь большое значение в лечении РЖ [21].

N-терминальные концы гистонов (структурных белков хроматина) также мо-

гут подвергаться модификации путем метилирования, ацетилирования, убиквитинирования, фосфорилирования и ряда других реакций, что влияет на активность транскрипции генов [15].

Таким образом, метилирование ДНК – важнейший механизм транскрипционного молчания многих важных генов и, по сути, альтернатива (можно сказать – эквивалент) генетических дефектов, но, в отличие от генетических, эпигенетические изменения ДНК, к которым относится метилирование, обратимы и могут стать важной терапевтической мишенью [14]. Уже проводятся исследования по применению ферментов-ингибиторов, в частности, направленных на подавление функции метилтрансфераз. Теоретически ферменты-ингибиторы должны подавлять рост опухолевых клеток, индуцировать их дифференцировку и апоптоз [7; 13; 15; 21].

Новым эпигенетическим влиянием в патогенезе РЖ и других ЗНО стало открытие микроРНК [4; 12; 15; 23].

МикроРНК – это короткие (менее 24 нуклеотидов в длину) устойчивые некодируемые РНК-сегменты, оказывающие глубокий физиологический эффект путем регулирования экспрессии генов-мишеней. МикроРНК могут действовать через ингибирование трансляции, а также изменять статус метилирования генов. Нарушение микроРНК-профиля влияет на экспрессию онкогенов и генов-супрессоров как положительно, так и отрицательно. В настоящее время выявлено более 900 микроРНК, предполагается, что ими регулируется до 30 % генов в геноме человека [4; 12; 15; 23].

Главная черта злокачественного роста – увеличение клеточной пролиферации. Ускорение клеточного цикла требует активации циклин-зависимых киназ (CDKs) и транскрипции генов соответствующей фазы цикла. Помимо циклинов деятельность CDKs регулируется целым классом молекул известных как ингибиторы CDKs – это семейство белков p16 (p15, p16, p18, p19) и p21 (p21, p27, p28, p57). TGFβ (трансформирующий фактор роста бета) также влияет на клеточный цикл через усиление регулирующего влияния p21 и подавление транскрипции. TGFβ сигнальный путь индуцирует также RUNX3, который взаимодействует с FoxO3a/ FKHRL1, активирует проапоптотический белок Bim и индуцирует апоптоз клеток. Активация кластеров микроРНК miR-106b и miR-93 при РЖ подавляет эффекты TGFβ – экспрессию p21 и TGFβ-индуцированный апоптоз. Вместе с тем известны miR-15b, miR-16, miR-34 и miR-181b, подавляющие антиапоптотиче-

ский белок Bcl2 и позитивно регулирующие апоптоз. При РЖ отмечается также эпигенетическое молчание микроРНК-129-2, регулирующей апоптоз, вероятно, за счет изменения соотношения проапоптотических и антиапоптотических членов семейства Bcl2, восстановление экспрессии микроРНК-129-2 вызывает апоптоз в клетках опухоли [23].

Потеря экспрессии микроРНК-449 при РЖ приводит к снижению экспрессии нескольких генов-супрессоров, в частности – p53 и p21. Каждая из молекул микроРНК отвечает за функционирование десятков генов-мишеней. По сути, микроРНК – это уникальный механизм координации процесса функционирования генов, который может стать новой терапевтической мишенью при РЖ [12; 15].

Полиморфизмы единичного нуклеотида в кандидатных генах являются естественными генетическими вариациями, которые возникают с различной частотой в разных этнических популяциях. Вариации единичного нуклеотида могут влиять на профиль экспрессии генов и приводить к повышенному риску развития различных заболеваний, включая РЖ. Высокотехнологичный генетический анализ позволяет широко выявлять генетические полиморфизмы, повышающие риск развития РЖ [12]. Так, исследования полиморфизма генов, участвующих в воспалительной реакции показали, что *H. pylori*-инфекция может приводить к различным фенотипам болезни – хроническому атрофическому гастриту, язвенной болезни и РЖ. Вместе с тем, у большинства людей, инфицированных *H. pylori*, не возникает существенных клинических последствий, РЖ развивается менее чем у 0,5 % *H. pylori*-инфицированных людей [15].

Определяющим фактором в развитии того или иного фенотипа болезни при инфицировании *H. pylori* оказался полиморфизм гена IL1β. IL1β является мощным провоспалительным цитокином и ингибитором желудочной секреции. Ключевая роль этого цитокина в опухолевой прогрессии доказана на трансгенных мышах даже при отсутствии *H. pylori*-инфекции, присоединение которой лишь ускоряет развитие патологических изменений и доказывает важность влияния среды. Таким образом, полиморфизм в кластере гена IL1 (кодирующем также IL1α, IL1β и IL-1RN) связан с повышенным риском развития предраковой атрофии СОЖ и гипохлоргидрии в ответ на *H. pylori*-инфекцию [12; 15].

Повышенная генерация активных форм кислорода и оксида азота клетками вос-

палительного инфильтрата при *H. pylori*-инфекции ведет к окислительному повреждению ДНК (увеличению одонитевых разрывов, сшивке ДНК), прямой мутации TP53, ингибированию апоптоза вследствие нитрозолирования каспаз и прогрессированию ангиогенеза; функциональная перегруженность систем репарации ДНК в условиях персистирующего воспаления в СОЖ ведет к неэффективности репарации, накоплению новых мутаций и полиморфизмов и опухолевой трансформации [9; 12; 15].

В последние годы внимание исследователей обращено еще к одному провоспалительному цитокину – IL17, который продуцируется Т-хелперами и другими клетками воспалительного инфильтрата (Т-киллерами, нейтрофилами, CD8+ цитотоксическими Т-лимфоцитами) и участвует в патогенезе многих заболеваний, в том числе аутоиммунных, а также РЖ и рака других органов локализаций – КРР, рак яичников, молочной железы, поджелудочной железы [12].

В японской популяции выявлена статистически значимая связь между развитием ДРЖ и полиморфизмами гена PSCA. С помощью функционального анализа установлено, что белок PSCA ингибирует пролиферацию эпителиоцитов, экспрессируется в области железистых крипт стволовой клеткой-предшественницей, которая предположительно является цитогенетическим источником развития ДРЖ, но в образцах ткани РЖ его экспрессия подавлена [12].

Функциональным следствием генетической вариации гена MUC1 становится снижение экспрессии этого белка и увеличение риска развития РЖ. MUC1, как и другие муцины, взаимодействует с *H. pylori* на поверхности желудочного эпителия, ослабляя воспалительный ответ организма, негативно регулирует передачу сигнала через Toll-подобные рецепторы и подавляет развитие воспалительной реакции в ответ на *H. pylori*-инфекцию через ингибирование IL-8 и NF- κ B (ядерный фактор транскрипции каппа Би). При снижении экспрессии MUC1 *H. pylori* непосредственно взаимодействует с желудочными эпителиоцитами и вызывает неконтролируемое хроническое воспаление с последующими генотоксическими эффектами, что отражает важную роль MUC1 в инициации и прогрессировании РЖ [12; 15].

Достижения в молекулярной онкологии позволили выявить широкий спектр молекулярно-генетических аномалий, ассоциирующихся с РЖ. Среди недавно выявленных мутаций, ассоциирующихся с РЖ, мутации гена онкосупрессора FAT4 (FAT4 – пред-

ставитель семейства кадгеринов, частота мутации при РЖ 5%), гена ARID1A (высокая частота мутаций), выявлен ряд мутаций в новых генах (в частности, MLL, KMT2C), о функции которых еще очень мало известно [12; 17].

К настоящему времени известны не только изменения статуса отдельных онкогенов или генов-супрессоров при РЖ, но и установлены альтернативные сигнальные клеточные пути, участвующие в желудочном канцерогенезе. В дальнейшем эти сигнальные пути могут стать основной мишенью в лечении РЖ [14; 19]. По сути, при канцерогенезе нарушаются молекулярные пути, лежащие в основе нормального органогенеза. Пролиферация, дифференцировка клеток и апоптоз определяют как органогенез, так и канцерогенез, в частности, скоординированная регуляция апоптоза имеет решающее значение для формирования соответствующей архитектоники тканей и органов, а его подавление является одной из основных характеристик злокачественного роста [14].

Центральное место в патогенезе РЖ, как и опухолей других локализаций, занимает мутация гена p53, или уже упоминавшийся P53-путь.

TGF β -путь. TGF β , являясь многофункциональным цитокином, контролирует клеточный рост, дифференцировку, апоптоз и иммунные реакции. На ранних стадиях РЖ TGF β ведет себя как супрессор опухоли, на поздних стадиях – способствует инвазии и метастазированию. TGF β -сигнальный путь состоит из рецепторов I и II типа и Smad4 белков. Потеря ответа на TGF β может быть связана с нарушением регуляции рецепторов, метилирование которых возможно уже на стадии дисплазии СОЖ, и блокированием сигнального пути TGF β /Smad. TGF β индуцирует RUNX3 – транскрипционный фактор, позитивно регулирующий экспрессию BIM и p21, негативно – Wnt-сигнальный путь и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Потеря экспрессии RUNX3 при РЖ вследствие аномального метилирования или действия микроРНК коррелирует с нарушением дифференцировки клеток, прогрессией опухоли, увеличением метастатического потенциала и плохим прогнозом. Спорадический ДРЖ ассоциируется с нарушениями функции генов RUNX3; CDH1; FGFR2/KSAM; CDKN2A [1; 15].

Wnt-сигнальный путь регулирует несколько биологических процессов – поляриность, адгезию и рост клеток, и делится в свою очередь на два пути. Первый путь связан со стабилизацией β -катенина, который

играет важную роль в инвазии и метастазировании РЖ и может быть хорошим индикатором биологического поведения опухоли, второй путь не связан с β -катенином, но участвует в эмбриональном развитии, формировании клеточной полярности и также ассоциируется с развитием РЖ. В свою очередь накопление и высокий внутриядерный уровень β -катенина может быть связан с инактивацией гена APC, играющего важную роль в раннем развитии опухоли, в том числе РЖ. Мутации APC чаще выявляются при умеренно дифференцированной аденокарциноме желудка [15].

NF- κ B- путь является критическим регулятором клеточного пролиферативного ответа на стресс и воспаление. NF- κ B может активировать гены в ответ на воздействие свободных радикалов кислорода, ФНО- α (фактор некроза опухоли альфа), ИЛ-1 β (интерлейкин бета), бактериальных липополисахаридов. Существует доказательство того, что NF- κ B конститутивно активируется в опухолевых клетках (в сравнении с нормальными) и его высокий уровень коррелирует с меньшей выживаемостью больных [15].

Некоторые молекулярно-генетические особенности кишечного и диффузного типов рака желудка. К характерным проявлениям sporadического КРЖ относятся инактивация гена HMLH1, мутации в генах CDX2 (транскрипционный фактор кишечной дифференцировки эпителия), *rs 2*, *RARB*, *HER-2/neu* и других. Снижение экспрессии CDX2 при неполной кишечной метаплазии, дисплазии железистого эпителия и РЖ позволило предположить его антиканцерогенную роль, CDX2 взаимодействует также с генами опухолевой супрессии – APC, E-кадгерин и Bcl-2. При неполной (или толстокишечной) кишечной метаплазии, ассоциирующей с более высоким риском развития РЖ, выявлено снижение экспрессии CDX2 (снижение экспрессии CDX2 отмечается и при КРП) и сохранение экспрессии обоих желудочных (MUC 5AC и MUC6) и кишечного муцина (MUC 2) в отличие от полной кишечной метаплазии, характеризующейся только экспрессией кишечного муцина (MUC 2) и меньшим снижением экспрессии CDX2 [2; 11; 17]. Снижение экспрессии CDX2 в очагах неполной кишечной метаплазии может быть маркером нарастающего риска опухолевой трансформации [11].

Амплификация *c-met*, кодирующего рецепторы к фактору роста гепатоцитов, встречается преимущественно при ДРЖ. Амплификация *K-sam* – онкогена, кодирующего рецепторы фактора роста фибро-

бластов, также характерна (32%) для ДРЖ и ухудшает его прогноз. Увеличение экспрессии *c-myc*, белок которого является многофункциональным ядерным фосфопротеином, участвует в регуляции клеточного цикла и апоптозе, отмечается при высокодифференцированной аденокарциноме желудка [1].

COX2 – ключевой фермент образования простагландинов при метаболизме арахидоновой кислоты, его избыточная экспрессия определяется в различных опухолях. Катализируемый COX2 биосинтез простагландинов PGN2 и PGE2 ведет к увеличению пролиферативной активности опухолевых клеток, ингибированию апоптоза, неоангиогенезу и усилению клеточной инвазии. Экспрессия COX2 регистрируется уже при дисплазии и кишечной метаплазии и характерна для высоко и умеренно дифференцированной аденокарциномы желудка [15].

Снижение пролиферативной активности опухолевых клеток расценивается как отражение эпителио-мезенхимального перехода, одним из ключевых моментов которого является изменение экспрессии TGF β , который увеличивает метастатический и инвазивный потенциал опухолевых клеток, их адгезивную и двигательную активность. TGF β снижает также пролиферативную активность клеток, чем, вероятно, и объясняется снижение экспрессии Ki67 при нарастании глубины опухолевой инвазии и может отражать нахождение клеток в более продвинутой фазе эпителио-мезенхимального перехода. При обоих типах РЖ обнаружена связь снижения пролиферативной активности (Ki67) с глубиной инвазии [16].

В целом, при аденокарциноме и ДРЖ исследована экспрессия более тысячи генов и определено столько же по разному экспрессирующих генов, что, согласно алгоритму экспрессии различных генных кластеров, позволяет разделить опухоли на две гистологические группы [8]. Так, при сравнительном исследовании 100 пар случаев опухоль-норма выявлены как известные ранее мутации (TP53, ARID1A, CDH1), так и новые – MUC6, CTNNA2, CL13, RNF43 и др., но только при ДРЖ в 14,3% случаев выявлены уникальные мутации гена RHOA, играющие ключевую роль в уклонении от апоптоза (anoikis), нарушении плотных контактов (adherens junction) и фокальной адгезии [19; 20].

Наибольшую корреляцию с гистотипом РЖ продемонстрировал тромбоспондин 4 (THBS4). Сверхэкспрессия THBS4 отмечена в экстрацеллюлярном матриксе, окружающем опухоль, особенно в участках высокой плотности опухолевых клеток

и инвазивного роста. В неопуховом эпителии и при КРЖ такая экспрессия отсутствует. Тромбоспондин экспрессируется фибробластами, стимулированными опухолевыми клетками, и определяется только при ДРЖ [8].

В этой же работе показано, что различный характер и уровень экспрессии генов при КРЖ и ДРЖ свидетельствуют о развитии при этих типах различных биологических процессов. Гены, вовлекаемые в патогенез при КРЖ, связаны с процессами пролиферации и роста клеток, в то время как при ДРЖ преобладают процессы, связанные с экстрацеллюлярным матриксом и адгезией. В этом аспекте тромбоспондин 4 оказался самым мощным маркером ДРЖ [8].

В скirrрозном типе ДРЖ выявлена экспрессия TGF β -R-I, TGF β R-II и фосфо-Smad2. Как известно, TGF β 1 активирует инвазию, миграцию опухолевых клеток и эпителио-мезенхимальный переход, а также активирует активность RhoA и фосфорилирование миозина, но подавляет экспрессию ZO-2 и E-кадгерина [16].

Таким образом, в настоящее время РЖ рассматривается как гетерогенное заболевание с разнообразными молекулярными и гистологическими подтипами, которые определяются субтипспецифическими эпигеномными изменениями и уникальными генетическими мутациями [9; 12; 15; 20]. Если в норме клеточный фенотип обеспечивается сложной сетью молекулярных взаимодействий, то при раке эта сеть нарушается и характеризуется нарастанием энтропии, или случайных взаимодействий белков [20; 22]. Понимание биологии рака формируется сегодня по пути интеграции данных геномной экспрессии с сетью молекулярных взаимодействий, определяющих фенотип болезни и разработку новой тактики лечения [22].

Список литературы

1. Белковец А.В., Решетников О.В., Курилович С.А., Максимов В.Н. Рак желудка: современные молекулярно-генетические данные (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – Т. 62, № 2. – С. 56–64.
2. Завьялова М.В., Степанов И.В., Вторушин С.В., Григорьева Е.С., Августиневич А.В., Берестень С.Ф., Афанасьев С.Г., Чердынцева Н.В., Перельмутер В.М. Экспрессионные характеристики диффузного и кишечного типов рака желудка // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – Т. 51, № 3. – С. 67–73.
3. Зенюков А.С., Боровская Т.Ф., Стилиди И.С., Никулин М.П., Курпас Э.Х., Зенюкова Т.В., Беков С.В., Сагайдак С.Б. Экспрессия c-erbB-2 (HER2/neu) при раке желудка: клинико-морфологические особенности // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – Т. 43, № 1. – С. 5–10.
4. Имянитов Е.Н. Молекулярные механизмы опухолевого роста // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56, № 2. – С. 117–128.
5. Мерабишвили В.М. Аналитическая эпидемиология рака желудка // Вопросы онкологии. – 2013. – № 5. – С. 565–570.
6. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2013. – 289 с.
7. Choi In-Seon, Wu Tsung-Teh. Epigenetic alterations in gastric carcinogenesis // Cell Research. – 2005. – № 15. – P. 247–254.
8. Förster S., Gretscher S., Jöns T., Yashiro M., Kemmer W. THBS4, a novel stromal molecule of diffuse-type gastric adenocarcinomas, identified by transcriptome-wide expression profiling // Modern Pathology. – 2011. – Vol. 24, № 10. – P. 1390–1403.
9. Hudler P. Genetic Aspects of Gastric Cancer Instability [Электронный ресурс] // The Scientific World Journal. – 2012. – Vol. 2012. URL: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/761909/> (дата обращения 31.01.2015).
10. Imai K., Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetic and epigenetic // Carcinogenesis. – 2008. – Vol. 29, № 4. – P. 673–680.
11. Liu Q., Teh M., Ito K., Shah N., Ito Y., Yeon K.G. CDX2 expression is progressively decreased in human gastric intestinal metaplasia, dysplasia and cancer // Modern Pathology. – 2007. – Vol. 20, № 12. – P. 1286–1297.
12. McLean M.H., El-Omar E.M. Genetics of gastric cancer // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2014. – № 11. – P. 664–674.
13. Park J., Song S-H., Kim T.Y., Choi M-C., Jong H-S, Lee J.W., Kim T-Y, Lee J. W., Kim N. K., Kim W-H., Bang Y-J. Aberrant methylation of integrin $\alpha 4$ gene in human gastric cancer cells // Oncogene. – 2004. – № 23. – P. 3474–3480.
14. Rocco A., Compare D., Liquori E., Cianflone A., Pirozzi G., Tirino V., Bertoni A., Santoriello M., Garbi C., D'Armiento M., Stabino S., Nardone G. MDR1-P-glycoprotein behaves as an oncofetal protein that promotes cell survival in gastric cancer cells // Laboratory Investigation. – 2012. – Vol. 92, № 10. – P. 1407–1418.
15. Shi J., Qu Y.P., Hou P. Pathogenetic mechanisms in gastric cancer // World Journal Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20, № 38. – P. 13804–13819.
16. Shinto O., Yashiro M., Kawajiri H., Shimizu K., Shimizu T., Miwa A., Hirakawa K. Inhibitory effect of a TGF β receptor type-I inhibitor, Ki26894, on invasiveness of scirrhous gastric cancer cell // British Journal of Cancer. – 2010. – № 102. – P. 844–851.
17. Sugai T., Habano W., Uesugi N.A., Jao Y-F., Nakamura S., Ave K., Takagane A., Terashima M. Three independent genetic profiles based on mucin expression in early differentiated-type gastric cancer – a new concept of genetic carcinogenesis of early differentiated-type adenocarcinomas // Modern Pathology. – 2004. – Vol. 17, № 10. – P. 1223–1234.
18. Wadhwa R., Song S., Lee J.S., Yao Y., Wei Q., Ajani J.A. Gastric cancer – molecular and clinical dimensions // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2013. Vol. 11, № 10. – P. 643–655.
19. Wang K., Junsuo K., Yuen S.T., Shi S.T., Chu K.M. et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer // Nature Genetics. – 2011. – Vol. 43, № 12. – P. 1219–1223.
20. Wang K., Yuen S.T., Xu J., Lee S.P., Yan H.H., Shi S.T., Siu H.C. et al. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer // Nature Genetics. – 2014. – Vol. 46, № 6. – P. 573–582.
21. Wen X-Z., Akiyama Y., Baylin S.B., Yuasa Y. Frequent epigenetic silencing of the bone morphogenetic protein 2 gene through methylation in gastric carcinomas // Oncogene. – 2006. – № 25. – P. 2666–2673.
22. West J., Bianconi G., Severini S., Teschendorff A.E. Differential network entropy reveals cancer system hallmarks

[Электронный ресурс] // Scientific Reports. – 2012. – Vol. 2, № 802. URL: <http://www.readcube.com/articles/10.1038%2Fsrep00802> (дата обращения 31.01.2015).

23. Wu W.K., Lee C.W., Cho C.H., Fan D., Wu K., Yu J. Micro RNA dysregulation in gastric cancer a new player enter the game // *Oncogene*. – 2010. – № 29. – P. 5761–5771.

References

1. Belkovec A.V., Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Maksimov V.N. Rak zheludka: sovremen-nye molekulyarno-geneticheskie dannye (obzor literatury) // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2014. T. 62, no. 2. pp. 56–64.

2. Zavjalova M.V., Stepanov I.V., Vtorushin S.V., Grigoreva E.S., Avgustino-vich A.V., Beresten S.F., Afanasev S.G., Cherdynceva N.V., Perelmutter V.M. Jekspressi-onnye harakteristiki diffuznogo i kishhechnogo tipov raka zheludka // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2012. T. 51, no. 3. pp. 67–73.

3. Zenjukov A.S., Borovskaja T.F., Stilidi I.S., Nikulin M.P., Kurpas Je.H., Zenjukova T.V., Bekov S.V., Sagajdak S.B. Jekspressija s-erb-2 (NER2/neu) pri rake zheludka: kliniko-morfologicheskie osobennosti // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2011. T. 43, no. 1. pp. 5–10.

4. Imjanitov E.N. Molekuljarnye mehanizmy opuholevogo rosta // *Voprosy onkologii*. 2010. T. 56, no. 2. pp. 117–128.

5. Merabishvili V.M. Analiticheskaja jepidemiologija raka zheludka // *Voprosy onkologii*. 2013. no. 5. pp. 565–570.

6. Chissov V.I., Starinskij V.V., Petrova G.V., red. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2011 godu (zabolevaemost i smertnost). M.: FGBU «MNI OI im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii. 2013. 289 p.

7. Choi In-Seon, Wu Tsung-Teh. Epigenetic alterations in gastric carcinogenesis // *Cell Research*. 2005. no. 15. pp. 247–254.

8. Förster S., Gretscher S., Jöns T., Yashiro M., Kemmner W. THBS4, a novel stromal molecule of diffuse-type gastric adenocarcinomas, identified by transcriptome-wide expression profiling // *Modern Pathology*. 2011. Vol. 24, no. 10. pp. 1390–1403.

9. Hudler P. Genetic Aspects of Gastric Cancer Instability [Elektronnyj resurs] // *The Scientific World Journal*. 2012. Vol. 2012. URL: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/761909/> (data obrashhenija 31.01.2015).

10. Imai K., Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetic and epigenetic // *Carcinogenesis*. 2008. Vol. 29, no. 4. pp. 673–680.

11. Liu Q., Teh M., Ito K., Shah N., Ito Y., Yeon K.G. CDX2 expression is progressively decreased in human gastric intestinal metaplasia, dysplasia and cancer // *Modern Pathology*. 2007. Vol. 20, no. 12. pp. 1286–1297.

12. McLean M.H., El-Omar E.M. Genetics of gastric cancer // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2014. no. 11. pp. 664–674.

13. Park J., Song S-H., Kim T.Y., Choi M-C., Jong H-S, Lee J.W., Kim T-Y, Lee J. W., Kim N. K., Kim W-H., Bang Y-J. Aberrant methylation of integrin $\alpha 4$ gene in human gastric cancer cells // *On-cogene*. 2004. no. 23. pp. 3474–3480.

14. Rocco A., Compare D., Liquori E., Cianflone A., Pirozzi G., Tirino V., Berton A., Santoriello M., Garbi C., D'Armiento M., Stabino S., Nardone G. MDR1-P-glycoprotein behaves as an oncofetal protein that promotes cell survival in gastric cancer cells // *Laboratory Investigation*. 2012. Vol. 92, no. 10. pp. 1407–1418.

15. Shi J., Qu Y.P., Hou P. Pathogenetic mechanisms in gastric cancer // *World Journal Gastroenterology*. 2014. Vol. 20, no. 38. pp. 13804–13819.

16. Shinto O., Yashiro M., Kawajiri H., Shimizu K., Shimizu T., Miwa A., Hirakawa K. Inhibitory effect of a TGF β receptor type-I inhibitor, Ki26894, on invasiveness of scirrhous gastric cancer cell // *British Journal of Cancer*. 2010. no. 102. pp. 844–851.

17. Sugai T., Habano W., Uesugi N.A., Jao Y-F., Nakamura S., Ave K., Takagane A., Terashima M. Three independent genetic profiles based on mucin expression in early differentiated-type gastric cancer a new concept of genetic carcinogenesis of early differentiated-type adenocarcinomas // *Modern Pathology*. 2004. Vol. 17, no. 10. pp. 1223–1234.

18. Wadhwa R., Song S., Lee J.S., Yao Y., Wei Q., Ajani J.A. Gastric cancer molecular and clinical dimensions // *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2013. Vol. 11, no. 10. pp. 643–655.

19. Wang K., Junsuo K., Yuen S.T., Shi S.T., Chu K.M. et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer // *Nature Genetics*. 2011. Vol. 43, no. 12. pp. 1219–1223.

20. Wang K., Yuen S.T., Xu J., Lee S.P., Yan H.H., Shi S.T., Siu H.C. et al. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer // *Nature Genetics*. 2014. Vol. 46, no. 6. pp. 573–582.

21. Wen X-Z., Akiyama Y., Baylin S.B., Yuasa Y. Frequent epigenetic silencing of the bone morphogenetic protein 2 gene through methylation in gastric carcinomas // *Oncogene*. 2006. no. 25. pp. 2666–2673.

22. West J., Bianconi G., Severini S., Teschendorff A.E. Differential network entropy reveals cancer system hallmarks [Elektronnyj resurs] // *Scientific Reports*. 2012. Vol. 2, no. 802. URL: <http://www.readcube.com/articles/10.1038%2Fsrep00802> (data obrashhenija 31.01.2015).

23. Wu W.K., Lee C.W., Cho C.H., Fan D., Wu K., Yu J. Micro RNA dysregulation in gastric cancer a new player enter the game // *Oncogene*. 2010. no. 29. pp. 5761–5771.

Рецензенты:

Котляров Е.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийской государственной медицинской академии», г. Ханты-Мансийск;

Парсаданян А.М., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии по курсу «Онкология» медицинского института ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры», главный внештатный специалист по онкологии бюджетного учреждения ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница», врач-онколог, г. Сургут.