

Генетические и эпигенетические изменения в клетках злокачественных опухолей уrogenитальной сферы человека

В. В. Гордиюк

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
Ул. Академика Заболотного, 150, Киев, Украина, 03680

vasilij_gordiyuk@yahoo.com

Более 90 % злокачественных новообразований у человека имеют эпителиальное происхождение. Рак органов уrogenитальной сферы представляет серьезную проблему в связи с его распространенностью и высоким показателем смертности. Образование опухолей обусловлено различными повреждениями генетического аппарата клетки, а также эпигенетическими факторами (перестройки хроматина при модификациях гистонов, регуляция экспрессии генов с участием некодирующих малых РНК, нарушение процессов метилирования ДНК). В обзоре проанализированы генетические и эпигенетические изменения при раке органов уrogenитальной сферы.

Ключевые слова: рак уrogenитальной сферы; модификации гистонов, метилирование ДНК, онкогены, мутации.

В патологической физиологии опухоль (новообразование) определяется как аномальное разрастание ткани с наследственно закрепленной способностью к неограниченному и неконтролируемому росту. Злокачественные новообразования (ЗН) эпителиального происхождения составляют более 90 % неоплазий у человека [1].

Значительная часть таких опухолей возникает в органах уrogenитального тракта. В обзоре предпринята попытка проанализировать генетические и эпигенетические изменения в злокачественных клетках на примере опухолей почек, предстательной железы, шейки матки и яичников, поскольку охватить все нозологические формы ЗН уrogenитальной сферы в рамках одной публикации не представляется возможным.

Критическим моментом в малигнизации эпителиальных клеток является потеря адгезивных функций и формирование инвазивного фенотипа. Для прогрессии эпителиальных опухолей также важна утрата клетками признаков тканевой принадлежности и эпителиально-мезенхимальный переход. При этом для различных типов рака характерно нарушение функций тканеспецифичных факторов транскрипции, кандидатов в гены – супрессоры опухолей, например, ядерного фактора гепатоцитов – HNF (hepatocytes nuclear factor), а также активация онкогенов, иммортализация, подавление апоптоза и неоангиогенез [2].

Строение злокачественной опухоли и ее функциональные связи с микроокружением сложны: она проявляет себя как особый орган и способна использовать нормальные клетки для ангиогенеза, подготовки метастатических ниш и защиты от иммунного ответа.

В настоящее время принята международная TNM-классификация ЗН: Т (tumor) – распространение первичной опухоли; N (nodes) – инвазия в регионарные лимфоузлы; М (metastases) – наличие метастазов [3].

Рак как причина смертности уступает лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. На 2006 г. показатель заболеваемости ЗН в Украине составил 342 случая на 100 тыс. населения при сохранении тенденции его роста, а смертность – 188 случаев на 100 тыс. населения [4].

Представленность отдельных форм рака органов мочеполовой системы в структуре заболеваемости/смертности по Украине такова (%): предстательная железа – 7,4/6; почки – 3,5/3,1 (у мужчин); шейка матки – 8,1/6,2; яичники – 6,3/4,9 [4].

По гистологической структуре среди карцином яичников преобладают серозные (около 80 %), затем эндометриодные, муцинозные и светлоклеточные формы, отличающиеся наибольшей агрессивностью. Проблема рака яичников (РЯ) является одной из сложнейших в современной онкологии из-за особенностей этиологии, патогенеза и клинического течения развития опухолей этого органа, что приводит к поздней диагностике и низкой выживаемости больных. В Украине РЯ занимает третье место по частоте выявления среди всех онкогинекологических заболеваний (12,7 % всех ЗН у женщин в возрасте 15–29 лет) и первое место по смертности, при этом наибольшая смертность (8,3 %) отмечена у женщин 30–54 лет [4].

Около 80 % злокачественных опухолей шейки матки составляет плоскоклеточный рак, намного реже встречаются аденокарциномы и светлоклеточные аденокарциномы. Инфекция вирусом папилломы человека способствует формированию как доброкачественных, так и злокачественных опухолей. В последнем случае происходит нарушение структуры эпителия шейки матки, после чего развивается инвазивный рак. Рак шейки матки (РШМ) занимает второе место в Украине, причем наибольшая заболеваемость зарегистрирована у женщин в возрасте 15–29 лет (15,2 % всех ЗН), а смертность – в возрасте 30–54 лет (11,7 %) [4].

Карцинома почек (КП) находится на 10-м месте среди наиболее распространенных видов рака и со-

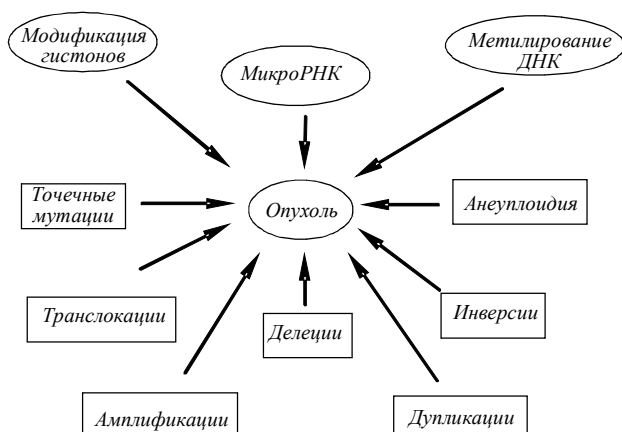
ставляет примерно 3 % всех онкологических заболеваний. Различают светлоклеточный, зернистоклеточный, веретенноклеточный и железистый рак почек. Более 75 % случаев этой патологии относится к светлоклеточным карциномам. В Украине заболеваемость раком почек у мужчин в возрасте 30–54 лет достигает 5,3 % всех ЗН, причем в последнее время количество больных почечно-клеточными карциномами ежегодно возрастает [4].

Аденокарциномы составляют около 95 % всех случаев рака предстательной железы (РПЖ); намного реже встречается переходноклеточный и плоскоклеточный рак. Значительная часть биопсий, выполненных пациентам с подозрением на онкопатологию этого органа, определяется как простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН). Для ПИН в высокой степени характерно сохранение целостности базальной мембраны. На долю РПЖ в Украине приходится 12 % злокачественных опухолей у мужчин. В последние годы это заболевание диагностируется в более молодом возрасте [4].

Таким образом, рак органов урогенитальной сферы остается серьезной проблемой в Украине в связи с его распространенностью и высоким показателем смертности. Изучение на молекулярном уровне особенностей канцерогенеза для данных нозологических форм ЗН может способствовать их ранней диагностике.

Мутации и хромосомные перестройки при раке урогенитальной сферы. Фундаментальные исследования клеточных и молекулярных механизмов онкогенеза выявили ряд генетических и эпигенетических изменений, сопровождающих процесс образования опухолей [5] (рисунок).

Основой злокачественной трансформации клеток служат различные повреждения генетического аппарата клетки (соматические мутации, хромосомные aberrации), следствием которых может стать трансформация протоонкогенов в онкогены, выключение генов-супрессоров или нарушение функций системы пострепликативной репарации ДНК. Структурные изменения генов обусловлены действием внешних и внутренних канцерогенных факторов. Кроме того, высокий риск малигнизации заложен во врожденных нарушениях генотипа.



Эпигенетические и генетические факторы образования опухоли

Встречаемость определенных хромосомных aberrаций и мутаций может коррелировать с отдельными видами ЗН. Транслокации (например, гена *tus*) в основном характерны для лейкозий и лимфом [6]. Однако новые данные свидетельствуют о роли транслокаций и в возникновении солидных опухолей, в том числе урогенитального тракта. Так, при раке почек формируется слитный ген *PSF-TFE3* [7], а при РПЖ – ген *TMPRSS2-ERG* [8]. Слитные гены кодируют химерные белки-онкогены (факторы транскрипции, протеинкиназы). Как оказалось, места транслокаций хромосом в опухолях ассоциированы с участками Z-ДНК, причем в 95 % случаев у млекопитающих наблюдается корреляция уровня генетической нестабильности с Z-формой ДНК [9].

Амплификации обусловлены нарушением процесса репликации ДНК; они могут сопровождаться рекомбинацией ДНК и соответственно неравномерным распределением ее в дочерних клетках [10]. Высокий уровень амплификаций определенных участков способствует образованию так называемых псевдохромосом (*double-minute chromosome*) [11]. Амплификации онкогена *tus* распространены при разных типах рака [12], а генов *Notch3* и *PIK3CA* – встречаются при РЯ [13]. Амплификации наряду с точечными мутациями гена *EGFR* характерны для серозного рака яичников [14]. Следует отметить, что наличие амплификаций генов *MDR* (*multiple drug resistance*) создает проблему устойчивости опухолей к лекарственным препаратам [15].

Анеуплоидия возникает при нарушении контроля деления клеток и может быть причиной значительного увеличения количества хромосом в клетках опухоли. В частности, рак шейки матки связан с анеуплоидией 3-й и 17-й хромосом [16]. При РЯ формирование анеуплоидных клеток обусловлено потерей экспрессии фактора транскрипции GATA6 с участием микроРНК [17].

Довольно распространенными при карциномах являются другие хромосомные перестройки: инверсии, делеции, инсерции и дупликации. Например, инверсии перичентромерной области 9-й хромосомы сопутствуют РЯ [18]. Также при раке яичников отмечена утрата функции импринтного гена *NOEY2* семейства *RAS* за счет делеции активного аллеля [19]. Выявлена причастность *Alu*-повторов к дупликациям 13-го экзона гена *BRCA1* [20]. Кроме того, при РЯ наблюдаются инсерционные мутации самих *Alu*-повторов [21].

Различные хромосомные aberrации, вероятно, являются следствием нарушения общего регуляторного механизма, обеспечивающего нормальную сегрегацию хромосом [10].

Точечные мутации онкогена *RAS* сопровождают многие ЗН [22]. Инактивация ключевого гена – супрессора опухолевого роста *p53* осуществляется как вследствие рекомбинации ДНК, анеуплоидии, делеций, так и точечных мутаций. Мутации гена *p53* найдены в большинстве типов опухолей человека, в том числе урогенитального тракта [23]; мутации гена *BRCA2* – в частности, при раке яичников [24], а с мутациями *BRCA1* связан блок дифференциации стволовых клеток и увеличение их популяции [25].

Таким образом, основным фактором образования и прогрессии опухоли служит нестабильность генома. Она проявляется в постепенном накоплении мутаций, затрагивающих основы жизнедеятельности клетки [26]. В настоящее время в качестве важного элемента трансформации рассматривают аутокринную активацию пролиферации клеток, обусловленную взаимодействием продукта онкогена с соответствующим рецептором на клеточной мембране или внутри самой клетки [27].

Однако следует также учитывать, что существенную роль в формировании ЗН играет микроок-

ружение опухоли, компоненты которого находятся в сложной взаимосвязи с раковыми клетками.

Эпигенетические изменения при раке уrogenитальной сферы. Помимо генетических aberrаций значительный вклад в процесс канцерогенеза вносят эпигенетические факторы (ремоделирование хроматина при модификациях гистонов, регуляция экспрессии генов с участием некодирующих малых РНК, нарушение процессов метилирования ДНК), что приводит к одновременному изменению транскрипции сотен генов.

Модификации гистонов. На уровне хроматина действуют эпигенетические механизмы реализации гистонового кода, программирующие развитие организма. Изменения структуры и пространственной организации хроматина позволяют контролировать процессы репликации, рекомбинации, репарации и транскрипции. Гистоны являются консервативными белками, однако существует целая гамма их ковалентных модификаций, определяющих функциональное состояние гена. Показана также роль Z-формы ДНК в модулировании структуры хроматина и посттрансляционных гистоновых модификаций [28]. В свою очередь, модификации гистонов могут служить сигналом для метилирования ДНК [29].

Уровень ацетилирования гистонов (обратимой модификации лизина в N-концевых доменах коровых гистонов), как известно, отражает вероятность канцерогенеза. Так, рецептор эстрогена (ER) инициирует ацетилирование гистонов и активацию экспрессии генов, участвующих в регуляции апоптоза, иммортализации, ангиогенеза и инвазии. BRCA1, напротив, обеспечивает деацетилирование гистонов и убиквитинилирование ER, блокируя тем самым экспрессию указанных генов [30]. В целом для раковых клеток характерно триметилирование лизина 20 в гистоне H4 и потеря ацетилирования лизина 16 [31]. Гистоновые метилтрансферазы причастны как к развитию (EZH2 – enhancer of zeste homolog 2), так и к супрессии опухолей (RIZ1 – retinoblastoma protein-interacting zing finger protein) [32]. Для EZH2 показана роль в метилировании ДНК за счет привлечения ДНК-метилтрансфераз и связь с деацетилированием гистонов (синергизм с HDAC 1 и 2) [33].

Увеличение активности HDAC (гистоновых деацетилаз) ассоциируется с опухолевой прогрессией в солидных ЗН, в том числе и при онкопатологиях уrogenитальной сферы [34]. Так, существенно повышается экспрессия HDAC1 и HDAC2 при дисплазии и карциноме шейки матки. Более того, онкопротеин E7 вируса герпеса является компонентом ферментативного комплекса HDAC 1 и 2 [35].

Высокий уровень HDAC1 коррелирует с плохим прогнозом при карциноме эндометрия [36], а потерю триметилирования лизина 27 гистона H3 рассматривают как прогностический маркер при раке яичников [37]. Гистоновая ацетилтрансфераза (HAT) Hbo1 способствует репликации ДНК; сверхэкспрессия этого гена наблюдается при данной патологии [38].

Показано, что активация HDAC3 и HDAC6 ведет к подавлению экспрессии негативного регулятора клеточного цикла Auroга A и связана с развитием рака почек [39]. В последнем случае также обнаруживается сверхэкспрессия HDAC 1 и 2 [34]. При гипоксии HIF (hypoxia inducible factor) обеспечивает деметилирование гистонов за счет активации гистоновых деметилаз (JMJD1A и др.), стимулируя возникновение карциномы почек [40].

Диметилирование лизина 9 в гистоне H3 (H3K9me2) имеет место при РПЖ и КП и коррелирует с повышенным уровнем ДНК-повторов. Диметилирование лизина 4 и ацетилирование лизина 18 в гистоне H4 также повышает риск возникновения рака простаты [41]. Белок MCP30, напротив, способствует ингибированию HDAC1 и ацетилированию гистонов H3 и H4, угнетая развитие онкозаболевания [42]. При РПЖ в качестве прогностического фактора рассматривают профиль триметилирования гистона H3 по лизину 4 и лизину 27 [43]. При этом ЗН также отмечено фосфорилирование гистона H3 [44].

Выявление специфических образцов (сигнатуры) ацетильных и метильных гистоновых меток представляется перспективным для диагностики опухолей уrogenитальной сферы и прогноза их развития.

РНК-ассоциированная регуляция экспрессии. Следующий важный уровень эпигенетической регуляции обеспечивают некодирующие микроРНК

через связывание с комплементарным участком соответствующей мРНК, что ведет к ее деградации и блокированию трансляции. МикроРНК способны контролировать процессы модификаций гистонов и метилирования ДНК. В геноме человека содержится более тысячи генов микроРНК. В опухолях наблюдается аберрантное продуцирование микроРНК, наборы которых детектируются с помощью современных технологий микрочипов [45].

Известно, что малигнизации эпителиальных клеток способствует микроРНК-205, экспрессия которой подавляется микроРНК-184 [46]. МикроРНК-378 способна блокировать активность каспазы-3 и тем самым помогать выживанию раковых клеток и ангиогенезу; она же подавляет экспрессию гена – супрессора опухолевого роста FUS1 (fused in sarcoma) [47].

В настоящее время активно исследуются изменения в составе и экспрессии микроРНК при ЗН урогенитальной сферы. Так, инактивация, обусловленная метилированием промотора гена микроРНК-34а, супрессора опухолевого роста, способствующего также апоптозу и дифференциации клеток, отмечена в различных злокачественных опухолях, в том числе при раке простаты [48].

Развитие агрессивных форм солидных опухолей (особенно простаты) связано с потерей экспрессии микроРНК-101, супрессора гистоновой метилтрансферазы EZH2, что ведет к выживанию и метастазированию раковых клеток. [32].

При раке простаты выявлено и снижение экспрессии микроРНК-449, главной мишенью которой является HDAC1 [49]. Уже известно более 50 микроРНК, связанных с малигнизацией клеток предстательной железы [45].

Блокирование экспрессии микроРНК-34а за счет гиперметилирования промотора отмечено и при КП [48]. Также в образцах светлоклеточной карциномы почек в 97 % случаев наблюдалось одновременное присутствие микро-РНК-141 и микроРНК-156 [50].

В норме микроРНК в яичниках регулируют созревание ооцитов [51], но они также могут быть вовлечены в формирование ЗН [52]. В частности, при раке яичников повышается экспрессия онкогенной микроРНК-21 за счет диметилирования ДНК. При

серозных карциномах мишенью микроРНК-212 является супрессорный белок BRCA1 [53]. При раке эндометрия наблюдается гиперметилирование микроРНК-129-2, негативного регулятора онкогена SOX-4, коррелирующее с микросателлитной нестабильностью [54].

Для рака шейки матки показано, что белок вируса папилломы Е6 приводит к дестабилизации p53 – трансактиватора супрессорной микроРНК-34а и соответственно инактивации последней [55].

При участии DNMT1 происходит метилирование гена опухолесупрессорной микроРНК-1, мишенью которой, в свою очередь, является мРНК гистоновой деацетилазы HDAC4 [56].

Поскольку микроРНК осуществляют позитивную и негативную регуляцию развития опухоли, то профиль их экспрессии часто ассоциирован с диагнозом, стадиями, прогрессией, прогнозом онкопатологии и терапевтическим ответом. Перспективы генной терапии связывают с использованием микроРНК для инактивации онкогенных сигнальных путей или генов, вовлеченных в канцерогенез [57].

Изменения статуса метилирования ДНК. Метилирование обеспечивает инактивацию X-хромосомы, импринтинг, регуляцию тканеспецифичной экспрессии генов и контроль стабильности генома. Блок метилирования ассоциируется с остановкой эмбриогенеза и апоптозом, а изменения статуса метилирования – с онкогенезом [58].

СрG-островки и транскрипция генов. У млекопитающих большая часть 5'-метилцитозинов сосредоточена в 5'-СрG-3'-динуклеотидах. В СрG-островках, составляющих 1–2 % генома и имеющих средние размеры 1 тыс. п. н., частота встречаемости СрG-динуклеотидов в пять раз выше по сравнению с другими участками ДНК [59]. Островковые СрG в норме не метилированы, за исключением импринтных генов, в то время как большинство СрG-динуклеотидов за пределами островков метилировано [60]. СрG-островки отличаются высоким содержанием гуанина и цитозина (G + C превышает 60 %). Более 80 % *NotI*-сайтов связано с СрG-богатыми островками. Характерной особенностью последних является их локализация в 5'-участках генов, в регуляторных последовательностях либо в первом экзоне [61].

В связи со структурным сходством 5'-метилцитозина и тимина метилирование остатков цитозина может сопровождаться возникновением новых сайтов связывания факторами транскрипции. Этот процесс способен влиять на транскрипцию по мере изменения эффективности связывания факторов транскрипции со своими регуляторными участками на ДНК и через формирование транскрипционно неактивных участков хроматина с участием белков MeCP1 и MeCP2 [62].

Метил-ДНК-связывающие белки, содержащие MBD-домен (methyl-binding domain protein), способны блокировать транскрипцию генов – супрессоров опухолей за счет распознавания их метилированных промоторов [63]. Белок MBD1 при взаимодействии с гистоновой метилтрансферазой обуславливает инактивацию хроматина. Белок MBD4 участвует в репарации ДНК. Нарушение его функций способствует опухолеобразованию [64]. Повышение экспрессии гена *MBD2* коррелирует с его гипометилированием и прогрессией рака яичников [65], однако при раке прямой кишки наблюдается обратная зависимость [66].

Гиперметилирование и рак органов мочеполовой системы. Возникновение ЗН у человека связано с дисбалансом метилирования ДНК, причем уже на ранних этапах развития опухоли отмечена корреляция между aberrантным метилированием CpG-островков и местом хромосомной поломки.

Метилирование CpG-островков промотора может инактивировать оба аллеля гена – супрессора опухоли и способствовать малигнизации [67]. Кроме того, вследствие нестабильности 5'-метилцитозин сам может индуцировать мутации. Структурные белки и факторы транскрипции конкурируют с метилтрансферазой за сайты связывания в CpG-островках, и нарушение баланса при канцерогенезе ведет к их aberrантному метилированию [68]. Показано также, что необходимым условием для метастазирования является метилирование опухоле-супрессорных микроРНК [69].

Важно отметить повышение активности ДНК-метилтрансфераз (DNMT) при дисфункциях p53 и Ras при канцерогенезе. Промотор *DNMT1* активируется продуктом гена *H-ras*, участвующего в переносе митогенного сигнала. Кроме того, N-концевой

домен DNMT1 способен взаимодействовать с гистоновыми деацетилазами в белковых комплексах репрессии транскрипции, с опухолевым супрессором Rb (retinoblastoma protein), белком репликативной вилки PCNA (proliferating cell nuclear antigen) и таким образом принимать участие в процессе злокачественной трансформации [70].

В опухолях уrogenитальной сферы выявлено aberrантное метилирование ряда генов – супрессоров опухолевого роста. Так, при раке шейки матки установлено метилирование CpG-островков промотора кандидата в гены-супрессоры *OPCML* (opioid binding protein/cell adhesion molecule-like) и снижение его экспрессии [71]. Также показано падение уровня экспрессии соответствующего белка при указанной локализации вследствие метилирования гена *CADM* (cell adhesion molecule) [72], а в клеточных линиях рака шейки матки – эпигенетическое выключение гена *DKK1* (dickkopf homolog 1) [73].

Рак яичников сопровождается aberrантным метилированием гена *FANCF* (Fanconi anemia, complementation group F), продукт которого играет важную роль в репарации ДНК [74]. Ген стратифина кодирует фактор транскрипции 14-3-3σ и способствует сохранению целостности генома за счет контроля митоза. При РЯ метилированы все 17 CpG-островков гена [75].

Инактивация генов – супрессоров опухолей *ARHI* (anaplasia Ras homologue member 1), *PEG3* (paternally expressed gene 3) и *OPCML* при раке яичников происходит вследствие утраты гетерозиготности и метилирования промоторов [76, 77]. Также при РЯ значительное метилирование промоторов установлено для генов *DAPK* (dystrophin) [78], *DLECI* (the deleted in lung and oesophageal cancer) [79], *RASSF1A* (RAS-association domain family member 1) [80].

Гиперметилирование *RASSF1A* имеет место и при РПЖ [81], а при карциноме почек происходит инактивация гена-супрессора *p16* гиперметилированием его промотора [82]. При раке простаты и почек наблюдается эпигенетическая инактивация онкосупрессорного гена *BTG3* (B-Cell translocation gene 3), негативного регулятора клеточного цикла, обусловленная гиперметилированием его промото-

ра и модификациями гистонов (изменения уровня ацетилирования гистона H3 по лизину 4) [83, 84].

В клетках карциномы почек, простаты, яичников и шейки матки выявлено метилирование гена *OPG* (osteoprotegerin), а также изменения в метилировании гистона H3: увеличение триметилирования по лизину 27 и уменьшение – по лизину 4 [85].

Исследование гиперметилирования генов в опухолях позволяет определить закономерности, связанные с прогрессией заболевания или особенностями гистологии. Так, аберрантное метилирование промоторов генов 14-3-3 σ , *TMSI* (target of methylation induced silencing), *WT1* (wilms tumor suppressor 1) чаще отмечено при светлоклеточной карциноме яичников [86–88], а гиперметилирование генов *RASSF1A*, *APC* (adenomatosis polyposis coli) и *GSTP1* (glutathione S-transferase 1) выявлено только при инвазивной карциноме яичников в отличие от опухолей с низким потенциалом малигнизации (LMP) [89]. Метилирование промоторов генов *APC* и *GSTP1* при РПЖ рассматривают как прогностический маркер выживаемости пациентов [90].

Гипометилирование и рак органов мочеполовой системы. Одновременно с гиперметилированием CpG-островков в промоторных участках генов в геноме раковой клетки происходит масштабное гипометилирование [91]. Этот вывод подтверждается расчетом количества 5'-метилцитозина в ДНК [92]. При первичном раке обнаруживается значительное количество гипометилированных генов, включая такие онкогены, как *CMYC* и *HRAS* [93].

Гипометилирование гена *TUBB3* (tubulin beta, class 3) приводит к его сверхэкспрессии, что способствует малигнизации и устойчивости к химиотерапии при раке яичников [94]. Также при этой патологии происходит гипометилирование генов *SERPINB5* (serpin peptidase inhibitor, class 5) [95], *SNCG* (synuclein, gamma) [96] и *CLDN4* (claudin 4) [97]. Для ряда генов в опухолях яичников и шейки матки отмечено возрастание уровня гипометилирования с повышением степени малигнизации [65]. Таким образом, гипометилирование ДНК можно рассматривать как прогностический маркер. Гипометилирование в клетках опухоли может стать причиной транскрипционной активности мобильных элементов генома, способных активировать транс-

крипцию онкогенов. Деметилирование промоторов и экспрессия LINE (long interspersed nuclear elements) обнаруживаются при различных типах спорадического рака [98]. При раке также наблюдается деметилирование сателлитной ДНК [93]. Так, в нормальных соматических клетках для перичентромерных гетерохроматиновых участков на 1-й хромосоме характерен высокий статус метилирования, а при раке яичников они деметилированы, причем показано более масштабное гипометилирование сателлитной ДНК при серозной и эндометриоидной карциномах яичников по сравнению с муцинозной [99].

Глобальное гипометилирование конститутивного гетерохроматина также сопутствует хромосомным транслокациям и анеуплоидии при канцерогенезе.

Суммируя изложенный в обзоре материал, можно сделать вывод о взаимосвязи как между генетическим и эпигенетическим механизмами контроля экспрессии генов, так и между различными уровнями эпигенетической регуляции.

Сложность и вариабельность эпигенетических изменений при ЗН нашли свое отражение в современных представлениях о существовании единой сигнальной сети («functional network of human epigenetic silencing factors»), в которую вовлечены, в частности, гистоновая деацетилаза 1, ДНК-метилтрансфераза 3а, гистоновая лизиновая метилтрансфераза и гистоновый шаперон CHAF1A [100], что открывает новые перспективы в выяснении механизмов образования опухолей на молекулярном уровне и выборе наиболее важных мишеней в терапии рака, в том числе и при онкопатологиях органов уrogenитального тракта.

V. V. Gordiyuk

Genetic and epigenetic changes in malignant cells of tumors of urogenital organs

Institute of Molecular Biology and Genetics NAS of Ukraine
150, Akademika Zabolotnoho Str., Kyiv, Ukraine, 03680

Summary

More than 90 % of human malignant neoplasms are presented by epithelial tumors. Cancer of urogenital organs is a serious problem because of wide spread of disease and high mortality rates. Tumorigenesis is associated with different defects of genetic apparatus of cells as well as epigenetic factors (DNA methylation

disorders, chromatin reorganizations in processes of histones modifications, regulation of gene expression with small non-coding RNAs). In this review we analyzed genetic and epigenetic changes in the urogenital tumors.

Keywords: cancer of urogenital organs, modifications of histones, DNA methylation, oncogenes, mutations.

В. В. Гордіюк

Генетичні та епігенетичні зміни у клітинах злоякісних пухлин уrogenітальної сфери людини

Резюме

Більше 90 % злоякісних новоутворень людини становлять пухлини епітеліального походження. Рак органів уrogenітальної сфери є значною проблемою через свою розповсюдженість і високий показник смертності. Виникнення пухлин обумовлено різними пошкодженнями генетичного апарату клітини, а також епігенетичними факторами (перебудови хроматину при модифікаціях гістонів, регуляція експресії генів за участі некодуючих малих РНК, порушення процесів метилювання ДНК). В огляді проаналізовано генетичні та епігенетичні зміни при раку органів уrogenітальної сфери.

Ключові слова: рак уrogenітальної сфери, модифікації гістонів, метилювання ДНК, онкогени, мутації.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Miller S., Lavker R. M., Sun T. T. Interpreting epithelial cancer biology in the context of stem cells: Tumor properties and therapeutic implications // *Biochim. Biophys. Acta.*—2005.—**1756**, N 1.—P. 25–35.
2. Lazarevich N. L., Fleishman D. I. Tissue-specific transcription factors in progression of epithelial tumors // *Biochemistry.*—2008.—**73**, N 5.—P. 573–591.
3. *AJCC Cancer Staging Handbook.*—New-York: Springer, 2002.—423 p.
4. *Cancer in Ukraine, 2004–2005.* Ukrainian cancer registry statistics, 2006 // *Bull. of national cancer registry of Ukraine (engl.)* / Ed. C. O. Shalimov.—Kyiv, 2006.
5. Negm R. S., Verma M., Srivastava S. The promise of biomarkers in cancer screening and detection // *Trends Mol. Med.*—2002.—**8**, N 6.—P. 288–293.
6. Huh Y. O., Lin K. I., Vega F., Schlette E., Yin C. C., Keating M. J., Luthra R., Medeiros L. J., Abruzzo L. V. MYC translocation in chronic lymphocytic leukaemia is associated with increased polyclonal lymphocytes and a poor prognosis // *Br. J. Haematol.*—2008.—**142**, N 1.—P. 36–44.
7. Chang I. W., Huang H. Y., Sung M. T. Melanotic Xp11 translocation renal cancer: a case with PSF-TFE3 gene fusion and up-regulation of melanogenetic transcripts // *Amer. J. Surg. Pathol.*—2009.—**33**, N 12.—P. 1894–1901.
8. Clark J. P., Cooper C. S. ETS gene fusions in prostate cancer // *Nat. Rev. Urol.*—2009.—**6**, N 8.—P. 429–439.
9. Wang G., Vasquez K. M. Z-DNA, an active element in the genome // *Front. Biosci.*—2007.—**12**.—P. 4424–4438.
10. Stark G. R. Regulation and mechanisms of mammalian gene amplification // *Adv. Cancer Res.*—1993.—**61**.—P. 87–113.
11. Kamath A., Tara H., Xiang B., Bajaj R., He W., Li P. Double-minute MYC amplification and deletion of MTAP, CDKN2A, CDKN2B, and ELAVL2 in an acute myeloid leukemia characterized by oligonucleotide-array comparative genomic hybridization // *Cancer Genet. Cytogenet.*—2008.—**183**, N 2.—P. 117–120.
12. Hansel D. E., Swain E., Dreicer R., Tubbs R. R. HER2 overexpression and amplification in urothelial carcinoma of the bladder is associated with MYC coamplification in a subset of cases // *Amer. J. Clin. Pathol.*—2008.—**130**, N 2.—P. 274–281.
13. Nakayama K., Nakayama N., Jinawath N., Salani R., Kurman R. J., Shih Ie. M., Wang T. L. Amplicon profiles in ovarian serous carcinomas // *Int. J. Cancer.*—2007.—**120**, N 12.—P. 2613–2617.
14. Lassus H., Sihto H., Leminen A., Joensuu H., Isola J., Nupponen N. N., Butzow R. Gene amplification, mutation, and protein expression of EGFR and mutations of ERBB2 in serous ovarian carcinoma // *J. Mol. Med.*—2006.—**84**, N 8.—P. 671–681.
15. Kuo M. T. Roles of multidrug resistance genes in breast cancer chemoresistance // *Adv. Exp. Med. Biol.*—2007.—**608**.—P. 23–30.
16. Olaharski A. J., Sotelo R., Solorza-Luna G., Gonshebb M. E., Guzman P., Mohar A., Eastmond D. A. Tetraploidy and chromosomal instability are early events during cervical carcinogenesis // *Carcinogenesis.*—2006.—**27**, N 2.—P. 337–343.
17. Capo-chichi C. D., Cai K. Q., Testa J. R., Godwin A. K., Xu X. X. Loss of GATA6 leads to nuclear deformation and aneuploidy in ovarian cancer // *Mol. Cell Biol.*—2009.—**29**, N 17.—P. 4766–4777.
18. Yasuhara T., Okamoto A., Kitagawa T., Nikaido T., Yoshimura T., Yanaiharu N., Takakura S., Tanaka T., Ochiai K., Ohtake Y. FGF7-like gene is associated with pericentric inversion of chromosome 9, and FGF7 is involved in the development of ovarian cancer // *Int. J. Oncol.*—2005.—**26**, N 5.—P. 1209–1216.
19. Li A. J., Karlan B. Y. Genetic factors in ovarian carcinoma // *Curr. Oncol. Rep.*—2001.—**3**, N 1.—P. 27–32.
20. Yap K. P., Ang P., Lim I. H., Ho G. H., Lee A. S. Detection of a novel Alu-mediated BRCA1 exon 13 duplication in Chinese breast cancer patients and implications for genetic testing // *Clin. Genet.*—2006.—**70**, N 1.—P. 80–82.
21. Montagna M., Santacatterina M., Torri A., Menin C., Zullato D., Chieco-Bianchi L., D'Andrea E. Identification of a 3 kb Alu-mediated BRCA1 gene rearrangement in two breast/ovarian cancer families // *Oncogene.*—1999.—**15**, N 28.—P. 4160–4165.
22. Plesec T. P., Hunt J. L. KRAS mutation testing in colorectal cancer // *Adv. Anat. Pathol.*—2009.—**16**, N 4.—P. 196–203.
23. Greenblatt M. S., Bennett W. P., Hollstein M., Harris C. C. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis // *Cancer Res.*—1994.—**54**, N 18.—P. 4855–4878.
24. Hughes D. J. Use of association studies to define genetic modifiers of breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Fam. Cancer.*—2008.—**7**, N 3.—P. 33–44.
25. Vermeulen L., Sprick M. R., Kemper K., Stassi G., Medema J. P. Cancer stem cells – old concepts, new insights // *Cell Death. Differ.*—2008.—**68**, N 4.—P. 1213–1220.
26. Loeb L. A., Bielas J. H., Beckman R. A. Cancers exhibit a mutator phenotype: clinical implications // *Cancer Res.*—2008.—**68**, N 10.—P. 3551–3557.
27. Groen R. W., Oud M. E., Schilder-Tol E. J., Overdijk M. B., ten Berge D., Nusse R., Spaargaren M., Pals S. T. Illegitimate WNT pathway activation by beta-catenin mutation or autocrine stimulation in T-cell malignancies // *Cancer Res.*—2008.—**68**, N 17.—P. 6969–6977.

28. Liu H., Mulholland N., Fu H., Zhao K. Cooperative activity of BRG1 and Z-DNA formation in chromatin remodeling // *Mol. Cell Biol.*—2006.—**26**, N 7.—P. 2550–2559.
29. Jenuwein T., Allis C. D. Translating the histone code // *Science.*—2001.—**293**, N 5532.—P. 1074–1080.
30. Ma Y., Fan S., Hu C., Meng Q., Fuqua S. A., Pestell R. G., Tomita Y. A., Rosen E. M. BRCA1 regulates acetylation and ubiquitination of estrogen receptor- $\{\alpha\}$ // *Mol. Endocrinol.*—2010.—**24**, N 1.—P. 76–90.
31. Gibbons R. J. Histone modifying and chromatin remodeling enzymes in cancer and dysplastic syndromes // *Hum. Mol. Genet.*—2005.—**14**, N 1.—P. 85–92.
32. Varambally S., Cao Q., Mani R.-Sh., Shankar S., Wang X., Ateeq B., Laxman B., Cao X., Jing X., Ramnarayanan K., Brenner J. Ch., Yu J., Kim J. H., Han B., Tan P., Kumar-Sinha Ch., Lonigro R. J., Palanisamy N., Maher Ch., Chinnaiyan A. M. Genomic loss of microRNA-101 leads to overexpression of histone methyltransferase EZH2 in cancer // *Science.*—2008.—**322**, N 5908.—P. 1695–1699.
33. Simon J. A., Lange C. A. Roles of the EZH2 histone methyltransferase in cancer epigenetics // *Mutat. Res.*—2008.—**647**, N 1–2.—P. 21–29.
34. Fritzsche F. R., Weichert W., Rüske A., Gekeler V., Beckers T., Stephan C., Jung K., Scholman K., Denkert C., Dietel M., Kristiansen G. Class I histone deacetylases 1, 2 and 3 are highly expressed in renal cell cancer // *BMC Cancer.*—2008.—**8**—P. 381.
35. Lin Z., Bazzaro M., Wang M. C., Chan K. C., Peng S., Roden R. B. Combination of proteasome and HDAC inhibitors for uterine cervical cancer treatment // *Clin. Cancer Res.*—2009.—**15**, N 2.—P. 570–577.
36. Weichert W., Denkert C., Noske A., Darb-Esfahani S., Dietel M., Kalloger S. E., Huntsman D. G., Kobel M. Expression of class I histone deacetylases indicates poor prognosis in endometrioid subtypes of ovarian and endometrial carcinomas // *Neoplasia.*—2008.—**10**, N 9.—P. 1021–1027.
37. Wei Y., Xia W., Zhang Z., Liu J., Wang H., Adsay N. V., Albarracin C., Yu D., Abbruzzese J. L., Mills G. B., Bast R. C. Jr., Hortobagyi G. N., Hung M. C. Loss of trimethylation at lysine 27 of histone H3 is a predictor of poor outcome in breast, ovarian, and pancreatic cancers // *Mol. Carcinogen.*—2008.—**47**, N 9.—P. 701–706.
38. Iizuka M., Takahashi Y., Mizzen C. A., Cook R. G., Fujita M., Allis C. D., Frierson H. F. Jr., Fukusato T., Smith M. M. Histone acetyltransferase Hbo1: catalytic activity, cellular abundance, and links to primary cancers // *Gene.*—2009.—**436**, N 1–2.—P. 108–114.
39. Cha T. L., Chuang M. J., Wu S. T., Sun G. H., Chang S. Y., Yu D. S., Huang S. M., Huan S. K., Cheng T. C., Chen T. T., Fan P. L., Hsiao P. W. Dual degradation of aurora A and B kinases by the histone deacetylase inhibitor LBH589 induces G2-M arrest and apoptosis of renal cancer cells // *Clin. Cancer Res.*—2009.—**15**, N 3.—P. 840–850.
40. Krieg A. J., Rankin E. B., Chan D., Razorenova O., Fernandez S., Giaccia A. J. Regulation of the histone demethylase JMJD1A by HIF-1 $\{\alpha\}$ enhances hypoxic gene expression and tumor growth // *Mol. Cell Biol.*—2010.—**30**, N 1.—P. 344–353.
41. Seligson D. B., Horvath S., McBrien M. A., Mah V., Yu H., Tze S., Wang Q., Chia D., Goodglick L., Kurdistani S. K. Global levels of histone modifications predict prognosis in different cancers // *Am. J. Pathol.*—2009.—**174**, N 5.—P. 1619–1628.
42. Xiong S. D., Yu K., Liu X. H., Yin L. H., Kirschenbaum A., Yao S., Narla G., Difeo A., Wu J. B., Yuan Y., Ho S. M., Lam Y. W., Levine A. C. Ribosome-inactivating proteins isolated from dietary bitter melon induce apoptosis and inhibit histone deacetylase-1 selectively in premalignant and malignant prostate cancer cells // *Int. J. Cancer.*—2009.—**125**, N 4.—P. 774–782.
43. Ke X. S., Qu Y., Rostad K., Li W. C., Lin B., Halvorsen O. J., Haukaas S. A., Jonassen I., Petersen K., Goldfinger N., Roter V., Akslen L. A., Oyan A. M., Kalland K. H. Genome-wide profiling of histone h3 lysine 4 and lysine 27 trimethylation reveals an epigenetic signature in prostate carcinogenesis // *PLoS One.*—2009.—**4**, N 3.—P. e4687.
44. Zeng Y., Abdallah A., Lu J. P., Wang T., Chen Y. H., Terrian D. M., Kim K., Lu Q. delta-Catenin promotes prostate cancer cell growth and progression by altering cell cycle and survival gene profiles // *Mol. Cancer.*—2009.—**10**, N 8.—P. 19.
45. Porkka K. P., Pfeiffer M. J., Waltering K. K., Vessella R. L., Tammela T. L. J., Visakorpi T. MicroRNA expression profiling in prostate cancer // *Cancer Res.*—2007.—**67**, N 13.—P. 6130–6135.
46. Yu J., Ryan D. G., Getsios S., Oliveira-Fernandes M., Fatima A., Lavker R. M. MicroRNA-184 antagonizes microRNA-205 to maintain SHIP2 levels in epithelia // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—2008.—**105**, N 49.—P. 19300–19305.
47. Lee D. Y., Deng Z., Wang C. H., Yang B. B. MicroRNA-378 promotes cell survival, tumor growth, and angiogenesis by targeting SuFu and Fus-1 expression // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—2007.—**104**, N 51.—P. 20350–20355.
48. Lodygin D., Tarasov V., Epanchintsev A., Berking C., Knyazeva T., Korner H., Knyazev P., Diebold J., Hermeking H. Inactivation of miR-34a by aberrant CpG methylation in multiple types of cancer // *Cell Cycle.*—2008.—**7**, N 16.—P. 2591–2600.
49. Noonan E. J., Place R. F., Pookot D., Basak S., Whitson J. M., Hirata H., Giardina C., Dahiya R. miR-449a targets HDAC-1 and induces growth arrest in prostate cancer // *Oncogene.*—2009.—**28**, N 14.—P. 1714–1724.
50. Jung M., Mollenkopf H. J., Grimm C., Wagner I., Albrecht M., Waller T., Pilarsky C., Johannsen M., Stephan C., Lehrach H., Nietfeld W., Rudel T., Jung K., Kristiansen G. MicroRNA profiling of clear cell renal cell cancer identifies a robust signature to define renal malignancy // *J. Cell Mol. Med.*—2009.—Feb 17. [Epub ahead of print].
51. Toloubeydokhti T., Bukulmez O., Chegini N. Potential regulatory functions of microRNAs in the ovary // *Semin. Reprod. Med.*—2008.—**26**, N 6.—P. 469–478.
52. Yang N., Kaur S., Volinia S., Greshock J., Lassus H., Hasegawa K., Liang S., Leminen A., Deng S., Smith L., Johnstone C. N., Chen X. M., Liu C. G., Huang Q., Katsaros D., Calin G. A., Weber B. L., Butzow R., Croce C. M., Coukos G., Zhang L. MicroRNA microarray identifies Let-7i as a novel biomarker and therapeutic target in human epithelial ovarian cancer // *Cancer Res.*—2008.—**68**, N 24.—P. 10307–10314.
53. Iorio M. V., Visone R., Di Leva G., Donati V., Petrocca F., Casalini P., Taccioli C., Volinia S., Liu C. G., Alder H., Calin G. A., Månard S., Croce C. M. MicroRNA signatures in human ovarian cancer // *Cancer Res.*—2007.—**67**, N 18.—P. 8699–8707.
54. Huang Y. W., Liu J. C., Deatherage D. E., Luo J., Mutch D. G., Goodfellow P. J., Miller D. S., Huang T. H. Epigenetic repression of microRNA-129-2 leads to overexpression of SOX4 oncogene in endometrial cancer // *Cancer Res.*—2009.—**69**, N 23.—P. 9038–9046.

55. Wang X., Wang H. K., McCoy J. P., Banerjee N. S., Rader J. S., Broker T. R., Meyers C., Chow L. T., Zheng Z. M. Oncogenic HPV infection interrupts the expression of tumor-suppressive miR-34a through viral oncoprotein E6 // *RNA*.—2009.—15, N 4.—P. 637–647.
56. Datta J., Kutay H., Nasser M. W., Nuovo G. J., Wang B., Majumder S., Liu C. G., Volinia S., Croce C. M., Schmittgen T. D., Ghoshal K., Jacob S. T. Methylation mediated silencing of MicroRNA-1 gene and its role in hepatocellular carcinogenesis // *Cancer Res.*—2008.—68, N 13.—P. 5049–5058.
57. Calin G. A., Croce C. M. MicroRNA signatures in human cancers // *Nat. Rev. Cancer.*—2006.—6, N 11.—P. 857–866.
58. Strathdee G., Davies B. R., Vass J. K., Siddiqui N., Brown R. Cell type-specific methylation of an intronic CpG island controls expression of the MCV gene // *Carcinogenesis*.—2004.—25, N 5.—P. 693–670.
59. Venter J. C., Adams M. D., Myers E. W., Li P. W., Mural R. J., Sutton G. G., Smith H. O., Yandell M., Evans C. A., Holt R. A., Gocayne J. D., Amanatides P., Ballew R. M., Huson D. H., Wortman J. R., Zhang Q., Kodira C. D., Zheng X. H., Chen L., Skupski M., Subramanian G., Thomas P. D., Zhang J., Gabor Miklos G. L., Nelson C., Broder S., Clark A. G., Nadeau J., McKusick V. A., Zinder N., Levine A. J., Roberts R. J., Simon M., Slayman C., Hunkapiller M., Bolanos R., Delcher A., Dew I., Fasulo D., Flanigan M., Florea L., Halpern A., Hannenhalli S., Kravitz S., Levy S., Mobarry C., Reinert K., Remington K., Abu-Threideh J., Beasley E., Biddick K., Bonazzi V., Brandon R., Cargill M., Chandramouliswaran I., Charlab R., Chaturvedi K., Deng Z., Di Francesco V., Dunn P., Eilbeck K., Evangelista C., Gabrielian A. E., Gan W., Ge W., Gong F., Gu Z., Guan P., Heiman T. J., Higgins M. E., Ji R. R., Ke Z., Ketchum K. A., Lai Z., Lei Y., Li Z., Li J., Liang Y., Lin X., Lu F., Merkulov G. V., Milshina N., Moore H. M., Naik A. K., Narayan V. A., Neelam B., Nusskern D., Rusch D. B., Salzberg S., Shao W., Shue B., Sun J., Wang Z., Wang A., Wang X., Wang J., Wei M., Wides R., Xiao C., Yan C., Yao A., Ye J., Zhan M., Zhang W., Zhang H., Zhao Q., Zheng L., Zhong F., Zhong W., Zhu S., Zhao S., Gilbert D., Baumhueter S., Spier G., Carter C., Cravchik A., Woodage T., Ali F., An H., Awe A., Baldwin D., Baden H., Barnstead M., Barrow I., Beeson K., Busam D., Carver A., Center A., Cheng M. L., Curry L., Danaher S., Davenport L., Desilets R., Dietz S., Dodson K., Doup L., Ferriera S., Garg N., Gluecksmann A., Hart B., Haynes J., Haynes C., Heiner C., Hladun S., Hostin D., Houck J., Howland T., Ibegwam C., Johnson J., Kalush F., Kline L., Koduru S., Love A., Mann F., May D., McCawley S., McIntosh T., McMullen I., Moy M., Moy L., Murphy B., Nelson K., Pfannkoch C., Pratts E., Puri V., Qureshi H., Reardon M., Rodriguez R., Rogers Y. H., Romblad D., Ruhfel B., Scott R., Sitter C., Smallwood M., Stewart E., Strong R., Suh E., Thomas R., Tint N. N., Tse S., Vech C., Wang G., Wetter J., Williams S., Williams M., Windsor S., Winn-Deen E., Wolfe K., Zaveri J., Zaveri K., Abril J. F., Guigo R., Campbell M. J., Sjolander K. V., Karlak B., Kejariwal A., Mi H., Lazareva B., Hatton T., Narechania A., Diemer K., Muruganujan A., Guo N., Sato S., Bafna V., Istrail S., Lippert R., Schwartz R., Walenz B., Yooshep S., Allen D., Basu A., Baxendale J., Blick L., Caminha M., Carnes-Stine J., Caulk P., Chiang Y. H., Coyne M., Dahlke C., Mays A., Dombroski M., Donnelly M., Ely D., Esparham S., Fosler C., Gire H., Glanowski S., Glasser K., Glodek A., Gorokhov M., Graham K., Gropman B., Harris M., Heil J., Henderson S., Hoover J., Jennings D., Jordan C., Jordan J., Kasha J., Kagan L., Kraft C., Levitsky A., Lewis M., Liu X., Lopez J., Ma D., Majoros W., McDaniel J., Murphy S., Newman M., Nguyen T., Nguyen N., Nodell M., Pan S., Peck J., Peterson M., Rowe W., Sanders R., Scott J., Simpson M., Smith T., Sprague A., Stockwell T., Turner R., Venter E., Wang M., Wen M., Wu D., Wu M., Xia A., Zandieh A., Zhu X. The sequence of the human genome // *Science*.—2001.—291, N 5507.—P. 1304–1351.
60. Bird A. The essentials of DNA methylation // *Cell*.—1992.—70, N 1.—P. 5–8.
61. Feng Q., Balasubramanian A., Hawes S. E., Toure P., Sow P. S., Dem A., Dembele B., Critchlow C. W., Xi L., Lu H., McIntosh M. W., Young A. M., Kiviat N. B. Detection of hypermethylated genes in women with and without cervical neoplasia // *J. Nat. Cancer Inst.*—2005.—97, N 4.—P. 273–282.
62. Kransdorf E. P., Wang S. Z., Zhu S. Z., Langston T. B., Rupin J. W., Ginder G. D. MBD2 is a critical component of a methyl cytosine-binding protein complex isolated from primary erythroid cells // *Blood*.—2006.—108, N 8.—P. 2836–2845.
63. Salozhin S. V., Prokhortchouk E. B., Georgiev G. P. Methylation of DNA – one of the major epigenetic markers // *Biochemistry (Mosc.)*.—2005.—70, N 5.—P. 525–532.
64. Kondo E., Gu Z., Horii A., Fukushima S. The thymine DNA glycosylase MBD4 represses transcription and is associated with methylated p16(INK4a) and hMLH1 genes // *Mol. Cell Biol.*—2005.—25, N 11.—P. 4388–4396.
65. Hattori M., Sakamoto H., Satoh K., Yamamoto T. DNA demethylase is expressed in ovarian cancers and the expression correlates with demethylation of CpG sites in the promoter region of c-erbB-2 and survivin genes // *Cancer Lett.*—2001.—169, N 2.—P. 155–164.
66. Kanai Y., Ushijima S., Nakanishi Y., Hirohashi S. Reduced mRNA expression of the DNA demethylase, MBD2, in human colorectal and stomach cancers // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*—1999.—264, N 3.—P. 962–966.
67. Baylin S. B., Herman J. G., Graff J. R., Vertino P. M., Issa J. P. Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia // *Adv. Cancer Res.*—1998.—72.—P. 141–196.
68. Mummaneni P., Yates P., Simpson J., Rose J., Turker M. S. The primary function of a redundant Sp1 binding site in the mouse *aprt* gene promoter is to block epigenetic gene inactivation // *Nucl. Acids Res.*—1998.—26, N 22.—P. 5163–5169.
69. Lujambio A., Calin G. A., Villanueva A., Ropero S., Sanchez-Cespedes M., Blanco D., Montuenga L. M., Rossi S., Nicoloso M. S., Faller W. J., Gallagher W. M., Eccles S. A., Croce C. M., Esteller M. A microRNA DNA methylation signature for human cancer metastasis // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.—2008.—105, N 36.—P. 13556–13561.
70. Szyf M. DNA methylation and demethylation as targets for anticancer therapy // *Biochemistry (Mosc.)*.—2005.—70, N 5.—P. 533–549.
71. Ye F., Zhang S. F., Xie X., Lu W. G. OPCML gene promoter methylation and gene expression in tumor and stroma cells of invasive cervical carcinoma // *Cancer Invest.*—2008.—26, N 6.—P. 569–574.
72. Overmeer R. M., Henken F. E., Snijders P. J., Claassen-Kramer D., Berkhof J., Helmerhorst T. J., Heideman D. A., Wilting S. M., Murakami Y., Ito A., Meijer C. J., Steenbergen R. D. Association between dense CADM1 promoter methylation and reduced protein expression in high-grade CIN and cervical SCC // *J. Pathol.*—2008.—215, N 4.—P. 388–397.
73. Lee J., Yoon Y. S., Chung J. H. Epigenetic silencing of the WNT antagonist DICKKOPF-1 in cervical cancer cell lines // *Gynecol. Oncol.*—2008.—109, N 2.—P. 270–274.
74. Lim S. L., Smith P., Syed N., Coens C., Wong H., van der Burg M., Szlosarek P., Crook T., Green J. A. Promoter hyperme-

- thylation of FANCF and outcome in advanced ovarian cancer // *Br. J. Cancer.*—2008.—**98**, N 8.—P. 1452–1456.
75. *Mhaweche P., Benz A., Cerato C., Greloz V., Assaly M., Desmond J. C., Koeffler H. P., Lodygin D., Hermeking H., Herrmann F., Schwaller J.* Downregulation of 14-3-3sigma in ovary, prostate and endometrial carcinomas is associated with CpG island methylation // *Mod. Pathol.*—2005.—**18**, N 3.—P. 340–348.
 76. *Feng W., Marquez R. T., Lu Z., Liu J., Lu K. H., Issa J. P., Fishman D. M., Yu Y., Bast R. C. Jr.* Imprinted tumor suppressor genes ARHI and PEG3 are the most frequently down-regulated in human ovarian cancers by loss of heterozygosity and promoter methylation // *Cancer.*—2008.—**112**, N 7.—P. 1489–1502.
 77. *Chen H., Ye F., Zhang J., Lu W., Cheng Q., Xie X.* Loss of OPCML expression and the correlation with CpG island methylation and LOH in ovarian serous carcinoma // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*—2007.—**28**, N 6.—P. 464–467.
 78. *Teodoridis J. M., Hall J., Marsh S., Kannall H. D., Smyth C., Curto J., Siddiqui N., Gabra H., McLeod H. L., Strathdee G., Brown R.* CpG island methylation of DNA damage response genes in advanced ovarian cancer // *Cancer Res.*—2005.—**65**, N 19.—P. 8961–8967.
 79. *Kwong J., Lee J. Y., Wong K. K., Zhou X., Wong D. T., Lo K. W., Welch W. R., Berkowitz R. S., Mok S. C.* Candidate tumor-suppressor gene DLEC1 is frequently downregulated by promoter hypermethylation and histone hypoacetylation in human epithelial ovarian cancer // *Neoplasia.*—2006.—**8**, N 4.—P. 268–278.
 80. *Agathangelou A., Honorio S., Macartney D. P., Martinez A., Dallol A., Rader J., Fullwood P., Chauhan A., Walker R., Shaw J. A., Hosoe S., Lerman M. I., Minna J. D., Maher E. R., Latif F.* Methylation associated inactivation of RASSF1A from region 3p21.3 in lung, breast and ovarian tumours // *Oncogene.*—2001.—**20**, N 12.—P. 1509–1518.
 81. *Maat W., Ly L. V., Jordanova E. S., de Wolff-Rouendaal D., Schalijs-Delfos N. E., Jager M. J.* Monosomy of chromosome 3 and an inflammatory phenotype occur together in uveal melanoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*—2008.—**49**, N 2.—P. 505–510.
 82. *Vidaurreta M., Maestro M. L., Sanz-Casla M. T., Maestro C., Rafael S., Vezanzones S., Moreno J., Blanco J., Silmi A., Arroyo M.* Inactivation of p16 by CpG hypermethylation in renal cell carcinoma // *Urol. Oncol.*—2008.—**26**, N 3.—P. 239–245.
 83. *Majid S., Dar A. A., Shahryari V., Hirata H., Ahmad A., Saini S., Tanaka Y., Dahiya A. V., Dahiya R.* Genistein reverses hypermethylation and induces active histone modifications in tumor suppressor gene B-Cell translocation gene 3 in prostate cancer // *Cancer.*—2010.—**116**, N1.—P. 66–76.
 84. *Majid S., Dar A. A., Ahmad A. E., Hirata H., Kawakami K., Shahryari V., Saini S., Tanaka Y., Dahiya A. V., Khatri G., Dahiya R.* BTG3 tumor suppressor gene promoter demethylation, histone modification and cell cycle arrest by genistein in renal cancer // *Carcinogenesis.*—2009.—**30**, N 4.—P. 662–670.
 85. *Lu T. Y., Kao C. F., Lin C. T., Huang D. Y., Chiu C. Y., Huang Y. S., Wu H. C.* DNA methylation and histone modification regulate silencing of OPG during tumor progression // *J. Cell Biochem.*—2009.—**108**, N 1.—P. 315–325.
 86. *Kaneuchi M., Sasaki M., Tanaka Y., Shiina H., Verma M., Ebina Y., Nomura E., Yamamoto R., Sakuragi N., Dahiya R.* Expression and methylation status of 14-3-3 sigma gene can characterize the different histological features of ovarian cancer // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*—2004.—**316**, N 4.—P. 1156–1162.
 87. *Terasawa K., Sagae S., Toyota M., Tsukada K., Ogi K., Satoh A., Mita H., Imai K., Tokino T., Kudo R.* Epigenetic inactivation of TMS1/ASC in ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.*—2004.—**10**, N 6.—P. 2000–2006.
 88. *Kaneuchi M., Sasaki M., Tanaka Y., Shiina H., Yamada H., Yamamoto R., Sakuragi N., Enokida H., Verma M., Dahiya R.* WT1 and WT1-AS genes are inactivated by promoter methylation in ovarian clear cell adenocarcinoma // *Cancer.*—2005.—**104**, N 9.—P. 1924–1930.
 89. *Makarla P. B., Saboorian M. H., Ashfaq R., Toyooka K. O., Toyooka S., Minna J. D., Gazdar A. F., Schorge J. O.* Promoter hypermethylation profile of ovarian epithelial neoplasms // *Clin. Cancer Res.*—2005.—**11**, N 15.—P. 5365–5369.
 90. *Richiardi L., Fiano V., Vizzini L., De Marco L., Delsedime L., Akre O., Tos A. G., Merletti F.* Promoter methylation in APC, RUNX3, and GSTP1 and mortality in prostate cancer patients // *J. Clin. Oncol.*—2009.—**27**, N 19.—P. 3161–3168.
 91. *Wilson A. S., Power B. E., Molloy P. L.* DNA hypomethylation and human diseases // *Biochim. Biophys. Acta.*—2007.—**1775**, N 1.—P. 138–162.
 92. *Ehrlich M.* DNA methylation and cancer-associated genetic instability // *Adv. Exp. Med. Biol.*—2005.—**570**.—P. 363–392.
 93. *Del Senno L., Maestri I., Piva R., Hanau S., Reggiani A., Romano A., Russo G.* Differential hypomethylation of the c-myc protooncogene in bladder cancers at different stages and grades // *J. Urol.*—1989.—**142**, N 1.—P. 146–149.
 94. *Izutsu N., Maesawa C., Shibazaki M., Oikawa H., Shoji T., Sugiyama T., Masuda T.* Epigenetic modification is involved in aberrant expression of class III beta-tubulin, TUBB3, in ovarian cancer cells // *Int. J. Oncol.*—2008.—**32**, N 6.—P. 1227–1235.
 95. *Rose S. L., Fitzgerald M. P., White N. O., Hitchler M. J., Futscher B. W., De Geest K., Domann F. E.* Epigenetic regulation of maspin expression in human ovarian carcinoma cells // *Gynecol. Oncol.*—2006.—**102**, N 2.—P. 319–324.
 96. *Czekierdowski A., Czekierdowska S., Wielgos M., Smolen A., Kaminski P., Kotarski J.* The role of CpG islands hypomethylation and abnormal expression of neuronal protein synuclein-gamma (SNCG) in ovarian cancer // *Neuro Endocrinol. Lett.*—2006.—**27**, N 3.—P. 381–386.
 97. *Litkouhi B., Kwong J., Lo C. M., Smedley J. G. 3rd., McClane B. A., Aponte M., Gao Z., Sarno J. L., Hinners J., Welch W. R., Berkowitz R. S., Mok S. C., Garner E. I.* Claudin-4 overexpression in epithelial ovarian cancer is associated with hypomethylation and is a potential target for modulation of tight junction barrier function using a C-terminal fragment of *Clostridium perfringens* enterotoxin // *Neoplasia.*—2007.—**9**, N 4.—P. 304–314.
 98. *Florl A. R., Lower R., Schmitz-Drager B. J., Schulz W. A.* DNA methylation and expression of LINE-1 and HERV-K provirus sequences in urothelial and renal cell carcinomas // *Br. J. Cancer.*—1999.—**80**, N 9.—P. 1312–1321.
 99. *Widschwendter M., Siegmund K. D., Muller H. M., Fiegl H., Marth C., Muller-Holzner E., Jones P. A., Laird P. W.* Association of breast cancer DNA methylation profiles with hormone receptor status and response to tamoxifen // *Cancer Res.*—2004.—**64**, N 11.—P. 3807–3813.
 100. *Poleshko A., Einarson M. B., Shalginskikh N., Zhang R., Adams P. D., Skalka A. M., Katz R. A.* Identification of a functional network of human epigenetic silencing factors // *J. Biol. Chem.*—2010.—**285**, N 1.—P. 422–433.

UDC 577.218; 616.006.6

Received 17.12.09