

Генетические и эпигенетические изменения генов 3-й хромосомы человека в клетках опухолей уrogenитальной сферы

В. В. Гордиюк

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

vasilij_gordiyuk@yahoo.com

На коротком плече 3-й хромосомы человека, особенно в компактных участках 3p14, 3p21 и 3p24, в клетках опухолей эпителиального происхождения наблюдается значительное количество нарушений генов и изменение их экспрессии. Эти aberrации влияют на протекание ключевых биологических процессов, определяющих особенности канцерогенеза. Такие гены или их продукты могут быть использованы для диагностики и прогноза течения онкологических заболеваний. В обзоре проанализированы генетические и эпигенетические изменения ряда генов 3-й хромосомы человека при раке органов уrogenитальной сферы, их роль в клеточных процессах и сигнальных путях, а также перспективы применения в качестве молекулярных онкомаркеров.

Ключевые слова: 3-я хромосома человека, гены – супрессоры опухолей, метилирование ДНК, микроРНК, рак уrogenитальной сферы, молекулярные онкомаркеры.

Процессу малигнизации способствуют генетические и эпигенетические изменения, затрагивающие в той или иной мере разные хромосомы. Но именно на коротком плече 3-й хромосомы человека в клетках опухолей эпителиального происхождения наблюдается значительное количество хромосомных aberrаций (например, потеря гетерозиготности), а также снижение экспрессии многих генов за счет гиперметилирования промоторов, модификаций гистонов, альтернативного сплайсинга транскриптов либо нарушений трансляции белка.

Делеции на плече 3p относят к наиболее часто встречающимся изменениям в большинстве опухолей эпителиального происхождения. Эти aberrации отмечены в 90–100 % случаев заболевания светлоклеточной карциномой почек (СКП) и раком шейки матки (РШМ) и в значительной мере пред-

ставлены при раке яичников (РЯ) и предстательной железы (РПЖ) [1, 2]. Существенную роль в малигнизации органов уrogenитальной сферы играют амплификации генов 3-й хромосомы [3]. Сателлитная ДНК и ретротранспозоны обуславливают наличие дупликаций на коротком плече 3-й хромосомы человека, способствующих канцерогенезу [4]. Моносомия и полисомия 3-й хромосомы также благоприятствуют возникновению злокачественных новообразований (ЗН) органов уrogenитального тракта, например РШМ [5].

Об эпигенетических и генетических нарушениях регуляции уровня экспрессии некоторых генов 3-й хромосомы человека в опухолевых клетках речь пойдет ниже – при анализе aberrаций отдельных ее участков.

«Топография» генов 3-й хромосомы и рак. Наибольшее количество генов 3-й хромосомы человека, подверженных изменениям в опухолях уро-

генитальной сферы, расположено на компактных участках 3p14, 3p21 и 3p24.

Так, показан значительный процент делеций в локусе 3p14.1-3p14.2 [6] и снижение экспрессии при СКП для гена *FHIT* (fragile histidine triad gene, 3p14.2) [7]. Гетеро- и гомозиготные делеции гена *FHIT* могут приводить к нарушениям процессов репликации ДНК в клетке [8]. Развитие карциномы почек (КП) также связано с транслокациями гена *MITF* (microphthalmia-associated transcription factor, 3p14.2-p14.1) [9]. Для РЯ характерна утрата гетерозиготности на участке 3p14 [10] и гиперметилирование *FHIT* [11]. Снижение экспрессии генов *FHIT* и *ADAMTS9* (ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 9, 3p14.1) увеличивает риск РПЖ [12, 13]. При этой онкопатологии также обнаружено падение экспрессии *FOXPI* (forkhead box P1, 3p14.1) [14] и специфическая делеция, приводящая к образованию химерного гена [15]. На ранних стадиях РШМ найдены делеции [16], гиперметилирование и отмечена потеря экспрессии в локусе 3p14.2 [17]. По результатам исследований с применением *NotI*-микрочипов выявлено метилирование/делеции генов *FOXPI* и *MITF* на этом участке при раке органов уrogenитальной сферы [18, 19].

Инактивация кластера примерно из 20 потенциальных генов – супрессоров опухолевого роста участка 3p21.3 влияет на ход ключевых биологических процессов, определяющих особенности канцерогенеза [20], поэтому их можно использовать в качестве биомаркеров для диагностики и прогноза протекания онкологических заболеваний [21].

При РПЖ выявлено метилирование промоторов генов *RASSF1A* (Ras association domain family member 1, 3p21.3) [22] и *LTF* (lactotransferrin, 3p21.3) [23]. При КП также обнаружены метилирование *RASSF1A* [24] и, кроме того, *TU3A* (3p21.1) [25], а также высокий процент делеций на участке 3p21.3, в частности, для гена *NPRL2* (nitrogen permease regulator-like 2) [26]. При данной онкопатологии имеет место потеря гетерозиготности и гиперметилирование гена *MLH1* (mutL homolog 1, colon cancer, nonpolyposis type 2, 3p21.3) [27, 28]. При РШМ отмечена роль aberrаций теломерного 3p21.3Т и центромерного 3p21.3С участков, напри-

мер, делеций гена *DLEC1* (deleted in lung and esophageal cancer 1, 3p21.3) [29]. Это заболевание связано с гиперметилированием генов *BLU* (3p21.3), *RASSF1A* [30] и делециями *NPRL2* [26]. Развитию РЯ сопутствует гиперметилирование островков CpG генов *MLH1* [31] и *DLEC1*, причем для *DLEC1* выявлено и гипометилирование гистонов [32]. При серозном РЯ показано снижение экспрессии для генов *RIS1* (Ras induced senescence 1, 3p21.3) и *HEG1* (3p21.2) [33] и гиперметилирование промотора гена *RASSF1A* [34]. При этой патологии также наблюдается существенное падение экспрессии *HYAL1* (hyaluronoglucosaminidase 1, 3p21.3) и, соответственно, аномальное накопление во внеклеточном матриксе гиалуронана, опухолевого полисахарида [35].

По данным *NotI*-микрочипов, на участке 3p21.3 для генов *ITGA9* (integrin, alpha 9), *RBSP3* (RB protein serine phosphatase from chromosome 3) и *GNAI2* (guanine nucleotide binding protein, alpha inhibiting activity polypeptide 2) обнаружены генетические/эпигенетические изменения при раке уrogenитальной сферы [18, 19].

В опухолях уrogenитального тракта найдены значительные нарушения и на участке 3p24 3-й хромосомы. Так, утрата гетерозиготности наблюдалась в локусе 3p24.2 при КП [36], делеции – при РШМ [37] и РЯ [10], точечные мутации и утрата гетерозиготности *THRB* (thyroid hormone receptor, beta, 3p24.2) – при РПЖ [38]. При данной патологии отмечено также увеличение экспрессии одной из форм антиапоптотического гена *IL-17RL* (interleukin-17 receptor-like protein, 3p25.3-3p24) за счет альтернативного сплайсинга [39]. При РПЖ делеции в локусах 3p24 и 3p22 обнаруживаются более чем у половины пациентов [40]. По результатам *NotI*-микрочипов, метилирование/делеции при раке органов уrogenитального тракта на участке 3p24 обнаружены для генов *RPL15* (ribosomal protein L15), *RARBeta* (retinoic acid receptor, beta), *LRRC3B* (leucine rich repeat containing 3B), *SH3BP5* (SH3-domain binding protein 5) и *THRB* [18, 19].

Для 3Н уrogenитальной сферы известны aberrации на участке 3p25-3p26. Например, при РШМ выявлена потеря гетерозиготности в локусах 3p26.1-3p25.2 [41]. Делеции 3p25-3p26 найдены

при РЯ [10] и КП [42]. Некоторыми авторами показана связь нарушений в локусе 3p25-3p26 с риском возникновения РПЖ [43]. По данным *NotI*-микрочипов, при раке уrogenитальной сферы изменения на участке 3p25-26 обнаружены для генов *BHLHB2* (basic helix-loop-helix domain containing, class B, 2), *WNT7A* (wingless-type MMTV integration site family, member 7A), *VHL* (von Hippel-Lindau tumor suppressor) и *MINT24* [18, 19].

Кроме того, на участке 3p25 локализован ген гистоновой деацетилазы HDAC11 с островком CpG в промоторном участке [44]. Этот фермент регулирует экспрессию интерлейкина-10 и тем самым – процессы воспаления и иммунного ответа [45]. Инактивация HDAC11 при раке может указывать на ее опухолесупрессорные свойства.

Генетические aberrации на длинном q-плече 3-й хромосомы человека в значительной степени представлены при РШМ и наиболее характерны для участка 3q21 [46]. С риском возникновения РШМ связано и повышение экспрессии гена *EVI1* (ecotropic viral integration site 1, 3q26), нарушающее нормальную дупликацию центросом. Продукт этого гена взаимодействует с гистоновыми метилтрансферазами, способствуя иммортализации опухолевых клеток [47]. В 100 % исследованных образцов инвазивного РШМ присутствуют амплификации *TERC* (telomerase RNA component, 3q26), также важного для иммортализации [48].

Внутри участка 3q21 выявлена компактная область, содержащая потенциальные опухолесупрессорные гены и онкогены, ассоциированные с РЯ и КП [20]. При РЯ амплифицируется ген *PIK3CA* (phosphoinositide-3 kinase, catalytic alpha polypeptide, 3q26) [49]. Для РПЖ характерны амплификации генов *IL12A* (interleukin 12A, 3q25-3q26), *SOX2* (SRY (sex determining region Y)-box 2, 3q26-q27), *MDS1* (myelodysplasia syndrome 1, 3q25-3q27) [50] и *TLOC1* (translocation protein 1, 3q26.2) [51].

По результатам *NotI*-микрочипов, нарушения при раке органов уrogenитального тракта на q-плече 3-й хромосомы человека обнаружены для генов *GATA2* (GATA binding protein 2), *RAP2B* (member of RAS oncogene family), *FGF12* (fibroblast growth factor 12), *TRH* (thyrotropin-releasing hormone) и *SOX2* [18, 19].

Таким образом, для одних генов 3-й хромосомы человека связь с образованием опухолей уrogenитальной сферы показана впервые, для других – подтверждена исследованиями с применением *NotI*-микрочипов. Подобные данные получены, в частности, для гена *GNAI2*, снижение экспрессии которого ранее выявлено при РЯ [52], для *RARB*, гиперметилированного и способного терять гетерозиготность при РШМ [53, 54], для *RBSP3*, который при указанной патологии подвержен делециям и понижает экспрессию [55]. Для гена *VHL* сведения об инактивации за счет гиперметилирования промотора либо мутаций при СКП [56] также совпадают с данными *NotI*-микрочипов.

Особого упоминания заслуживают микроРНК, гены которых локализованы на 3-й хромосоме. Следует отметить, что дисбаланс экспрессии микроРНК при раке, в том числе и органов уrogenитальной сферы, может быть обусловлен как генетическими, так и эпигенетическими механизмами [57]. С понижением уровня miR26a (3p22.2), регулятора иммунного ответа и апоптоза, связана прогрессия рака простаты [58]. При РПЖ также изменяется экспрессия miR135a (3p21.1) [59]. При СКП отмечено резкое падение экспрессии miR135a и miR-28 (3q28) [60]. С РЯ ассоциированы изменения в гене miR-191 (3p21.31) [61]. Нарушение экспрессии miR-191, miR-28, miR-425 (3p21.31) и let-7g (3p21.1) характерны для РШМ [62]. Подобно белок-кодирующим генам – супрессорам опухолевого роста – генам микроРНК присуща тенденция к кластеризации в определенных участках хромосом [63].

Наибольшее количество генов микроРНК 3-й хромосомы человека, для которых выявлены изменения экспрессии в урологических опухолях, сконцентрировано на участке 3p21. Этот участок подвержен делециям, в частности при СКП [60].

Функции и участие в сигналинге продуктов генов 3-й хромосомы. Особенности изменений ряда генов 3-й хромосомы человека и кодируемых ими белков при ЗН уrogenитальной сферы представлены в таблице. По данным литературы, генетические/эпигенетические aberrации либо нарушения экспрессии некоторых генов обнаружены только в злокачественных опухолях уrogenиталь-

Способы инактивации генов 3-й хромосомы человека при злокачественных новообразованиях и функции кодируемых ими белков

Ген	Регуляция/изменение экспрессии	Локализация опухоли	Функции белка, клеточные процессы	Литературный источник
<i>MINT24</i>	Метилирование/делеции	Почки, яичники, шейка матки, толстый кишечник	Неизвестна	[18], [19]
<i>BHLHB2</i>	Метилирование/делеции	Шейка матки, яичники, поджелудочная железа	Фактор транскрипции, дифференцировка клеток, апоптоз	[18], [19]
<i>ITGA9</i>	Метилирование/делеции	Шейка матки, яичники, легкие	Гликопротеин, адгезия	[18], [19]
<i>NKIRAS1</i>	Метилирование, делеции	Шейка матки, кожа, желудок	Апоптоз	[18]
<i>RARBeta</i>	Метилирование/делеции	Почки, шейка матки, яичники, пищевод, печень, лейкемия	Дифференцировка клеток, апоптоз	[18], [19]
<i>RBSP3</i>	Метилирование/делеции	Почки, шейка матки, яичники, легкие	Фосфатаза, регуляция клеточного цикла	[18], [19]
<i>VHL</i>	Метилирование/делеции, мутации	Почки, шейка матки, яичники, молочная железа, поджелудочная железа, лейкемия	Убиквитинирование, апоптоз, ангиогенез	[18], [19]
<i>WNT7A</i>	Метилирование/делеции	Шейка матки, легкие, поджелудочная железа, нейробластома	Сигнальный белок, эмбриогенез, адгезия, дифференцировка клеток	[18]
<i>FOXP1</i>	Метилирование/делеции	Почки, яичники, шейка матки, простата, прямая кишка, лимфома	Фактор транскрипции, онтогенез	[14], [15], [18]
<i>LRRC3B</i>	Метилирование/делеции	Почки, яичники, шейка матки, желудок и толстый кишечник, лейкемия	Репарация ДНК, пролиферация клеток	[18], [19]
<i>GATA2</i>	Метилирование/делеции	Яичники, предстательная железа, лейкемия	Фактор транскрипции, гематопоэз	[19]
<i>FGF12</i>	Изменение экспрессии, метилирование/делеции	Носоглотка/щитовидная железа, яичники	Фактор роста фибробластов, ангиогенез	[19]
<i>RAP2B</i>	Повышение экспрессии, метилирование/делеции	Легкие/яичники	Малая ГТФаза	[19]
<i>MITF</i>	Транслокации, метилирование/делеции	Меланома, почки, яичники	Фактор транскрипции, дифференцировка клеток	[9], [19]
<i>TRH</i>	Повышение экспрессии, метилирование/делеции	Меланома/яичники	Аутокринный фактор роста	[19]
<i>SOX2</i>	Метилирование/делеции	Яичники, предстательная железа, легкие, желудок, глиа	Фактор транскрипции, клеточный цикл, апоптоз	[19]
<i>THRB</i>	Метилирование/делеции, мутации	Нейробластома, щитовидная железа, печень, почки, яичники	Рецептор тиреоидного гормона	[19], [38]
<i>GNAI2</i>	Метилирование/делеции, снижение экспрессии	Почки, яичники	Рецепторный белок G	[19]
<i>SH3BP5</i>	Метилирование/делеции, снижение экспрессии	Шейка матки, молочная железа	Сигнальный белок, рост и дифференцировка	[18]
<i>MLH1</i>	Метилирование гена и диметилирование гистона H3	Желудочно кишечный тракт, простата, яичники	Апоптоз	[27], [28]

Окончание таблицы

Ген	Регуляция/изменение экспрессии	Локализация опухоли	Функции белка, клеточные процессы	Литературный источник
<i>NPRL2</i>	Делеции	Почки, шейка матки, легкие	Пролиферация	[26]
<i>ADAMTS9</i>	Метилирование, снижение экспрессии	Носоглотка, предстательная железа	Адгезия	[13]
<i>HIAL1</i>	Снижение экспрессии	Яичники	Фермент	[35]
<i>TERC</i>	Амплификация	Шейка матки	Иммортализация	[48]
<i>EVII</i>	Амплификация; повышение экспрессии	Предстательная железа; шейка матки, лейкемия	Ремоделирование хроматина	[47]
<i>TLOC1</i>	Амплификация; повышение экспрессии	Предстательная железа	Убиквитинирование	[51]
<i>IL12A</i>	Амплификация	Шейка матки; предстательная железа	Цитокин	[50]
<i>PI3KCA</i>	Амплификация	Яичники	Киназа, пролиферация	[49]

ной сферы. Кроме того, изменения многих генов ассоциированы с различными опухолями эпителиального происхождения, а также 3Н других нозологических типов. Эти гены относятся к известным/потенциальным супрессорам опухолей либо являются онкогенами. Кодированные ими белки участвуют в регуляции клеточного цикла, дифференцировки клеток и апоптоза. Они представлены транскрипционными факторами, факторами роста/ цитокинами, рецепторными белками, ферментами.

Некоторые гены 3-й хромосомы человека при разных типах 3Н демонстрируют противоположные свойства. Например, для транскрипционного фактора *FOXP1* в опухолях эпителиального происхождения, как отмечено выше, характерно снижение экспрессии. Напротив, при лимфоме за счет транслокаций *FOXP1* действует как онкоген [64].

Чрезвычайно важной для понимания канцерогенеза в целом и развития отдельных видов рака является идентификация сигнальных путей, их ключевых элементов и соответствующих aberrаций при образовании опухолей. Среди продуктов генов 3-й хромосомы, для которых известна связь с раком урогенитальной сферы, многие являются компонентами сигнальных каскадов либо влияют на их функционирование.

Классический пример в этом отношении представляет киназа PIK3CA. Через сигнальный путь PIK3/Akt эстроген регулирует экспрессию HIF1 α -

pha, ключевого фактора инвазии и метастазирования, как показано, в частности, для РЯ [65]. Известно о роли *VHL* в подавлении экспрессии HIF1 α [66]. Согласно последним данным, к регуляции ответа на гипоксию причастны и опухолесупрессорные микроРНК, кодируемые генами 3-й хромосомы, например miR135a, как известно для СКП [60].

Продукты генов *VHL* и *NKIRAS1* по-разному регулируют активность сигнального каскада с участием NF-каппа В, который при активации белком Ras реализует антиапоптотические свойства в трансформированных клетках [67]. При СКП выявлена параллельная инактивация *VHL* и *RASSF1A*, что может свидетельствовать о синергизме действия этих опухолесупрессорных генов [68]. Известно, что *RASSF1A* участвует и в регуляции сигнальных путей совместно с Erk [69].

Сигнальный путь WNT7A/катенин бета важен для клеточной адгезии [70]. Кроме того, WNT7A через активацию JNK-пути индуцирует экспрессию кадгеринов и дифференцировку клеток. В свою очередь, мишенью для JNK и SAPK3 служит продукт гена *SH3BP5*, белок sab, регулирующий уровень экспрессии ВТК (Bcr tyrosine kinase) и, очевидно выполняющий в митохондриях роль переключателя между JNK- и ВТК-сигнальными путями [71].

Белок RBSP3 способствует функционированию сигнального пути ретинобластомы за счет дефос-

форилирования RB1 [72]. К регуляции этого пути причастен и белок SOX2, возможно, индуцирующий апоптоз через каспазу 3 и GRASP65, структурно важный компонент аппарата Гольджи [73].

Онкоген *BRAF* регулирует транскрипцию *MITF* через ERK и ускоряет деградацию *MITF* убиквитин-протеосомным путем [74]. Продукт гена *LTF* участвует в регуляции MAPK и способствует остановке клеточного цикла [75].

Белок FHIT служит мишенью для протеинкиназы Src, модулирующей сигнальный путь Akt-survivin [76]. С другой стороны, продукт гена *NPRL2* является негативным регулятором сигнального пути Src/PDK1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1), важного для пролиферации [77]. В сигнальных путях гормонозависимых опухолей участвует белок FOXP1, кроме прочего, являющийся мишенью для андрогена и его рецептора при РПЖ [78].

Цитокин IL-12 вызывает индукцию интерферона гамма, причастен к дифференцировке Th1 и Th2, активирует фактор транскрипции STAT4 [79]. МикроРНК let-7g вовлечена в сигнальный каскад, влияющий на способность опухолей к метастазированию [80]. Онкоген *тус* при раке способен подавлять экспрессию miR26a и тем самым контролировать уровень интерферона бета [81].

Следует отметить, что при развитии опухоли одного и того же органа в зависимости от гистологических особенностей меняются и вовлеченные сигнальные пути, как это показано для разных субтипов РЯ [82].

Более детальный анализ участия продуктов рассматриваемых в обзоре генов в сигнальных сетях клетки с учетом уже известных сложных взаимосвязей, варьирующих при различных видах рака, далеко выходит за рамки представленной работы. Тем не менее, очевидно, что 3-я хромосома человека является важным объектом для изучения процессов канцерогенеза, а также для выявления генов – супрессоров опухолей и потенциальных онкомаркеров, в том числе и при ЗН урогенитальной сферы.

Третья хромосома и молекулярные онкомаркеры. В настоящее время активно идут поиски молекулярных онкомаркеров, включая и эпигенетические, которые могут быть использованы для предсказания поведения опухоли, например, веро-

ятности возникновения метастазов и резистентности к лекарственным препаратам, а также для своевременной ее диагностики.

Для ЗН органов урогенитальной сферы активно исследуются возможности ранней диагностики и прогноза протекания заболевания. Зачастую именно эпигенетическая регуляция ряда генов приводит к уменьшению чувствительности к лекарствам при раке, как это известно, в частности, для РЯ [83].

При начальных стадиях РШМ в роли потенциальных онкомаркеров может выступать моносомия и полисомия 3-й хромосомы [5]. Для данной патологии выявлено гиперметилирование и потеря гетерозиготности генов – супрессоров опухолей 3-й хромосомы – *VHL*, *FHIT*, *RARB*, *RASSF1A*, причем снижение экспрессии *RASSF1A* вследствие указанных аберраций расценивали как прогностический фактор [54].

Кроме того, степень метилирования промотора *RASSF1A* коррелирует с прогрессией СКП [24]. От уровня экспрессии *TERC* зависит агрессивность КП [84] и РПЖ. При раке простаты увеличение экспрессии *TERC* соответствует возрастанию степени дифференцировки по Глиссону и уровня PSA (Prostate Specific Antigen) в сыворотке крови пациентов [85]. При РПЖ также предложено использовать в диагностических и прогностических целях профиль экспрессии микроРНК, в частности, для оценки вероятности рецидива после простатэктомии [86].

Метилирование промотора гена *MLH1* резко увеличивает риск прогрессии РЯ [87]. При данной онкопатологии выявлено и гиперметилирование GC-богатых кластеров рибосомных генов [88]. С амплификацией гена *EVI1* связан плохой прогноз выживаемости при РЯ [89].

Несмотря на то, что метилирование CpG-островков характерно для канцерогенеза в целом, картина метилирования является специфической для каждого типа опухолей [90]. Кроме того, она может изменяться в пределах одной локализации в зависимости от клинической стадии заболевания (так, степень метилирования промотора *RASSF1A* возрастает при прогрессии СКП) [68] и гистологического субтипа опухоли (например, изменения статуса метилирования генов при серозном, муцинозном

и светлоклеточном РЯ различны) [91]. Профиль экспрессии генов также изменяется при прогрессии опухоли. Наборы (сигнатуры) генов с aberrантной экспрессией при раке уникальны для каждого гистологического субтипа в рамках одного типа опухолей. Напротив, подобные сигнатуры схожи для разных ЗН с близкой гистологической структурой, что характерно для СКП и светлоклеточного РЯ [92]. Эту особенность следует учитывать при анализе наборов соответствующих маркеров.

Поскольку профили экспрессии микроРНК также оказались специфичными для разных гистологических субтипов в пределах одной локализации, было предложено использовать панели микроРНК, в частности, для молекулярной классификации опухолей почек [93].

В условиях клиники чрезвычайно важна возможность выявления молекулярных онкомаркеров в биологических жидкостях организма, что принципиально упрощает процесс диагностики. Последнее в полной мере относится и к ЗН урогенитального тракта.

Ген *ACPP* (prostatic acid phosphatase, 3q21-3q23) кодирует белок, содержание которого в крови пациентов при РПЖ значительно возрастает по сравнению с гиперплазией [94]. Также показано, что уровень микроРНК в сыворотке крови при РПЖ может служить маркером ответа на химиотерапию [95]. Для ранней диагностики РШМ предложено выявлять aberrантное метилирование промоторов генов в образцах, взятых у пациентов при тесте Папаниколау [96].

При РЯ в крови обнаружены изменения в метилировании гена *RASSF1A* на I стадии со специфичностью 100 % и чувствительностью 82 % [33]. Для скрининга РЯ использован и профиль микроРНК, определяемый в крови пациентов [97].

Отмечено, что гиперметилирование *RASSF1A*-гена при КП, РПЖ и РШМ может быть важным показателем для ранней детекции опухолей в сыворотке крови или моче [22]. Перспективным для ранней диагностики рака представляется анализ профиля метилирования ДНК, связанной с поверхностью клеток крови, например, фрагментов *RARbeta2* [98].

Исследования генетических и эпигенетических (cancer specific epigenetic fingerprint) особенностей в каждом отдельном случае ЗН при помощи современных технологий открывает новые перспективы для клинической диагностики ранних стадий онкозаболеваний, оценки прогноза их развития и терапии рака. Осуществление масштабных международных проектов, в том числе Human Epigenomic Project [99], несомненно, будет способствовать внедрению достижений молекулярной биологии в медицинскую практику.

V. V. Gordiyuk

Genetic and epigenetic changes of genes on chromosome 3 in human urogenital tumors

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

Summary

Numerous disorders of genes and alterations of their expression are observed on a short arm of human chromosome 3, particularly in 3p14, 3p21, 3p24 compact regions in epithelial tumors. These aberrations affect the key biological processes specific for carcinogenesis. Such genes or their products could be used for diagnostics and prognosis of cancer. Genetical and epigenetical changes of a number of genes on chromosome 3 in human urogenital cancer, their role in cellular processes and signal pathways and perspectives as molecular markers of cancer diseases are analyzed in the review.

Keywords: human chromosome 3, tumor suppressor genes, DNA methylation, microRNA, urogenital cancer, molecular oncomarker.

V. B. Gordiyuk

Генетичні та епігенетичні зміни генів 3-ї хромосоми людини у клітинах пухлин урогенітальної сфери

Резюме

На короткому плечі 3-ї хромосоми людини, особливо на компактних ділянках 3p14, 3p21 і 3p24, у клітинах пухлин епітеліального походження спостерігається значна кількість порушень генів та змін їхньої експресії. Подібні аберації впливають на проходження ключових біологічних процесів, які визначають особливості канцерогенезу. Такі гени або їхні продукти можна використовувати для діагностики і прогнозування перебігу онкологічних захворювань. В огляді проаналізовано генетичні та епігенетичні зміни низки генів 3-ї хромосоми людини при раку органів урогенітальної сфери, їхня роль у клітинних процесах і сигнальних шляхах, а також перспективи застосування як молекулярних онкомаркерів.

Ключові слова: 3-я хромосома людини, гени – супресори пухлин, метилювання ДНК, мікроРНК, рак урогенітальної сфери, молекулярні онкомаркери.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lubinski J., Hadaczek P., Podolski J., Toloczko A., Sikorski A., McCue P., Druck T., Huebner K. Common regions of deletion in chromosome regions 3p12 and 3p14.2 in primary clear cell renal carcinomas // *Cancer Res.*—1994.—**54**, N 14.—P. 3710–3713.
2. Gordiyuk V. V. Genetic and epigenetic changes in malignant cells of tumors of urogenital organs // *Biopolym. Cell.*—2010.—**26**, N 6.—P. 450–460.
3. van Gils W., Kilic E., Bruggenwirth H. T., Vaarwater J., Verbiest M. M., Beverloo B., van Til-Berg M. E., Paridaens D., Luyten G. P., de Klein A. Regional deletion and amplification on chromosome 6 in a uveal melanoma case without abnormalities on chromosomes 1p, 3 and 8 // *Melanoma Res.*—2008.—**18**, N 1.—P. 10–15.
4. Darai-Ramqvist E., Sandlund A., Muller S., Klein G., Imreh S., Kost-Alimova M. Segmental duplications and evolutionary plasticity at tumor chromosome break-prone regions // *Genome Res.*—2008.—**18**, N 3.—P. 370–379.
5. Wang X., Zheng B., Zhang R. R., Li S., Chen X., Mulvihill J. J., Lu X., Pang H., Liu H. Automated analysis of fluorescent *in situ* hybridization (FISH) labeled genetic biomarkers in assisting cervical cancer diagnosis // *Technol. Cancer Res. Treat.*—2010.—**9**, N 3.—P. 231–242.
6. Yoshimoto T., Matsuura K., Karnan S., Tagawa H., Nakada C., Tanigawa M., Tsukamoto Y., Uchida T., Kashima K., Aki-zuki S., Takeuchi I., Sato F., Mimata H., Seto M., Moriyama M. High-resolution analysis of DNA copy number alterations and gene expression in renal clear cell carcinoma // *J. Pathol.*—2007.—**213**, N 4.—P. 392–401.
7. Hadaczek P., Podolski J., Toloczko A., Kurzawski G., Sikorski A., Rabbitts P., Huebner K., Lubinski J. Losses at 3p common deletion sites in subtypes of kidney tumours: histopathological correlations // *Virchows Arch.*—1996.—**429**, N 1.—P. 37–42.
8. Durkin S. G., Ragland R. L., Arlt M. F., Mülle J. G., Warren S. T., Glover T. W. Replication stress induces tumor-like micro-deletions in FHIT/FRA3B // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.*—2008.—**105**, N 1.—P. 246–251.
9. Hintzy M. C., Camparo P., Vasiliu V., Peyromaure M., Vieil-lefond A. Renal carcinoma associated with MiTF/TFE translocation: report of six cases in young adults // *Prog. Urol.*—2008.—**18**, N 5.—P. 275–280.
10. Cody N. A., Ouellet V., Manderson E. N., Quinn M. C., Filali-Mouhim A., Tellis P., Zietarska M., Provencher D. M., Mes-Masson A. M., Chevrette M., Tonin P. N. Transfer of chromosome 3 fragments suppresses tumorigenicity of an ovarian cancer cell line monoallelic for chromosome 3p // *Oncogene.*—2007.—**26**, N 4.—P. 618–632.
11. Hong F. Z., Wang B., Li H. M., Liew C. T. Hypermethylation of fragile histidine triad gene and 3p14 allelic deletion in ovarian carcinomas // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.*—2005.—**34**, N 5.—P. 257–261.
12. Fouts R. L., Sandusky G. E., Zhang S., Eckert G. J., Koch M. O., Ulbright T. M., Eble J. N., Cheng L. Down-regulation of fragile histidine triad expression in prostate carcinoma // *Cancer.*—2003.—**97**, N 6.—P. 1447–1452.
13. Cross N. A., Chandrasekharan S., Jokonya N., Fowles A., Hamdy F. C., Buttle D. J., Eaton C. L. The expression and regulation of ADAMTS-1, -4, -5, -9, and -15, and TIMP-3 by TGFbeta1 in prostate cells: relevance to the accumulation of versican // *Prostate.*—2005.—**63**, N 3.—P. 269–275.
14. Banham A. H., Beasley N., Campo E., Fernandez P. L., Fidler C., Gatter K., Jones M., Mason D. Y., Prime J. E., Trougouboff P., Wood K., Cordell J. L. The FOXP1 winged helix transcription factor is a novel candidate tumor suppressor gene on chromosome 3p // *Cancer Res.*—2001.—**61**, N 24.—P. 8820–8829.
15. Taylor B. S., Schultz N., Hieronymus H., Gopalan A., Xiao Y., Carver B. S., Arora V. K., Kaushik P., Cerami E., Reva B., Antipin Y., Mitsiades N., Landers T., Dolgalev I., Major J. E., Wilson M., Socci N. D., Lash A. E., Heguy A., Eastham J. A., Scher H. I., Reuter V. E., Scardino P. T., Sander C., Sawyers C. L., Gerald W. L. Integrative genomic profiling of human prostate cancer // *Cancer Cell.*—2010.—**18**, N 1.—P. 11–22.
16. Kanjanavirojkul N., Limpaboon T., Patarapadungkit N., Yuenyao P., Pairojkul C. Chromosome 3p alterations in northeastern Thai women with cervical carcinoma // *Asian. Pac. J. Cancer Prev.*—2005.—**6**, N 4.—P. 501–504.
17. Ki K. D., Lee S. K., Tong S. Y., Lee J. M., Song D. H., Chi S. G. Role of 5'-CpG island hypermethylation of the FHIT gene in cervical carcinoma // *J. Gynecol. Oncol.*—2008.—**19**, N 2.—P. 117–122.
18. Kashuba V. I., Skripkina I. Ia., Saraev D. V., Gordiuk V. V., Vinnitskaia A. B., Tsyba L. A., Pogrebnoi P. V., Blinov V. M., Zabarovskii E. R., Ryndich A. V. Identification of changes in gene loci potentially associated with cervical cancer using *NotI* microarrays // *Ukr. Biokhim. Zhur.*—2006.—**78**, N 2.—P. 113–120.
19. Gordiyuk V. V., Gerashchenko G. V., Skrypkina I. Ya., Simonchuk O. V., Pavlova T. V., Ugrin D. D., Manzhura E. P., Vakulenko G. O., Zabarovsky E. R., Rynditch A. V., Kashuba V. I. Identification of chromosome 3 epigenetic and genetic abnormalities and gene expression changes in ovarian cancer // *Biopolym. Cell.*—2008.—**24**, N 4.—P. 223–332.
20. Loginov V. I., Bazov I. V., Khodyrev D. S., Pronina I. V., Kazubskia T. P., Ermilova V. D., Gar'kavtseva R. F., Zbarovskii E. R., Braga E. A. Human chromosome 3P regions of putative tumor-suppressor genes in renal, breast, and ovarian carcinomas // *Genetika.*—2008.—**44**, N 2.—P. 250–256.
21. Angeloni D. Molecular analysis of deletions in human chromosome 3p21 and the role of resident cancer genes in disease // *Brief. Funct. Genomic Proteomic.*—2007.—**6**, N 1.—P. 19–39.
22. Pfeifer G. P., Dammann R. Methylation of the tumor suppressor gene *RASSF1A* in human tumors // *Biochemistry (Mosc).*—2005.—**70**, N 5.—P. 576–583.
23. Shaheduzzaman S., Vishwanath A., Furusato B., Cullen J., Chen Y., Bacez L., Nau M., Ravindranath L., Kim K. H., Mohammed A., Chen Y., Ehrlich M., Srikantan V., Sesterhenn I. A., McLeod D., Vahey M., Petrovics G., Dobi A., Srivastava S. Silencing of Lactotransferrin expression by methylation in prostate cancer progression // *Cancer. Biol. Ther.*—2007.—**6**, N 7.—P. 1088–1095.
24. Loginov V. I., Khodyrev D. S., Pronina I. V., Kazubskia T. P., Ermilova V. D., Gar'kavtseva R. F., Braga E. A. Methylation of promoter region of *RASSF1A* gene and frequencies of allelic imbalances in chromosome 3 critical regions are correlated with progression of clear cell renal cell carcinoma // *Mol. Biol. (Mosk).*—2009.—**43**, N 3.—P. 429–438.
25. Awakura Y., Nakamura E., Ito N., Kamoto T., Ogawa O. Methylation-associated silencing of *TU3A* in human cancers // *Int. J. Oncol.*—2008.—**33**, N 4.—P. 893–899.
26. Li J., Wang F., Haraldson K., Protopopov A., Duh F. M., Geil L., Kuzmin I., Minna J. D., Stanbridge E., Braga E., Kashuba V. I., Klein G., Lerman M. I., Zabarovsky E. R. Functional

- characterization of the candidate tumor suppressor gene *NPRL2/G21* located in 3p21.3C // *Cancer Res.*—2004.—**64**, N 18.—P. 6438–6443.
27. Rubio-Del-Campo A., Salinas-Sanchez A. S., Sanchez-Sanchez F., Gimenez-Bachs J. M., Donate-Moreno M. J., Pastor-Navarro H., Carrion-Lopez P., Escribano J. Implications of mismatch repair genes *hMLH1* and *hMSH2* in patients with sporadic renal cell carcinoma // *BJU Int.*—2008.—**102**, N 4.—P. 504–509.
 28. Arai E., Ushijima S., Tsuda H., Fujimoto H., Hosoda F., Shibata T., Kondo T., Imoto I., Inazawa J., Hirohashi S., Kanai Y. Genetic clustering of clear cell renal cell carcinoma based on array-comparative genomic hybridization: its association with DNA methylation alteration and patient outcome // *Clin. Cancer Res.*—2008.—**14**, N 17.—P. 5531–5539.
 29. Senchenko V., Liu J., Braga E., Mazurenko N., Loginov W., Seryogin Y., Bazov I., Protopopov A., Kisseljov F. L., Kashuba V., Lerman M. I., Klein G., Zabarovsky E. R. Deletion mapping using quantitative real-time PCR identifies two distinct 3p21.3 regions affected in most cervical carcinomas // *Oncogene.*—2003.—**22**, N 19.—P. 2984–2992.
 30. Lai H. C., Lin Y. W., Chang C. C., Wang H. C., Chu T. W., Yu M. H., Chu T. Y. Hypermethylation of two consecutive tumor suppressor genes, *BLU* and *RASSF1A*, located at 3p21.3 in cervical neoplasias // *Gynecol. Oncol.*—2007.—**104**, N 3.—P. 629–635.
 31. Zhang H., Zhang S., Cui J., Zhang A., Shen L., Yu. H. Expression and promoter methylation status of mismatch repair gene *hMLH1* and *hMSH2* in epithelial ovarian cancer // *Aust. NZJ Obstet. Gynaecol.*—2008.—**48**, N 5.—P. 505–509.
 32. 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.
 33. Birch A. H., Quinn M. C., Filali-Mouhim A., Provencher D. M., Mes-Masson A. M., Tonin P. N. Transcriptome analysis of serous ovarian cancers identifies differentially expressed chromosome 3 genes // *Mol. Carcinog.*—2008.—**47**, N 1.—P. 56–65.
 34. de Caceres I., Battagli C., Esteller M., Herman J. G., Dulaimi E., Edelson M. I., Bergman C., Ehya H., Eisenberg B. L., Cairns P. Tumor cell-specific *BRCA1* and *RASSF1A* hypermethylation in serum, plasma, and peritoneal fluid from ovarian cancer patients // *Cancer Res.*—2004.—**64**, N 18.—P. 6476–6481.
 35. Nykopp T. K., Rilla K., Sironen R., Tammi M. I., Tammi R. H., Hamalainen K., Heikkinen A. M., Komulainen M., Kosma V. M., Anttila M. Expression of hyaluronan synthases (*HAS1-3*) and hyaluronidases (*HYAL1-2*) in serous ovarian carcinomas: inverse correlation between *HYAL1* and hyaluronan content // *BMC Cancer.*—2009.—**12**, N 9.—P. 143.
 36. Salama M. E., Worsham M. J., DePeralta-Venturina M. Malignant papillary renal tumors with extensive clear cell change: a molecular analysis by microsatellite analysis and fluorescence *in situ* hybridization // *Arch. Pathol. Lab. Med.*—2003.—**127**, N 9.—P. 1176–1181.
 37. Guo Z., Wu F., Asplund A., Hu X., Mazurenko N., Kisseljov F., Ponten J., Wilander E. Analysis of intratumoral heterogeneity of chromosome 3p deletions and genetic evidence of polyclonal origin of cervical squamous carcinoma // *Mod. Pathol.*—2001.—**14**, N 2.—P. 54–61.
 38. Muller I., Urban K., Pantel K., Schwarzenbach H. Comparison of genetic alterations detected in circulating microsatellite DNA in blood plasma samples of patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*—2006.—**1075**.—P. 222–229.
 39. Haudenschild D. R., Curtiss S. B., Moseley T. A., Reddi A. H. Generation of interleukin-17 receptor-like protein (IL-17RL) in prostate by alternative splicing of RNA // *Prostate.*—2006.—**66**, N 12.—P. 1268–1274.
 40. Balachandar V., Kumar B. L., Sasikala K., Manikantan P., Sangeetha R., Devi S. M. Identification of a high frequency of chromosomal rearrangements in the centromeric regions of prostate cancer patients // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.*—2007.—**8**, N 9.—P. 638–646.
 41. Dasgupta S., Chakraborty S. B., Roy A., Roychowdhury S., Panda C. K. Differential deletions of chromosome 3p are associated with the development of uterine cervical carcinoma in Indian patients // *Mol. Pathol.*—2003.—**56**, N 5.—P. 263–269.
 42. Braga E., Senchenko V., Bazov I., Loginov W., Liu J., Ermilova V., Kazubskaya T., Garkavtseva R., Mazurenko N., Kisseljov F., Lerman M. I., Klein G., Kisselev L., Zabarovsky E. R. Critical tumor-suppressor gene regions on chromosome 3P in major human epithelial malignancies: allelotyping and quantitative real-time PCR // *Int. J. Cancer.*—2002.—**100**, N 5.—P. 534–541.
 43. Rokman A., Baffoe-Bonnie A. B., Gillanders E., Fredriksson H., Autio V., Ikonen T., Gibbs K. D., Jr., Jones M., Gildea D., Freas-Lutz D., Markey C., Matikainen M. P., Koivisto P. A., Tammela T. L., Kallioniemi O. P., Trent J., Bailey-Wilson J. E., Schleutker J. Hereditary prostate cancer in Finland: fine-mapping validates 3p26 as a major predisposition locus // *Hum Genet.*—2005.—**116**, N 1–2.—P. 43–50.
 44. Voelter-Mahlknecht S., Ho A. D., Mahlkecht U. Chromosomal organization and localization of the novel class IV human histone deacetylase 11 gene // *Int. J. Mol. Med.*—2005.—**16**, N 4.—P. 589–598.
 45. Villagra A., Cheng F., Wang H. W., Suarez I., Glozak M., Maurin M., Nguyen D., Wright K. L., Atadja P. W., Bhalla K., Pinilla-Ibarz J., Seto E., Sotomayor E. M. The histone deacetylase HDAC11 regulates the expression of interleukin 10 and immune tolerance // *Nat. Immunol.*—2009.—**10**, N 1.—P. 92–100.
 46. Wilting S. M., de Wilde J., Meijer C. J., Berkhof J., Yi Y., van Wieringen W. N., Braakhuis B. J., Meijer G. A., Ylstra B., Snijders P. J., Steenbergen R. D. Integrated genomic and transcriptional profiling identifies chromosomal loci with altered gene expression in cervical cancer // *Genes Chromosomes Cancer.*—2008.—**47**, N 10.—P. 890–905.
 47. Goyama S., Nitta E., Yoshino T., Kako S., Watanabe-Okochi N., Shimabe M., Imai Y., Takahashi K., Kurokawa M. EVI-1 interacts with histone methyltransferases SUV39H1 and G9a for transcriptional repression and bone marrow immortalization // *Leukemia.*—2010.—**24**, N 1.—P. 81–88.
 48. Andersson S., Sowjanya P., Wangsa D., Hjerpe A., Johansson B., Auer G., Gravitt P. E., Larsson C., Wallin K. L., Ried T., Heselmeyer-Haddad K. Detection of genomic amplification of the human telomerase gene *TERC*, a potential marker for triage of women with HPV-positive, abnormal Pap smears // *Am. J. Pathol.*—2009.—**175**, N 5.—P. 1831–1847.
 49. Woenckhaus J., Steger K., Sturm K., Kunstedt K., Franke F. E., Fenic I. Prognostic value of *PIK3CA* and phosphorylated *AKT* expression in ovarian cancer // *Virchows Arch.*—2007.—**450**, N 4.—P. 387–395.

50. Sattler H. P., Lensch R., Rohde V., Zimmer E., Meese E., Bonkhoff H., Reiz M., Zwergel T., Bex A., Stoeckle M., Wullich B. Novel amplification unit at chromosome 3q25-q27 in human prostate cancer // *Prostate*.—2000.—**45**, N 3.—P. 207–215.
51. Jung V., Kindich R., Kamradt J., Jung M., Muller M., Schulz W. A., Engers R., Unteregger G., Stockle M., Zimmermann R., Wullich B. Genomic and expression analysis of the 3q25-q26 amplification unit reveals *TLOC1/SEC62* as a probable target gene in prostate cancer // *Mol. Cancer Res.*—2006.—**4**, N 3.—P. 169–176.
52. Peters D. G., Kudla D. M., Deloia J. A., Chu T. J., Fairfull L., Edwards R. P., Ferrell R. E. Comparative gene expression analysis of ovarian carcinoma and normal ovarian epithelium by serial analysis of gene expression // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*—2005.—**14**, N 7.—P. 1717–1723.
53. 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. Natl Cancer Inst.*—2005.—**97**, N 4.—P. 273–282.
54. Choi C. H., Lee K. M., Choi J. J., Kim T. J., Kim W. Y., Lee J. W., Lee S. J., Lee J. H., Bae D. S., Kim B. G. Hypermethylation and loss of heterozygosity of tumor suppressor genes on chromosome 3p in cervical cancer // *Cancer Lett.*—2007.—**255**, N 1—P. 26–33.
55. Anedchenko E. A., Kiseleva N. P., Dmitriev A. A., Kiselev F. L., Zabarovskii E. R., Senchenko V. N. Tumor suppressor gene *RBSP3* in cervical carcinoma: copy number and transcriptional level // *Mol. Biol. (Mosk)*.—2007.—**41**, N 1.—P. 86–95.
56. Kuroki T., Trapasso F., Yendamuri S., Matsuyama A., Alder H., Mori M., Croce C. M. Allele loss and promoter hypermethylation of *VHL*, *RAR-beta*, *RASSF1A*, and *FHIT* tumor suppressor genes on chromosome 3p in esophageal squamous cell carcinoma // *Cancer Res.*—2003.—**63**, N 13.—P. 3724–3728.
57. Zhang L., Volinia S., Bonome T., Calin G. A., Greshock J., Yang N., Liu C. G., Giannakakis A., Alexiou P., Hasegawa K., Johnstone C. N., Megraw M. S., Adams S., Lassus H., Huang J., Kaur S., Liang S., Sethupathy P., Leminen A., Simossis V. A., Sandaltzopoulos R., Naomoto Y., Katsaros D., Gimotty P. A., DeMichele A., Huang Q., Butzow R., Rustgi A. K., Weber B. L., Birrer M. J., Hatzigeorgiou A. G., Croce C. M., Coukos G. Genomic and epigenetic alterations deregulate microRNA expression in human epithelial ovarian cancer // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*.—2008.—**105**, N 19.—P. 7004–7009.
58. Theodore S. C., Rhim J. S., Turner T., Yates C. MiRNA 26a expression in a novel panel of African American prostate cancer cell lines // *Ethn. Dis.*—2010.—**20**, N 1.—P. 96–100.
59. Wang G., Wang Y., Feng W., Wang X., Yang J. Y., Zhao Y., Wang Y., Liu Y. Transcription factor and microRNA regulation in androgen-dependent and -independent prostate cancer cells // *BMC Genomics*.—2008.—**16**, N 9.—P. 22.
60. Juan D., Alexe G., Antes T., Liu H., Madabhushi A., Delisi C., Ganesan S., Bhanot G., Liou L. S. Identification of a microRNA panel for clear-cell kidney cancer // *Urology*.—2010.—**75**, N 4.—P. 835–841.
61. Shen J., DiCioccio R., Odunsi K., Lele S. B., Zhao H. Novel genetic variants in miR-191 gene and familial ovarian cancer // *BMC Cancer*.—2010.—**18**, N 10.—P. 47.
62. Lui W. O., Pourmand N., Patterson B. K., Fire A. Patterns of known and novel small RNAs in human cervical cancer // *Cancer Res.*—2007.—**67**, N 13.—P. 6031–6043.
63. Altuvia Y., Landgraf P., Lithwick G., Elefant N., Pfeffer S., Aravin A., Brownstein M. J., Tuschl T., Margalit H. Clustering and conservation patterns of human microRNAs // *Nucl. Acids Res.*—2005.—**33**, N 8.—P. 2697–2706.
64. Goatly A., Bacon C. M., Nakamura S., Ye H., Kim I., Brown P. J., Ruskone-Fourmestreaux A., Cervera P., Streubel B., Banham A. H., Du M. Q. FOXP1 abnormalities in lymphoma: translocation breakpoint mapping reveals insights into deregulated transcriptional control // *Mod. Pathol.*—2008.—**21**, N 7.—P. 902–911.
65. Hua K., Din J., Cao Q., Feng W., Zhang Y., Yao L., Huang Y., Zhao Y., Feng Y. Estrogen and progesterin regulate HIF-1 α expression in ovarian cancer cell lines via the activation of Akt signaling transduction pathway // *Oncol. Rep.*—2009.—**21**, N 4.—P. 893–898.
66. Lee S., Garner E. I., Welch W. R., Berkowitz R. S., Mok S. C. Over-expression of hypoxia-inducible factor 1 α in ovarian clear cell carcinoma // *Gynecol. Oncol.*—2007.—**106**, N 2.—P. 311–317.
67. Fenwick C., Na S. Y., Voll R. E., Zhong H., Im S. Y., Lee J. W., Ghosh S. A subclass of Ras proteins that regulate the degradation of I κ B // *Science*.—2000.—**287**, N 5454.—P. 869–873.
68. Tokinaga K., Okuda H., Nomura A., Ashida S., Furihata M., Shuin T. Hypermethylation of the *RASSF1A* tumor suppressor gene in Japanese clear cell renal cell carcinoma // *Oncol. Rep.*—2004.—**12**, N 4.—P. 805–810.
69. Thaler S., Hahnel P. S., Schad A., Dammann R., Schuler M. *RASSF1A* mediates p21^{Cip1}/Waf1-dependent cell cycle arrest and senescence through modulation of the Raf-MEK-ERK pathway and inhibition of Akt // *Cancer Res.*—2009.—**69**, N 5.—P. 1748–1757.
70. Winn R. A., Van Scoyk M., Hammond M., Rodriguez K., Crossno J. T., Jr., Heasley L. E., Nemenoff R. A. Antitumorigenic effect of Wnt 7a and Fzd 9 in non-small cell lung cancer cells is mediated through ERK-5-dependent activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma // *J. Biol. Chem.*—2006.—**281**, N 37.—P. 26943–26950.
71. Yamadori T., Baba Y., Matsushita M., Hashimoto S., Kurosaki M., Kurosaki T., Kishimoto T., Tsukada S. Bruton's tyrosine kinase activity is negatively regulated by Sab, the Btk-SH3 domain-binding protein // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*.—1999.—**96**, N 11.—P. 6341–6346.
72. Kashuba V. I., Li J., Wang F., Senchenko V. N., Protopopov A., Malyukova A., Kutsenko A. S., Kadyrova E., Zabarovska V. I., Muravenko O. V., Zelenin A. V., Kisselev L. L., Kuzmin I., Minna J. D., Winberg G., Ernberg I., Braga E., Lerman M. I., Klein G., Zabarovsky E. R. *RBSP3 (HYA22)* is a tumor suppressor gene implicated in major epithelial malignancies // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*.—2004.—**101**, N 14.—P. 4906–4911.
73. Otsubo T., Akiyama Y., Yanagihara K., Yuasa Y. *SOX2* is frequently downregulated in gastric cancers and inhibits cell growth through cell-cycle arrest and apoptosis // *Br. J. Cancer*.—2008.—**98**, N 4.—P. 824–831.
74. Wellbrock C., Rana S., Paterson H., Pickersgill H., Brummelkamp T., Marais R. Oncogenic *BRAF* regulates melanoma proliferation through the lineage specific factor MITF // *PLoS One*.—2008.—**3**, N 7.—P. e2734.
75. Zhou Y., Zeng Z., Zhang W., Xiong W., Wu M., Tan Y., Yi W., Xiao L., Li X., Huang C., Cao L., Tang K., Li X., Shen S., Li G. Lactotransferrin: a candidate tumor suppressor-deficient expression in human nasopharyngeal carcinoma and inhibition of NPC cell proliferation by modulating the mitogen-activated protein kinase pathway // *Int. J. Cancer*.—2008.—**123**, N 9.—P. 2065–2072.
76. Semba S., Trapasso F., Fabbri M., McCorkell K. A., Volinia S., Druck T., Iliopoulos D., Pekarsky Y., Ishii H., Garrison P.

- N., Barnes L. D., Croce C. M., Huebner K. Fhit modulation of the Akt-survivin pathway in lung cancer cells: Fhit-tyrosine 114 (Y114) is essential // *Oncogene*.—2006.—**25**, N 20.—P. 2860–2872.
77. Kurata A., Katayama R., Watanabe T., Tsuruo T., Fujita N. TUSC4/NPRL2, a novel PDK1-interacting protein, inhibits PDK1 tyrosine phosphorylation and its downstream signaling // *Cancer Sci*.—2008.—**99**, N 9.—P. 1827–1834.
78. Takayama K., Horie-Inoue K., Ikeda K., Urano T., Murakami K., Hayashizaki Y., Ouchi Y., Inoue S. FOXP1 is an androgen-responsive transcription factor that negatively regulates androgen receptor signaling in prostate cancer cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*—2008.—**374**, N 2.—P. 388–393.
79. Chen X., Han S., Wang S., Zhou X., Zhang M., Dong J., Shi X., Qian N., Wang X., Wei Q., Shen H., Hu Z. Interactions of IL-12A and IL-12B polymorphisms on the risk of cervical cancer in Chinese women // *Clin. Cancer Res*.—2009.—**15**, N 1.—P. 400–405.
80. Dangi-Garimella S., Yun J., Eves E. M., Newman M., Erkeland S. J., Hammond S. M., Minn A. J., Rosner M. R. Raf kinase inhibitory protein suppresses a metastasis signalling cascade involving LIN28 and let-7 // *EMBO J*.—2009.—**28**, N 4.—P. 347–358.
81. Witwer K. W., Sisk J. M., Gama L., Clements J. E. MicroRNA regulation of IFN-beta protein expression: rapid and sensitive modulation of the innate immune response // *J. Immunol.*—2010.—**184**, N 5.—P. 2369–2376.
82. Willner J., Wurz K., Allison K. H., Galic V., Garcia R. L., Goff B. A., Swisher E. M. Alternate molecular genetic pathways in ovarian carcinomas of common histological types // *Hum. Pathol.*—2007.—**38**, N 4.—P. 607–613.
83. Balch C., Huang T. H., Brown R., Nephew K. P. The epigenetics of ovarian cancer drug resistance and resensitization // *Am. J. Obstet. Gynecol.*—2004.—**191**, N 5.—P. 1552–1572.
84. Hara T., Noma T., Yamashiro Y., Naito K., Nakazawa A. Quantitative analysis of telomerase activity and telomerase reverse transcriptase expression in renal cell carcinoma // *Urol. Res*.—2001.—**29**, N 1.—P. 1–6.
85. Bantis A., Patsouris E., Gonidi M., Kavantzias N., Tsipis A., Athanassiadou A. M., Aggelonidou E., Athanassiadou P. Telomerase RNA expression and DNA ploidy as prognostic markers of prostate carcinomas // *Tumori*.—2009.—**95**, N 6.—P. 744–752.
86. Schaefer A., Jung M., Mollenkopf H. J., Wagner I., Stephan C., Jentzmik F., Miller K., Lein M., Kristiansen G., Jung K. Diagnostic and prognostic implications of microRNA profiling in prostate carcinoma // *Int. J. Cancer*.—2010.—**126**, N 5.—P. 1166–1176.
87. Wiley A., Katsaros D., Chen H., de la Longrais R. I. A., Beeghly A., Puopolo M., Singal R., Zhang Y., Amoako A., Zelterman D., Yu H. Aberrant promoter methylation of multiple genes in malignant ovarian tumors and in ovarian tumors with low malignant potential // *Cancer*.—2006.—**107**, N 2.—P. 299–308.
88. Chan M. W., Wei S. H., Wen P., Wang Z., Matei D. E., Liu J. C., Liyanarachchi S., Brown R., Nephew K. P., Yan P. S., Huang T. H. Hypermethylation of 18S and 28S ribosomal DNAs predicts progression-free survival in patients with ovarian cancer // *Clin. Cancer Res*.—2005.—**11**, N 20.—P. 7376–7383.
89. Nanjundan M., Nakayama Y., Cheng K. W., Lahad J., Liu J., Lu K., Kuo W. L., Smith-McCune K., Fishman D., Gray J. W., Mills G. B. Amplification of MDS1/EVI1 and EVI1, located in the 3q26.2 amplicon, is associated with favorable patient prognosis in ovarian cancer // *Cancer Res*.—2007.—**67**, N 7.—P. 3074–3084.
90. Grady W. M. Epigenetic events in the colorectum and in colon cancer // *Biochem. Soc. Trans.*—2005.—**33**, N 4.—P. 684–688.
91. Yoon M. S., Suh D. S., Choi K. U., Sol M. Y., Shin D. H., Park W. Y., Lee J. H., Jeong S. M., Kim W. G., Shin N. R. High-throughput DNA hypermethylation profiling in different ovarian epithelial cancer subtypes using universal bead array // *Oncol. Rep*.—2010.—**24**, N 4.—P. 917–925.
92. Farley J., Ozburn L. L., Birrer M. J. Genomic analysis of epithelial ovarian cancer // *Cell Res*.—2008.—**18**, N 5.—P. 538–548.
93. Fridman E., Dotan Z., Barshack I., David M. B., Dov A., Tabak S., Zion O., Benjamin S., Benjamin H., Kuker H., Avivi C., Rosenblatt K., Polak-Charcon S., Ramon J., Rosenfeld N., Spector Y. Accurate molecular classification of renal tumors using microRNA expression // *J. Mol. Diagn.*—2010.—**12**, N 5.—P. 687–696.
94. Li S. S., Sharief F. S. The prostatic acid phosphatase (ACPP) gene is localized to human chromosome 3q21-q23 // *Genomics*.—1993.—**17**, N 3.—P. 765–766.
95. Zhang H. L., Yang L. F., Zhu Y., Yao X. D., Zhang S. L., Dai B., Zhu Y. P., Shen Y. J., Shi G. H., Ye D. W. Serum miRNA-21: Elevated levels in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer and potential predictive factor for the efficacy of docetaxel-based chemotherapy // *Prostate*.—2010.—Sep 14, doi: 10.1002/pros.21246.
96. Kahn S. L., Ronnett B. M., Gravitt P. E., Gustafson K. S. Quantitative methylation-specific PCR for the detection of aberrant DNA methylation in liquid-based Pap tests // *Cancer*.—2008.—**114**, N 1.—P. 57–64.
97. Hausler S. F., Keller A., Chandran P. A., Ziegler K., Zipp K., Heuer S., Krockenberger M., Engel J. B., Honig A., Scheffler M., Dietl J., Wischhusen J. Whole blood-derived miRNA profiles as potential new tools for ovarian cancer screening // *Br. J. Cancer*.—2010.—**103**, N 5.—P. 693–700.
98. Skvortsova T. E., Vlassov V. V., Laktionov P. P. Binding and penetration of methylated DNA into primary and transformed human cells // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*—2008.—**1137**.—P. 36–40.
99. Jones P. A., Martienssen R. A blueprint for a Human Epigenome Project: the AACR Human Epigenome Workshop // *Cancer Res*.—2005.—**65**, N 24.—P. 11241–11246.

UDC 577.218; 616.006.6

Received 02.11.10