

О.И. Кит, А.Ю. Максимов,  
Е.А. Дженкова, Н.Н. Тимошкина



Национальный медицинский исследовательский центр онкологии,  
Ростов-на-Дону, Российская Федерация

# Роль молекулярно-генетических исследований в современной онкологии

*Генетическая информация, как наследуемая, так и специфичная для опухоли, становится все более важным фактором для реализации терапевтических стратегий в онкологии, обеспечивая индивидуальный подход к каждому пациенту. С каждым годом все большее число достижений медицинской генетики внедряется в онкологическую практику в виде лабораторных тестов, диагностических панелей и практических рекомендаций. В статье дается краткий обзор результатов генетических исследований, выполненных в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии (ФГБУ «НМИЦ онкологии») Минздрава России с начала их внедрения в 2013 г. по сегодняшний день. Продемонстрированы не только данные тестирования в рамках клинических рекомендаций, но и анализ поиска новых генетических, эпигенетических и протеомных маркеров, которые представляются перспективными для разработки новых таргетных препаратов, диагностических и прогностических тест-систем. Мы считаем, что модель взаимодействия исследователя и врача-онколога, применяемая в нашем центре, позволяет сократить путь от научной гипотезы к созданию и внедрению инновационных технологий.*

**Ключевые слова:** онкология, генетика, биомаркеры, сигнальные пути

**Для цитирования:** Кит О.И., Максимов А.Ю., Дженкова Е.А., Тимошкина Н.Н. Роль молекулярно-генетических исследований в современной онкологии. *Вестник РАМН.* 2022;77(3):214–224. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2034>

214

## Введение

«Рак — заболевание генов» — это образное выражение отражает значимость изменений на уровне генома в развитии онкологических заболеваний. По мере того как мы узнаем все больше о механизмах трансформации клетки в злокачественную, последующего роста и распространения внимание исследователей уделяется разработке биомаркеров, позволяющих перейти к персональному плану лечения, профилактике и широкому скринингу злокачественных новообразований [1, 2].

В онкологии определение генетических маркеров предполагает в первую очередь выявление мутаций, соматических (возникших спонтанно и неисправленных системой репарации клетки) либо герминальных (переданных по наследству) для следующих целей:

- соматическое тестирование, направленное на выявление терапевтических мишеней для дальнейшего применения специфической (таргетной) терапии;

- молекулярное профилирование опухоли для уточнения диагноза/классификации;
- выявление герминальных мутаций для определения профилактических мероприятий в группе риска здоровых носителей и модификации терапии для пациентов с онкопатологией.

На этапе диагностирования рака генетическое исследование, выявившее в ДНК опухоли специфичные изменения гена, хромосомы, эпигенома, может повлиять на конечный диагноз, как в случае гастроинтестинальных опухолей наличие соматических мутаций в генах *cKIT*, *PDGFRA* [3], прогнозировать течение заболевания, например, микросателлитная нестабильность при колоректальном раке, метилирование гена *MGMT* и статус генов *IDH1/2* при глиомах [4, 5]. Выявление у больных раком наследуемых мутаций в генах, связанных с повышенным риском рака, может идентифицировать тех людей (родственников пациента), у которых нет рака, но которые могут быть охвачены стратегией широкого скрининга

O.I. Kit, A.Yu. Maksimov, E.A. Dzhenkova, N.N. Timoshkina

National Medical Research Centre for Oncology,  
Rostov-on-Don, Russian Federation

## The Role of Molecular Genetic Studies in Current Oncology

*Genetic information, both inherited and tumor-specific, is becoming an increasingly important factor in the implementation of therapeutic strategies in oncology, providing an individual approach to each patient. Every year, an increasing number of achievements in medical genetics are introduced into oncological practice in the form of laboratory tests, diagnostic panels and practical recommendations. The article provides a brief overview of the results of genetic studies performed at the Federal National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation from the beginning of their implementation in 2013 to the present day. We have demonstrated not only testing data within the framework of clinical recommendations, but also an analysis of the search for new genetic, epigenetic and proteomic markers, which seem promising for the development of new target drugs, diagnostic and prognostic test systems. We believe that the model of interaction between a researcher and an oncologist used in our center allows us to shorten the path from a scientific hypothesis to the creation and implementation of innovative technologies.*

**Keywords:** medical oncology, genetics, biomarkers, signal transduction

**For citation:** Kit OI, Maksimov AYU, Dzhenkova EA, Timoshkina NN. The Role of Molecular Genetic Studies in Current Oncology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(3):214–224. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2034>

Таблица 1. Примеры клинических рекомендаций на основании специфических герминальных или соматических изменений ДНК

Цель	Злокачественное новообразование	Рекомендации FDA	Рекомендации Минздрава России	Лекарственное средство
<i>EGFR</i> - мутации	Рак легкого	Соматические мутации	Соматические мутации	Эрлотиниб Гефитиниб Афатиниб Осимертиниб
<i>BRCA1</i> - или <i>BRCA2</i> - мутации	Рак яичников Рак молочной железы Рак поджелудочной железы	Герминальные и соматические Герминальные Герминальные	Герминальные и соматические. Герминальные	Олапариб
MSI-H статус	Опухоли всех локализаций			Пемролизумаб
<i>NTRK</i> слияния	Опухоли всех локализаций	Соматические		Ларотректиниб Энтректиниб

и профилактики [6, 7]. Однако чаще всего генетическая информация, как герминальная, так и соматическая, используется для принятия терапевтических решений, когда наличие в опухоли биомаркера позволяет либо, напротив, запрещает лечение так называемыми таргетными препаратами. Последние нацелены на конкретную мишень (рецептор, фермент), чрезмерно активированную в раковой клетке. Примеры интеграции генетической информации в лечение рака таргетными препаратами приведены в табл. 1.

Генетическое тестирование герминальных вариантов важно не только для диагностики наследственных раковых синдромов и определения группы риска среди здоровых лиц, но и для подбора дозы препаратов вполне стандартной терапии. Установленные особенности метаболизма лекарственных препаратов обосновывают необходимость коррекции дозы и/или режима их введения у части пациентов, являющихся носителями вариантов генов, ассоциированных с развитием тяжелых осложнений. Например, известно фармакогенетическое значение аллелей гена *UGT1A1* для развития тяжелой нейтропении и диареи при лечении иринотеканом, *DPYD* — при лечении пиримидинами и пр. [8].

В НИИЦ онкологии Минздрава России генетическое тестирование пациентов было введено в 2013 г., и объемы его неуклонно возрастают (рис. 1), «споткнувшись» только о реалии пандемии COVID-19 в 2020 г.

Рост потребности в тестировании связан прежде всего с включением их в клинические рекомендации Минздрава России и регистрацией новых таргетных препаратов в РФ (см. табл. 1).

Отметим, что статус федерального центра стимулирует нас не замыкаться в рамках существующих парадигм, на нашей базе активно проводятся исследования по подбору новых панелей маркеров, имеющих прогностический, диагностический и терапевтический потенциал.

215

### Генетические, эпигенетические и протеомные маркеры для диагностики и прогноза течения злокачественных новообразований

**Рак легкого.** В клинической практике *EGFR*-тестирование при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) связано с назначением единственного варианта терапии при III–IV стадиях заболевания, которые считаются неизлечимыми. Ингибирование мутантного гена *EGFR* посредством специфичных антител эффективно для сдерживания роста опухоли и предполагает увеличение периода ремиссии при достойном уровне жизни. В связи с известной чувствительностью к такой терапии только части пациентов НМРЛ обязательно тестирование на онкогенные мутации.

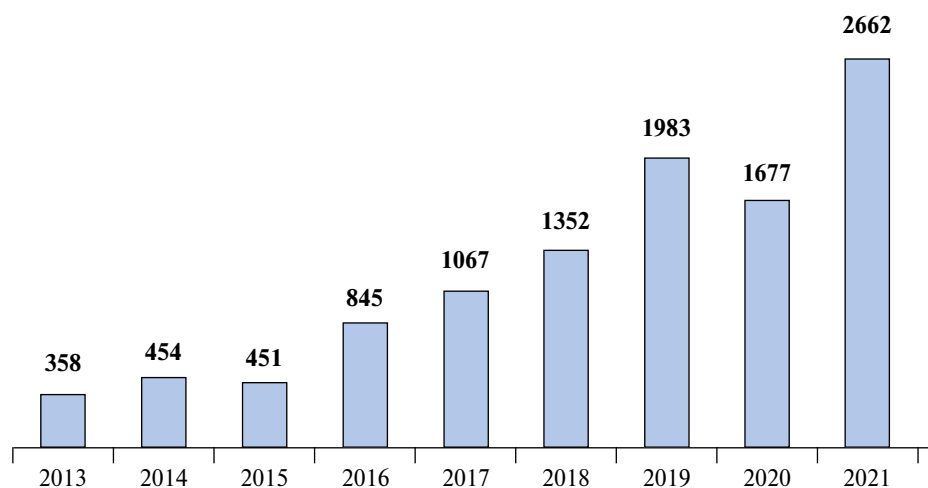


Рис. 1. Динамика количества молекулярно-генетических исследований, выполненных на базе ФГБУ «НИИЦ онкологии» Минздрава России в 2013–2021 гг.

Генетическое тестирование клинически значимых мутаций, проводимое с 2013 г., позволило накопить обширный материал не только о частоте встречаемости генетических aberrаций, но и о связи генетического профиля опухоли с клинико-морфологическими характеристиками заболевания и его течением. Проведенная нами оценка частоты соматических мутаций *EGFR* у больных НМРЛ ( $n = 721$ ) показала, что мутации значительно чаще встречались у женщин и некурящих, даже с учетом сочетания обоих факторов. Как активирующие, так и резистентные мутации *EGFR* не были связаны с частотой регионарных или отдаленных метастазов. Частота как регионарных, так и отдаленных метастазов была связана с более высокой стадией заболевания ( $p < 0,0001$ ) и гистологией ( $p = 0,083$ ) даже при корректровке по возрасту, полу и статусу курения. Таким образом, мутации *EGFR* не были связаны с частотой регионарных или отдаленных метастазов у больных с НМРЛ [9].

С 2014 г. получены данные, свидетельствующие о важной роли изменения копийности ряда генов в онкотрансформации. В исследовании копийности 32 генетических локусов в нормальных и опухолевых клетках легких, во внеклеточной ДНК (внДНК) и лейкоцитах крови пациентов с диагнозом «рак легких» и условно здоровых доноров было продемонстрировано увеличение копийности генов сигнального пути *EGFR* в опухолевых клетках и внеклеточной ДНК пациентов, наиболее сильно выраженного при плоскоклеточном раке легкого и у больных аденокарциномой легкого без метастазов. По сравнению с нормальными клетками легкого и внДНК плазмы здоровых доноров в опухолевых клетках и внДНК больных раком легкого изменена копийность не только локусов в ядерной ДНК, но и в митохондриальном геноме (мтДНК). Во внДНК и опухолевых клетках 95% пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого (обоих полов, с метастазами и без) обнаружено снижение количества копий *HV2* (гипервариабельный участок D-петли мтДНК) [10]. Снижение копийности

*HV2* во внДНК легло в основу созданного нами малоинвазивного способа диагностики рака легкого [11].

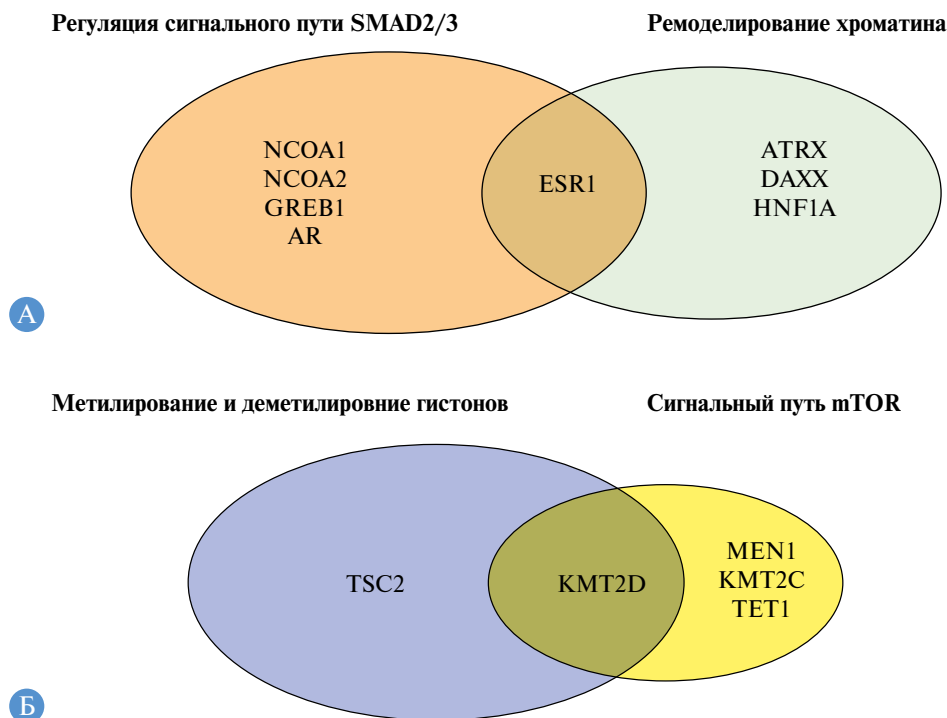
**Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы.** Это редкие новообразования, но с растущей частотой и распространенностью, эта клинически очень гетерогенная группа представляет < 5% всех случаев рака поджелудочной железы, охватывая опухоли с широким спектром клинического поведения. Тем не менее пациенты с нейроэндокринными новообразованиями поджелудочной железы имеют больший период безрецидивной и общей выживаемости, чем пациенты с аденокарциномой поджелудочной железы.

В 2019 г. нами был исследован генетический профиль высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (НЭО ПЖ) методом массового параллельного секвенирования с использованием таргетной панели генов (409 генов) платформы Illumina NextSeq550 и проведен анализ сигнальных путей и генов-кандидатов, потенциально ассоциированных с развитием данной онкопатологии. Было идентифицировано 119 вариантов в 54 генах у 24 пациентов. Определены гены, наиболее часто подверженные мутационным изменениям: *PMS2*, *KMT2C*, *FGFR3*, *GATA3*, *PDGFRA*, *MEN1*, *ATR*, *TSC2*, *KMT2D*, *ATRX* и *CTNNB1*. 26 вариантов были охарактеризованы как новые [12, 13].

С помощью биоинформационного анализа на основании выявленных мутированных генов было описано шесть сигнальных путей, характерных для онкогенеза высокодифференцированных НЭО ПЖ: ангиогенез, метилирование и деметилирование гистонов, регуляция сигнального пути SMAD2/3, ремоделирование хроматина, репарация ДНК, сигнальный путь mTOR (рис. 2). Очевидно, что мутационные изменения в некоторых генах могут быть связаны с дисрегуляцией нескольких сигнальных путей. Поэтому *ESR1* и *KMT2D* представляются приоритетными мишенями для новых таргетных препаратов.

В последующем NGS-данные были валидированы на 111 опухолевых образцах. Наше многоцентровое

216



**Рис. 2.** Гены, участвующие в регуляции SMAD2/3-сигнального пути и ремоделировании хроматина (А), метилирования/деметилирования гистонов и mTOR-сигнального пути (Б)

исследование было проведено с участием Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского, ГБУЗ МО МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского, Научно-исследовательского института — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского, поскольку НЭО ПЖ являются достаточно редкой патологией и только сотрудничество с несколькими профильными клиниками позволило собрать достаточное количество случаев для анализа.

На расширенной выборке пациентов были определены гены, наиболее часто подверженные мутационным изменениям: *KMT2C* (33%), *MEN1* (21%), *ATRX* (18%), *CTNNB1* (13%), *KMT2D* (8%), *ITGA10* (8%). С развитием летального исхода были ассоциированы мутационные изменения генов *FGFR2*, *BCR*, *NCOA2*, *HNF1A*. Наиболее выраженную предикторную независимую значимость имели мутации генов *FGFR2* и *BCR*. Протективное действие в отношении как общей, так и безрецидивной выживаемости имели гены *KMT2D* и *ROS1*. Учет генетического профиля опухолевых клеток дополнительно к степени дифференцировки опухоли, пола позволил расширить систему предикторов стратификации риска летального исхода при НЭО ПЖ [14].

Помимо изменений нуклеотидной последовательности в НЭО ПЖ были определены показатели метилирования ДНК шести онкосупрессоров. Показано, что гиперметилирование *RASSF1A* коррелировало с худшим прогнозом при НЭО ПЖ [15]. На данный момент самым известным прогностическим фактором для НЭО ПЖ является KI-67. Увеличение молекулярно-генетических исследований открыло новые потенциальные маркеры [16].

Таким образом, обнаруженные молекулярно-генетические особенности НЭО ПЖ в дальнейшем позволят оптимизировать диагностику, терапевтическую стратегию, а также открывают новые перспективы для таргетной терапии.

**Рак молочной железы.** Важным показателем дестабилизации клеточных процессов при онкотрансформации является изменение транскрипции генов (уровня матричной РНК). Сегодня многие молекулярные классификации опухолей основываются на транскрипционных профилях (например, рак толстой кишки).

Проведенный нами скрининг экспрессии раково-тесткулярных антигенов (РТА), специфичных для опухолевых тканей молочной железы, позволил обнаружить, что транскрипционный профиль РТА отличается в разных возрастных группах пациенток, а также в тканях рака молочной железы (РМЖ) люминального типа А от тканей РМЖ люминального типа В. Очевидно, что данные отличия могут учитываться при планировании иммунотерапии, а также использоваться в качестве биомаркеров процессов малигнизации как для РМЖ в целом, так и для его отдельных подтипов [17, 18].

**Рак яичников.** Рак яичников (РЯ) является одной из трех основных злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, а смертность, связанная с РЯ, занимает первое место среди гинекологических злокачественных опухолей.

Приоритетным направлением для НМИЦ онкологии Минздрава России является поиск сигнальных путей, лежащих в основе онкогенеза различных онкопатологий. Примером биоинформационного подхода при анализе больших баз данных может служить работа, выполненная на основании собственных результатов и данных от-

крытой базы TCGA (The Cancer Genome Atlas. Available from: <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga>) [19].

В исследовании экспрессионных профилей микро-РНК, характерных для эпителиального рака яичников, было описано пять сигнальных механизмов, играющих ключевую роль в онкогенезе данного заболевания: CELL CYCLE PATHWAY, RACCYCD PATHWAY, G1 PATHWAY, P53 PATHWAY и DICER PATHWAY.

Установлено, что большинство микро-РНК с измененными уровнями по сравнению с нормальной тканью яичника (дифференциально экспрессирующиеся микро-РНК, ДЭ-микро-РНК) нацелены на ингибитор циклин-зависимых киназ p21 (*CDKN1A*), подавление его экспрессии позволяет Cdk2 ускорять G1/S-переход и способствовать пролиферации опухолевых клеток (рис. 3). Быстрый переход из G1 в S-фазу, обусловленный снижением уровня ингибиторов циклиновых киназ, был показан также в других работах, посвященных РЯ [20, 21].

Сигнальный путь RAC-Cyclin D1 также способен контролировать переход от G1-фазы к S-фазе (рис. 4). Ras опосредованно через Raf и MAPK-сигнальный каскад модулирует экспрессию циклина D1, который через активацию Cdk4 и Cdk6 запускает G1/S-переход. Нами было показано, что ингибированию со стороны микро-РНК подвергается преимущественно сигнальный путь Ras, тогда как два других сигнальных механизма сохраняют свою функциональность. В ранее проведенных исследованиях сообщалось, что микро-РНК семейства let-7 способны блокировать сигнальный путь Ras и подавлять миграцию и инвазию опухолевых клеток при РЯ [22].

Белок p53 — один из ключевых регуляторов клеточного цикла. В фосфорилированной форме он может инициировать остановку клеточного цикла в ответ на двунигетивные разрывы ДНК. Исходя из полученных результатов можно предположить, что hsa-miR-572 и hsa-miR-374a-5p способны подавлять экспрессию ATM и тем самым предотвращать переход p53 в фосфорилированную форму. Вследствие этого может быть заблокирован запуск апоптотической программы в опухолевых клетках серозной цистаденокарциномы яичников, несмотря на негативную регуляцию транскрипции антиапоптотического BCL2 со стороны hsa-miR-98-5p, hsa-miR-139-5p, hsa-miR-148a-3p, hsa-miR-494-3p и hsa-miR-136-5p. Ранее сообщалось, что микро-РНК способны непосредственно модулировать экспрессию p53 и блокировать запуск апоптоза в опухолевых клетках карциномы яичников [23].

Микро-РНК способны регулировать собственный биогенез за счет модулирования экспрессии DICER. DICER представляет собой рибонуклеазу, которая продуцирует малые интерферирующие РНК и микро-РНК путем разрезания молекул РНК и пре-микро-РНК. Данная рибонуклеаза участвует также в репарации ДНК, и снижение ее уровня коррелирует с метастазированием РЯ [24]. В нашей работе описано пять микро-РНК, которые способны подавлять экспрессию DICER: hsa-miR-148a-3p, hsa-miR-107, hsa-miR-98-5p, hsa-miR-221-3p и hsa-374a-5p. Существуют экспериментальные подтверждения онкогенных свойств микро-РНК, подавляющих экспрессию DICER в опухолевых клетках карциномы яичников [25].

В развитие биоинформационного анализа нами были проведены экспериментальные исследования эффективности фармакологической субстанции XAV-939 с использованием PDX-модели РЯ. Для трансплантации использовалась опухоль с активированным Wnt-сигнальным путем (гиперэкспрессия гена *CyclinD1*), эпителиально-

218

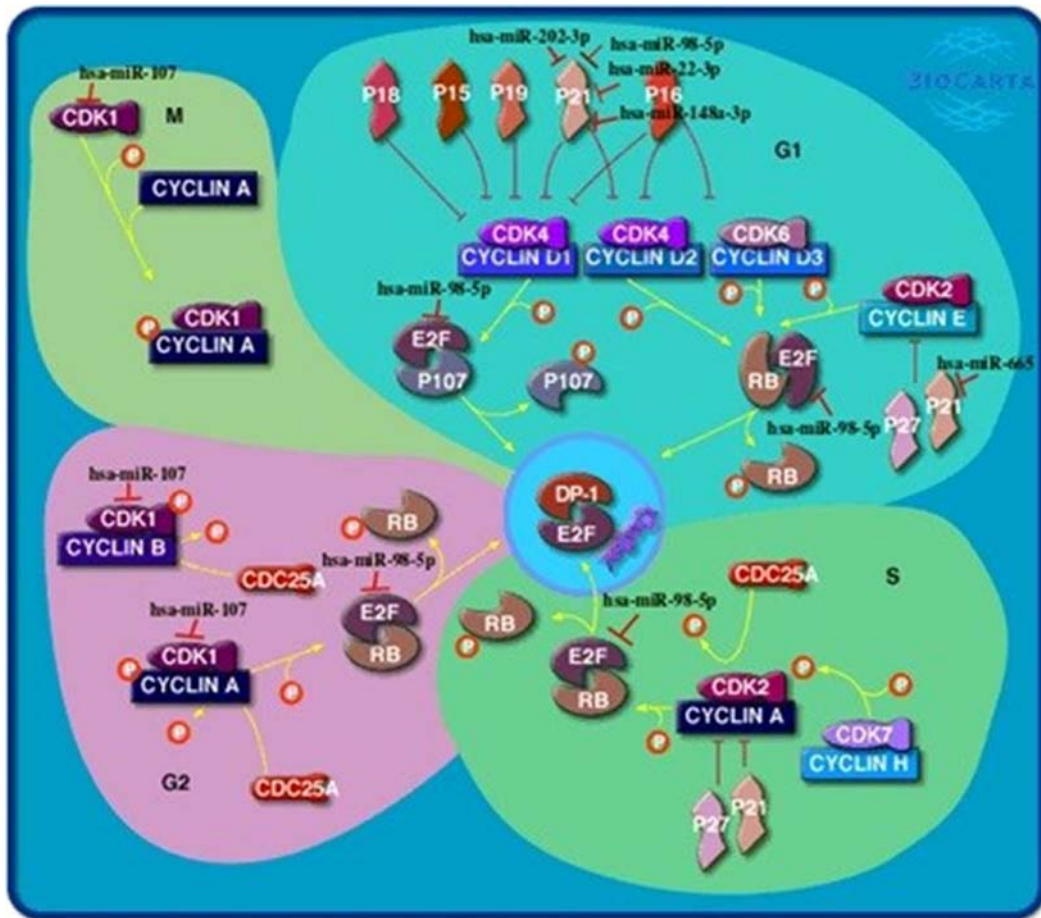


Рис. 3. Участие ДЭ-микро-РНК в регуляции клеточного цикла

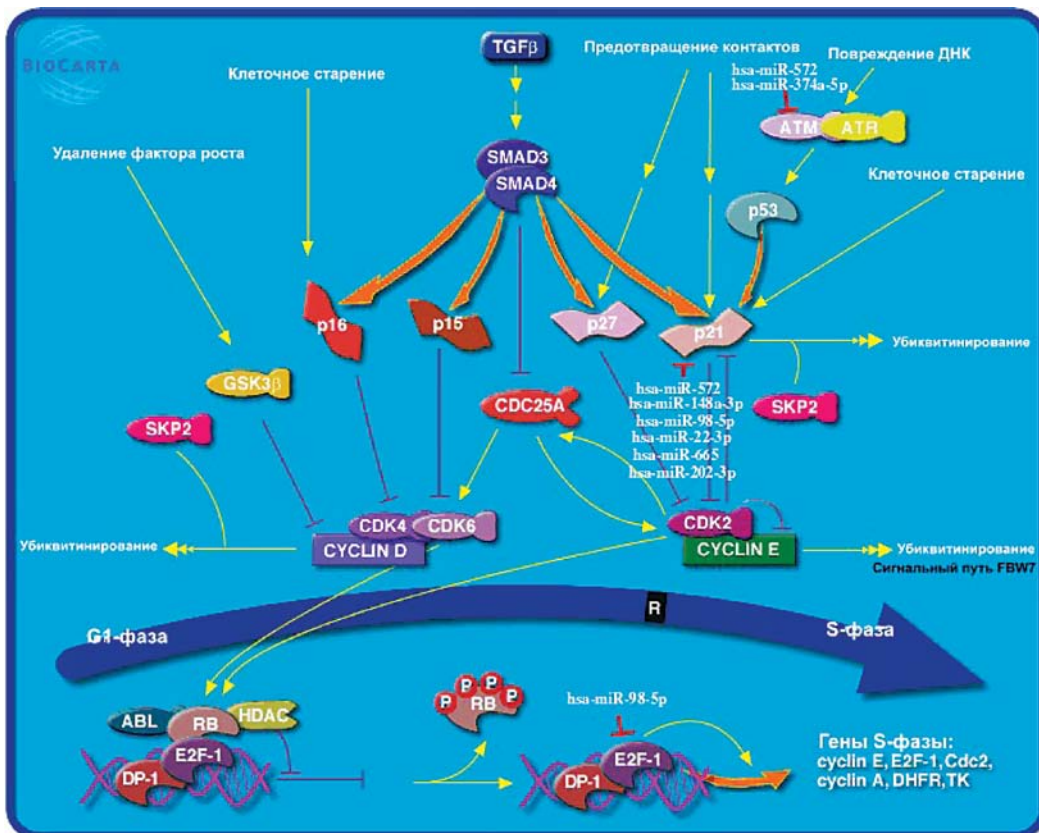


Рис. 4. Участие ДЭ-микро-РНК в регуляции G1/S-перехода

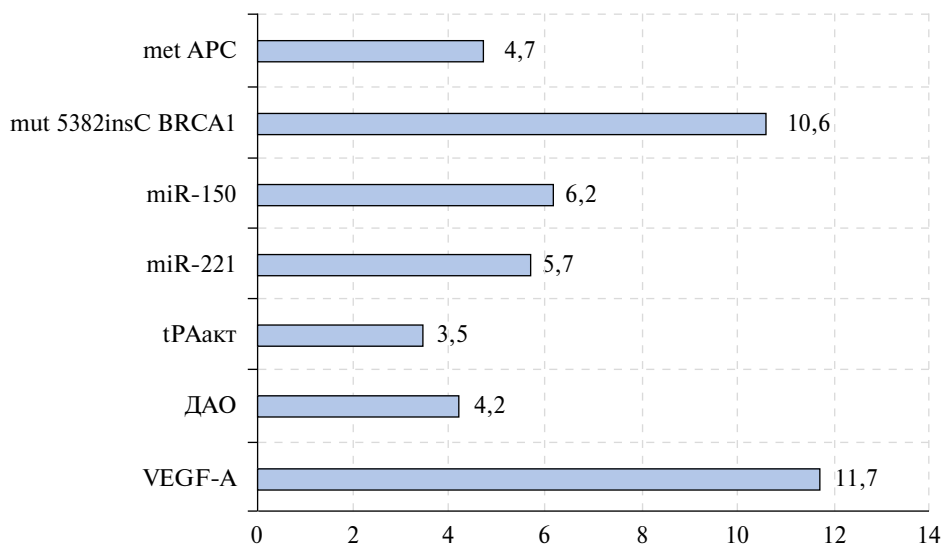


Рис. 5. Отношение шансов развития летального исхода у пациенток с раком яичников при наличии независимых предикторов

мезенхимальным переходом ( $\beta$ -катенин) и повышенной экспрессией генов, ассоциированных со стволовостью (*OCT4*, *C-myc*, *Nanog*, *SOX2*).

В итоге по результатам экспериментального исследования [26] был отмечен наиболее выраженный противоопухолевый эффект комбинации паклитаксела и XAV-939 в дозе 10 мг/кг для каждого из этих препаратов соответственно при внутривенном введении дважды в неделю на протяжении 22 дней.

В дальнейшем нами были проведены комплексные исследования по обнаружению актуальных прогностических маркеров при РЯ. Анализ профиля метилирования, экспрессии микро-РНК, мутантного статуса некоторых генов, активности биогенных аминов в тканях и концентрации некоторых белков в сыворотке крови (1013 пациенток с РЯ, средний возраст —  $53 \pm 6,4$  года) позволил выявить новые факторы, не зависящие от стадии заболевания: концентрация VEGF-A в ткани яичников, активность ДАО в ткани яичников ( $tPA_{акт}$ ), повышение экспрессии hsa-miR-221-3p и снижение экспрессии hsa-miR-150-5p, наличие мутации 5382insC гена *BRCA1* и гиперметилирования промотора гена *APC* (рис. 5).

Глиальные опухоли головного мозга составляют 40% всех опухолей головного мозга. Несмотря на множество молекулярно-генетических исследований молекулярного профиля глиом, поиск потенциальных маркеров ранней диагностики и выживаемости остается актуальным вопросом.

Для поиска потенциальных предикторов выживаемости при глиальных опухолях головного мозга был проведен также анализ данных открытой базы TCGA, в ходе которого сформировано пять основных групп: диффузная астроцитома (GII), анапластическая астроцитома (GIII), олигодендроглиома (GII), анапластическая олигодендроглиома (GIII) и глиобластома GBM (GIV), подвергнутых РНК- и микро-РНК-секвенированию (проекты TCGA-GBM и TCGA-LGG), а также микро-чиповому анализу микро-РНК (для GBM). В результате послышной фильтрации данных была получена панель генов, ассоциированных с выживаемостью пациентов, которая была валидирована нами методом ПЦР на выборке из 94 пациентов. Достоверное изменение транскрипционной активности продемонстрировали 8 из 15 генов (рис. 6).

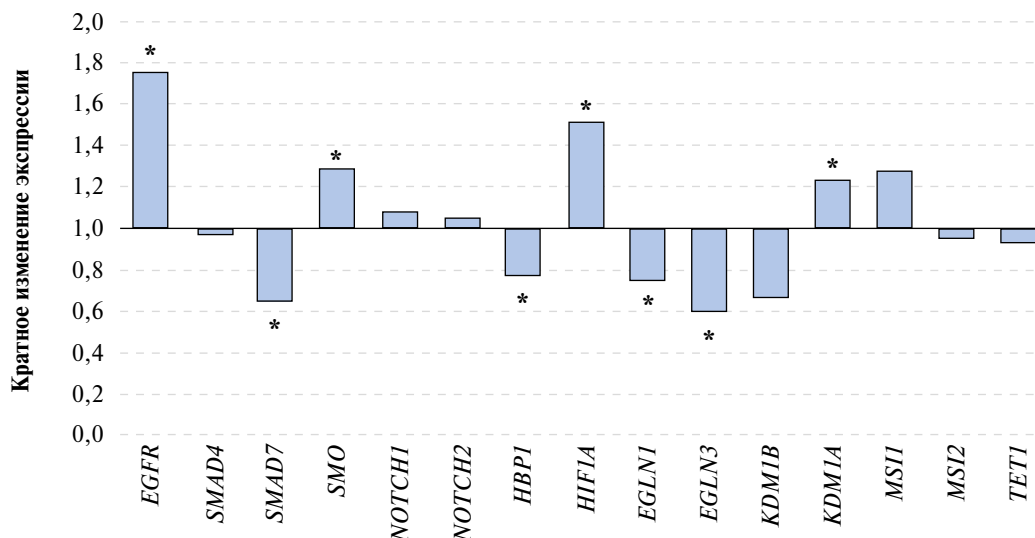


Рис. 6. Изменение относительной экспрессии 15 генов в опухолевой ткани глиом

Примечание. \* — статистически достоверные изменения экспрессии генов опухолевой ткани относительно неизменной.

В исследованной выборке было зафиксировано повышение экспрессии известного онкогена *EGFR* (в 30–50% злокачественных глиальных опухолей), а также изменение экспрессии генов *KDM1A* и *SMAD7*, достоверно дифференцирующее группы глиальных опухолей G2 и G4 [26]. Сравнение транскрипционных профилей астроцитом (GII, GIII) и глиобластом (GIV) позволило дискриминировать глиомы GII и глиомы высокой степени злокачественности: для астроцитом (GII) характерно повышение экспрессии гена *KDM1A* ( $p = 0,00572$ ) и понижение экспрессии гена *SMAD7*, тогда как в глиомах (GIII, GIV) имеет место аберрантный уровень экспрессии генов *EGFR*, *HIF1A* и *SMAD4/7* ( $p < 0,01$ ), что предполагает потенциально высокое терапевтическое значение анти-EGFR, анти-HIF1A- и анти-TGF- $\beta$ -препаратов.

Экспрессию генов регулируют многие механизмы, в том числе короткие (около 20 пар нуклеотидов) микро-РНК, способные заблокировать трансляцию белка через связывание с соответствующей матричной РНК [27]. В нашем исследовании для каждого из пяти подтипов глиом были описаны специфические профили экспрессии генов и микро-РНК. В итоге были определены паттерны специфично экспрессирующихся маркеров: 211 уникальных дифференциально экспрессирующихся генов и 21 дифференциально экспрессирующихся микро-РНК для астроцитом GII, соответственно 63 и 65 — для астроцитом GIII, 119 и 10 — для олигодендроглиом GII, 147 и 51 — для олигодендроглиом GIII [27].

Транскрипционные профили глиом позволили установить сигнальные пути, изменение активности которых характерно для астроцитом: EIF2, Axonal Guidance, Neuropathic Pain Signaling in Dorsal Horn Neurons. Кроме того, для диффузных астроцитом определены дифференциально экспрессирующиеся гены (ДЭГ), ассоциированные с G-Protein Coupled Receptor, cAMP-mediated-сигналингом, для диффузной анапластических астроцитом — ассоциированные с сигналингом Role of NFAT in Cardiac Hypertrophy и Synaptic Long Term Potentiation. Анализ онтологии ДЭГ определил общие для олигодендроглиом значимые сигнальные пути EIF2, mTOR, Dopamine-DARPP32 Feedbackin Camp Signaling и специфичные для каждого подтипа. В топ-5 сигнальных путей диффузной олигодендроглиомы вошли Axonal Guidance Signaling и Neuropathic Pain Signaling in Dorsal Horn Neurons; анапластической олигодендроглиомы — G-Protein Coupled Receptor Signaling и Synaptic Long Term Potentiation. Оказалось, что Synaptic Long Term Potentiation характерен для глиальных опухолей grade 3 — как астроцитом, так и олигодендроглиом.

В число ключевых сигнальных механизмов глиобластом вошли Axonal Guidance Signaling, Signaling by Rho Family GTPases, Breast Cancer Regulation by Stathmin1, Molecular Mechanisms of Cancer и IL-8 Signaling.

Полученные результаты имеют практическое значение, поскольку позволили выделить группу генов (*HIF1A*, *HBP*, *EGLN1*, *EGLN3*, *EGFR*, *KDM1B*, *KDM1A*, *NOTCH1*, *NOTCH2*, *MSI1*, *MSI2*, *SMAD4*, *SMAD7*, *SMO*, *TET1*) и микро-РНК (miR-215-5p, miR-122-5p, miR-146a-5p, miR-326, miR-497-5p, miR-92a-1-5p, miR-107, miR-22-3, miR-34a-5p, miR-324-5p, miR-330-3p, miR-155-5p и miR-21-5p), регулирующих исследуемые сигнальные пути и представляющиеся перспективными для таргетной и генной терапии.

В процессе валидации результатов биоинформационного анализа была выявлена обратная зависимость уровня экспрессии гена *KDM1A* (OS — 475 vs 298,5 дня,  $p = 0,0022$ ) в тканях диффузной астроцитомы и общей

продолжительности жизни пациентов. Выявлена обратная зависимость уровня экспрессии гена *HIF1A* (OS — 639 vs 156 дней,  $p = 0,049$ ) в тканях анапластической астроцитомы и общей продолжительности жизни пациентов. Для пациентов с глиобластомой выявлена обратная зависимость уровня экспрессии гена *EGFR* (OS — 340 vs 220 дней,  $p = 0,045$ ) в тканях и общей продолжительности жизни пациентов, как и экспрессии гена *HIF1A* (OS — 409 vs 317 дней,  $p = 0,0081$ ). Для генов *HBPI* и *EGLN1/3* выявлена прямая зависимость между уровнем экспрессии в тканях глиобластомы и общей продолжительностью жизни пациентов (OS — 263 vs 358 дней,  $p = 0,0058$ ; OS — 340 vs 480 дней,  $p = 0,00037$ ; OS — 289,5 vs 455,5 дня,  $p = 0,00023$ ).

На основании анализа полученных для глиальных опухолей данных экспрессии генов и микро-РНК был предложен способ дифференциальной диагностики глиом [28].

**Рак толстой и прямой кишки** прочно входит в список пяти причин смерти от злокачественных новообразований. Биомаркеры, являясь ключевым инструментом в ранней диагностике и прогнозировании, активно развиваются в отношении колоректального рака (КРР) [29].

В 2014–2017 гг. нами проведено исследование экспрессии 224 белков клеточных сигнальных путей в парных опухолевых и неопухолевых образцах больных раком толстой кишки и определен кластер белков для дифференциации пациентов с нематастатическим и метастатическим раком толстой кишки. Анализ выявил девять белков с повышенной экспрессией, включая протеинкиназу C gamma, c-Мус, MDM2, панцитокератин, и значительно пониженный уровень 1 белка (GAP1) в слизистой оболочке опухоли. Панцитокератин и APP повышали экспрессию в опухолевых относительно неопухолевых тканей и были выбраны для предиктивной диагностики рака толстой кишки, а S-100b и phospho-Tau-pSer199/202 — как предикторы нематастатического рака толстой кишки [30].

Исследования копийности и экспрессии также широко проводились в опухолевых тканях толстой кишки. Например, в работе по анализу раково-тестикулярных антигенов выявлена сильная положительная корреляция между копийностью и экспрессией генов *BAGE*, *SSX2* и *PRAME1*. Отдельные представители разных семейств PTA (*LAGE-1*, *MAGEA3*, *MAGEA4*, *MAGE-A6*, *SPAG9*, *TSP50*) обладали большим потенциалом как в диагностике, так и в прогнозировании течения заболевания [31]. По итогам был разработан способ прогнозирования метастазирования в печень у больных раком толстой кишки на основании транскрипционной активности генов *MAGEB1*, *SSX2*, *SCP1* [32].

В пуле клинически значимых показателей КРР широко представлены эпигенетические маркеры, контролируемые активность экспрессии генов и их продукта без изменения первичной последовательности ДНК.

Метилирование ДНК — это химическая модификация ДНК, которая приводит к инактивации целого гена, в состав которого входит этот модифицированный нуклеотид. В ходе онкогенеза происходит метилирование *de novo*, в том числе регуляторных участков, а также последовательностей некодирующих участков. Эти эпигенетические изменения в опухолевых клетках становятся причиной транскрипционного замолкания генов онкосупрессоров, активации транскрипции протоонкогенов, потери «нормальной маркировки» хроматина в целом, что способствует нестабильности генома [33].

В исследовании метилирования генов *MGMT*, *APC* и *CDH13* в опухолях толстой и прямой кишки был вы-

явлен повышенный в 3–5 раз уровень метилирования в опухоли. В этих же образцах опухолей не было обнаружено активирующих мутаций гена *BRAF*. Наличие SNP-мутаций в гене *KRAS* сопровождалось гиперметилованием одного или более промоторов исследованных генов. Доказана ассоциация этого эпигенетического показателя с метастазированием опухоли, что позволяет использовать показатели метилирования в качестве предиктивных маркеров прогрессии и метастазирования КРП [34].

На базе онкоцентра было выполнено исследование микро-РНК-транскриптома при КРП методом множественного параллельного секвенирования и выявлено 40 микро-РНК, дифференцирующих образцы опухолевой и нормальной тканей толстой кишки [35].

Используя метод ПЦР в реальном времени на расширенной выборке пациентов, в последующем была оценена экспрессия семи микро-РНК (рис. 7) [36].

Таким образом, валидация данных NGS-скрининга подтвердила изменение профиля экспрессии микро-РНК, при этом отклонение от нормальных значений у шести из семи маркеров прямо коррелировало со стадией злокачественного процесса (за исключением онкосупрессорной *hsa-miR-126-5p*, уровень которой снижался равномерно при всех стадиях КРП).

### Фармакогенетика применительно к онкологии

Современная фармакогенетика обещает персонализировать применение химиотерапевтических препаратов исходя из того, что индивидуальные генетические различия могут определять особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарств. В НИИЦ онкологии большое внимание уделяется исследованию генетических предикторов токсичности применяемых в онкологии химиотерапевтических препаратов. В частности, проводится фармакогенотипирование полиморфизмов, значимых

для прогнозирования токсичности, связанной с лечением, включающим иринотекан, 5-фторурацил.

По результатам генотипирования \*28 и \*6 аллелей гена *UGT1A1*, ассоциированных с увеличением риска развития побочных эффектов при назначении иринотекана, установлено распределение частот аллелей и генотипов у пациентов с КРП и проживающих на Юге России, которое более характерно для европейских популяций. При иринотекан-содержащей химиотерапии пациентов с метастазирующим КРП подтверждена ассоциация токсичности с наличием \*28 *UGT1A1* [8]. Между тем отмечено крайне редкое событие носительства аллеля \*2A *DPYD* в выборке со значительной долей выраженных нежелательных явлений на 5-фторурацил [8].

На текущий момент, несмотря на многочисленность исследований о связи вариантов генов с безопасностью химиотерапии, введение этих результатов в клиническую практику весьма ограничено. Доказанная эффективность выбора дозы 5-фторурацила на основе фармакогенетического тестирования по полиморфизмам *DPYD* ожидает экономического обоснования. Напротив, для полиморфизмов гена *UGT1A1* отсутствует подтвержденная доза-зависимая стратегия введения иринотекана, что требует проведения хорошо спланированных клинических испытаний [37].

### Разработка генетических маркеров для оценки риска антрациклин-опосредованной кардиотоксичности у онкологических больных

При исследовании шести полиморфизмов, ассоциированных с риском развития антрациклин-опосредованной кардиотоксичности (АОК) [38], было прогенотипировано 256 пациенток европеоидного типа (медиана возраста — 50 лет, от 22 до 71 года) с диагнозом РМЖ, прошедших четыре курса химиотерапии с антрациклинными антибиотиками. Выявлены ассоциации между

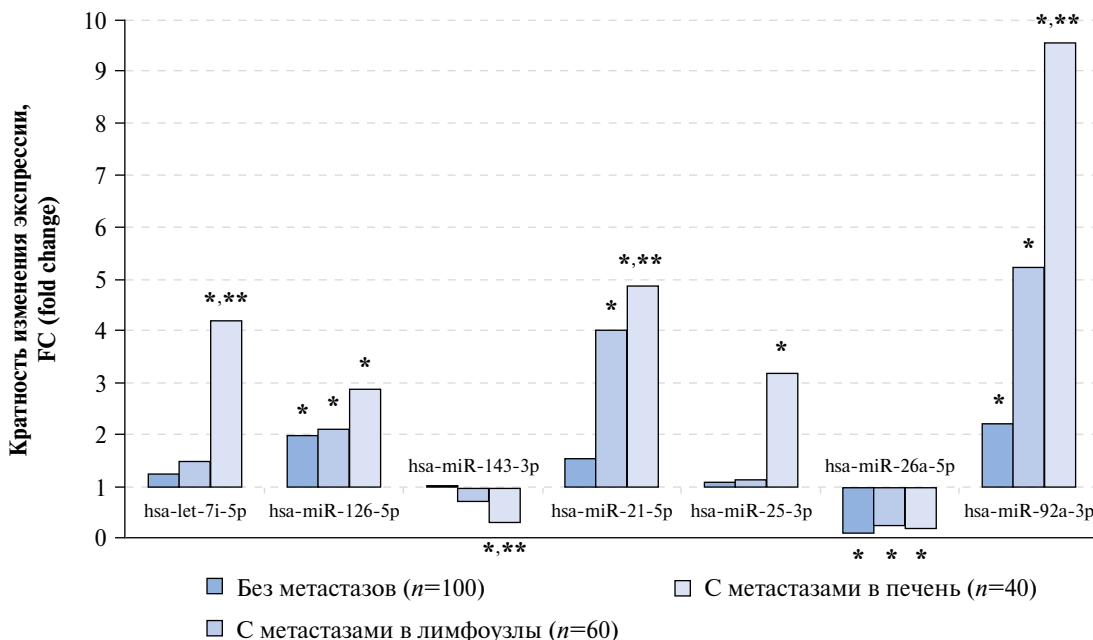


Рис. 7. Экспрессия микро-РНК в опухолевых тканях толстой кишки у больных колоректальным раком без метастазов, с метастазами в лимфоузлы и метастазами в печень (валидация результатов NGS)

Примечание. \* — статистически значимое ( $p < 0,0005$ ) отличие от нормальной ткани; \*\* — статистически значимое ( $p < 0,005$ ) отличие от группы без метастазов.



**Таблица 2.** Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов в группах пациентов с кардиотоксичностью, без признаков АОК, в европейской популяции

Генотипы/аллели	Пациенты без АОК	Пациенты с АОК	Европейская популяция (1000 Genome)
с.214Т>Сrs4673 (СУВА)			
CC	95 (0,4)	2 (0,1)	212 (0,421)
CT	100 (0,43)	16 (0,76)	238 (0,473)
TT	40 (0,17)	3 (0,14)	53 (0,105)
C	290 (0,62)	20 (0,48)	662 (0,658)
T	180 (0,38)	22 (0,52)	344 (0,342)
g.23708527G>A rs28714259			
GG	203 (0,87)	14 (0,67)	409 (0,813)
GA	31 (0,13)	5 (0,24)	90 (0,179)
AA	0 (0)	2 (0,09)	4 (0,008)
G	437 (0,93)	33 (0,79)	908 (0,903)
A	31 (0,07)	9 (0,21)	98 (0,097)

*Примечание.* АОК — антрациклин-опосредованная кардиотоксичность.

наличием полиморфных аллелей rs28714259 и rs4673 и развитием подострой и ранней хронической форм кардиотоксичности [39]. Проведенный анализ не выявил различий по частоте генотипов и аллелей обоих SNP между больными РМЖ и европейской популяцией (табл. 2).

В результате установлены ассоциации между наличием полиморфных аллелей rs28714259 и rs4673 и риском сердечно-сосудистых изменений на фоне антрациклиновой терапии, который повышался у носителей полиморфизма СУВА в 6,5 раза ( $p = 0,0023$ ), у носителей rs28714259 — в 3,3 раза ( $p = 0,0021$ ). ROC-анализ свидетельствовал о высоких качествах тестов на основе доминантных моделей rs4673 и rs28714259. В первом случае АУС составила 71,9%, во втором — 76,3%.

Итак, разрабатываемая тест-система на базе определения rs4673 и rs28714259 позволит повысить точность прогноза развития АОК и своевременно выявить группу риска пациентов, для которых необходимо скорректировать терапевтическую стратегию.

### Заключение

Герминальное тестирование и соматическое профилирование злокачественной опухоли приобретают важное значение для онкологической практики, так как имеют множество точек приложения, включая оценку риска, скрининг, дифференциальную диагностику, определение прогноза, ответ на лечение и мониторинг прогрессирования заболевания. На современном этапе определение опухолевых биомаркеров прежде всего связано с расширяющимся спектром лекарств, нацеленных

на определенные геномные изменения. Применение подавляющего большинства этих препаратов, одобренных национальными регуляторами, ограничено определенными типами рака. Тем не менее молекулярное профилирование опухолей открывает перспективы расширения использования имеющегося терапевтического арсенала и позволяет открывать новые терапевтические мишени.

Доступность генетического тестирования дает возможность пациенту оперативно получить доступ к специализированному лечению с лучшей перспективой результатов и более эффективным использованием средств.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** О.И. Кит — концепция обзора, написание части обзора, посвященной исследованиям нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, утверждение окончательного варианта статьи; А.Ю. Максимов — поиск публикаций по теме статьи, систематизация изложенных данных; Е.А. Дженкова — анализ и экспертная оценка содержания статьи; Н.Н. Тимошкина — изложение данных и финальное редактирование обзора. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Macconail LE, Garraway LA. Clinical implications of the cancer genome. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5219–5228. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4944>
2. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(11):1222–1245. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02960>
3. Гвалдин Д.Ю., Омельчук Е.П., Тимошкина Н.Н., и др. Современные представления о молекулярных механизмах в онкогенезе гастроинтестинальных стромальных опухолей // *Вопросы онкологии.* — 2020. — Т. 66. — № 1. — С. 13–22. [Gvaldin DYu, Omel'chuk EP, Timoshkina NN, et al. Sovremennye predstavleniya o molekulyarnykh mekhanizmah v onkogeneze gastrointestinal'nykh stromal'nykh opuholej. *Voprosy onkologii.* 2020;66(1):13–22. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-1-13-22>
4. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., и др. Современные прогностические факторы при колоректальном раке // *Колопроктология.* — 2021. — Т. 20. — № 2 (76). —

- С. 42–49. [Kit OI, Gevorkyan YuA, Soldatkina NV, i dr. Sovremennye prognosticheskie faktory pri kolorektal'nom rake. *Koloproktologiya*. 2021;20(76):42–49. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49>
5. Лобанова Н.В., Шишкина Л.В., Рыжова М.В., и др. Клинические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические факторы прогноза у больных с глиобластомой // *Архив патологии*. — 2016. — Т. 78. — № 4. — С. 10–19. [Lobanova NV, Shishkina LV, Ryzhova MV, i dr. Klinicheskie, immunogistohimicheskie i molekulyarno-geneticheskie faktory prognoza u bol'nyh s glioblastomoy. *Arhiv patologii*. 2016;78(4):10–19. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/patol201678410-19>
  6. Tung N, Desai N. Germline Genetic Testing for Women with Breast Cancer: Shifting the Paradigm from Whom to Test to Whom NOT to Test. *J Clin Oncol*. 2021;39(31):3415–3418. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01761>
  7. Петрусенко Н.А., Вереникина Е.В., Якубова Д.Ю., и др. Мутации в генах *BRCA1/2* у пациенток юга России со злокачественными новообразованиями яичников // *Якутский медицинский журнал*. — 2020. — Т. 4. — № 72. — С. 87–89. [Petrusenko NA, Verenikina EV, Yakubova DYU, i dr. Mutacii v genah *BRCA1/2* u pacientok yuga Rossii so zlokachestvennymi novoobrazovaniyami yaichnikov. *Yakutskij medicinskij zhurnal*. 2020;4(72):87–89. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25789/YMJ.2020.72.21>
  8. Тимошкина Н.Н., Богомолова О.А., Жужеленко И.А., и др. Исследование полиморфизмов генов *UGT1A1* и *DPYD* у пациентов с колоректальным раком // *Сибирский онкологический журнал*. — 2018. — Т. 17. — № 6. — С. 49–56. [Timoshkina NN, Bogomolova OA, Zhuzhelenko IA, i dr. Issledovanie polimorfizmov genov *UGT1A1* i *DPYD* u pacientov s kolorektal'nyim rakom. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2018;17(6):49–56. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-6-49-56>
  9. Kit OI, Vodolazhsky DI, Timoshkina NN, et al. EGFR mutations and tumor metastases in patients with non-small cell lung cancer in the South of Russia. *J of BUON*. 2017;22(6):1410–1415.
  10. Кутилин Д.С., Айрапетова Т.Г., Анистратов П.А., и др. Изменение копийности генов в опухолевых клетках и внеклеточной ДНК у больных аденокарциномой легкого // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2019. — Т. 167. — № 6. — С. 731–738. [Kutulin DS, Ajrapetova TG, Anistratov PA, i dr. Izmenenie kopijnosti genov v opuholevyh kletkah i vnekletochnoj DNK u bol'nyh adenokarcinomoy legkogo. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2019;167(6):731–738. (In Russ.)]
  11. Кит О.И., Кутилин Д.С., Лазутин Ю.Н., и др. Малоинвазивный способ диагностики рака легкого на основании изменения копийности локуса *mtDNK HV2*. Патент № 2018107176. Дата гос. регистрации 26.02.2018. [Kit OI, Kutulin DS, Lazutin YuN, i dr. Maloinvazivnyj sposob diagnostiki raka legkogo na osnovanii izmeneniya kopijnosti lokusa *mtDNK HV2*. Patent № 2018107176. Data gos. registracii 26.02.2018. (In Russ.)]
  12. Kit OI, Trifanov VS, Petrusenko NA, et al. Identification of new candidate gene sand signaling pathways associated with the development of neuroendocrine pancreatic tumours based on next generation sequencing data. *Mol Biol Rep*. 2020;47(6):4233–4243. doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05534-z>
  13. Трифанов В.С., Кит О.И., Колесников Е.Н., и др. Гетерогенность метастатической нейроэндокринной опухоли желудка // *Якутский медицинский журнал*. — 2019. — № 4 (68). — С. 124–125. [Trifanov VS, Kit OI, Kolesnikov EN, i dr. Geterogenost' metastaticheskoy nejroendokrinnoj opuholi zheludka. *Yakutskij medicinskij zhurnal*. 2019;4(68):124–125. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25789/YMJ.2019.68.35>
  14. *Нейроэндокринные опухоли*. Общие принципы диагностики и лечения: практическое руководство / под ред. В.А. Горбуновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 600 с. [Nejroendokrinnye opuholi. Obshchie principy diagnostiki i lecheniya: prakticheskoe rukovodstvo / pod red. VA Gorbunovoj. — M.: GEOTAR-Media; 2021. 600 s. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/9704-5997-3-NEU-2021-1-600>
  15. Трифанов В.С., Колесников Е.Н., Гвалдин Д.Ю., и др. Изучение прогностической роли метилирования генов-онкосупрессоров в спорадических высококодифференцированных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы // *Современные проблемы науки и образования*. — 2021. — № 3. [Trifanov VS, Kolesnikov EN, Gvaldin DYU, i dr. Izuchenie prognosticheskoy roli metilirovaniya genov-onkosupressorov v sporadicheskikh vysokodifferencirovannyh nejroendokrinnyh opuholyah podzheludochnoj zhelezy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2021;3. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17513/spno.30892>. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=30892> (accessed: 24.06.2021).
  16. Кит О.И., Гвалдин Д.Ю., Трифанов В.С., и др. Молекулярно-генетические особенности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // *Генетика*. — 2020. — Т. 56. — № 2. — С. 142–160. [Kit OI, Gvaldin DYU, Trifanov VS, i dr. Molekulyarno-geneticheskie osobennosti nejroendokrinnyh opuholej podzheludochnoj zhelezy. *Russian Journal of Genetics*. 2020;56(2):142–160. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31857/S001667582002006X>
  17. Водолажский Д.И., Кутилин Д.С., Могушкова Х.А., и др. Особенности транскрипционной активности раково-тестикулярных антигенов у больных метастатическим и нематастатическим раком молочной железы // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2018. — Т. 165. — № 3. — С. 360–364. [Vodolazhskij DI, Kutulin DS, Mogushkova HA, i dr. Osobennosti transkripcionnoj aktivnosti rakovo-testikulyarnyh antigenov u bol'nyh metastaticheskim i nemetastaticheskim rakom molochnoj zhelezy. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2018;165(3):360–364. (In Russ.)]
  18. Водолажский Д.И., Кит О.И., Могушкова Х.А., и др. Раковые тестикулярные антигены в иммунотерапии злокачественных опухолей // *Сибирский онкологический журнал*. — 2017. — Т. 16. — № 2. — С. 71–81. [Vodolazhskij DI, Kit OI, Mogushkova HA, i dr. Rakovye testikulyarnye antigeny v immunoterapii zlokachestvennyh opuholej. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2017;16(2):71–81. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-2-71-81>
  19. Вереникина Е.В., Гвалдин Д.Ю., Петрусенко Н.А., и др. Новая микро-РНК-сигнатура в прогнозировании общей выживаемости и риска рецидивов у больных серозным раком яичников // *Современные проблемы науки и образования*. — 2021. — № 3. — С. 137. [Verenikina EV, Gvaldin DYU, Petrusenko NA, i dr. Novaya mikroRNK-signatura v prognozirovanii obshchej vyzhivaemosti i riska recidivov u bol'nyh seroznym rakom yaichnikov. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2021;3:137. (In Russ.)]
  20. Iyengar M, O'Hayer P, Cole A, et al. CDK4/6 inhibition as maintenance and combination therapy for high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget*. 2018;9(21):15658–15672. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24585>
  21. Rambau PF, Vierkant RA, Intermaggio MP, et al. Association of p16 expression with prognosis varies across ovarian carcinoma histotypes: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *J Pathol Clin Res*. 2018;4(4):250–261. doi: <https://doi.org/10.1002/cjp2.109>
  22. Chen SN, Chang R, Lin LT, et al. MicroRNA in Ovarian Cancer: Biology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(9):1510. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph16091510>
  23. Zhang H, Zuo Z, Lu X, et al. MiR-25 regulates apoptosis by targeting Bim in human ovarian cancer. *Oncol Rep*. 2012;27(2):594–598. doi: <https://doi.org/10.3892/or.2011.1530>
  24. Kuang Y, Cai J, Li D, et al. Repression of Dicer is associated with invasive phenotype and chemoresistance

- in ovarian cancer. *Oncol Lett.* 2013;5(4):1149–1154. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1158>
25. Rupaimoole R, Ivan C, Yang D, et al. Hypoxia-upregulated microRNA-630 targets Dicer, leading to increased tumor progression. *Oncogene.* 2016;35(33):4312–4320. doi: <https://doi.org/10.1038/onc.2015.492>
  26. Жукова Г.В., Вереникина Е.В., Протасова Т.П., и др. Экспериментальные модели в изучении патогенеза и разработке методов лечения рака яичников (систематический обзор) // *Вопросы онкологии.* — 2021. — Т. 67. — № 4. — С. 463–473. [Zhukova GV, Verenikina EV, Protasova TP, i dr. Eksperimental'nye modeli v izuchenii patogeneza i razrabotke metodov lecheniya raka yaichnikov (sistematicheskij obzor). *Voprosy onkologii.* 2021;67(4):463–473. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-4-463-473>
  27. Gvaldin DY, Pushkin AA, Timoshkina NN, et al. Integrative analysis of mRNA and miRNA sequencing data for gliomas of various grades. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 2020;21:73. doi: <https://doi.org/10.1186/s43042-020-00119-8>
  28. Кит О.И., Тимошкина Н.Н., Пушкин А.А., и др. *Способ дифференциальной диагностики глиом на основании анализа экспрессии генов и микро-РНК.* Патент на изобретение RU 2709651 C1, 19.12.2019. [Kit OI, Timoshkina NN, Pushkin AA, i dr. *Sposob differencial'noj diagnostiki gliom na osnovanii analiza ekspressii genov i mikro-RNK.* Patent na izobretenie RU 2709651 C1, 19.12.2019. (In Russ.)]
  29. Ogunwobi OO, Mahmood F, Akingboye A. Biomarkers in Colorectal Cancer: Current Research and Future Prospects. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5311. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21155311>
  30. Kit OI, Vodolazhsky DI, Kutillin DS, et al. A proteomics analysis reveals 9Up-regulated proteins associated with altered cell signaling in colon cancer patients. *Protein J.* 2017;36(6):513–522. doi: <https://doi.org/10.1007/s10930-017-9746-6>
  31. Кит О.И., Солдатова К.И., Кутилин Д.С., и др. Раково-тестиккулярные антигены в диагностике опухолей толстой кишки // *Современные проблемы науки и образования.* — 2018. — № 2. [Kit OI, Soldatova KI, Kutilin DS, Vodolazhskij DI. Rakovo-testikulyarnye antigeny v diagnostike opuholej tolstoj kishki. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2018;2. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17513/spno.27449>. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27449>
  32. Кит О.И., Солдатова К.И., Колесников Е.Н., и др. *Способ прогнозирования развития метастазов в печени у больных раком толстой кишки.* Патент № 2686687 от 30.04.2019. Бюл. № 13. [Kit OI, Soldatova KI, Kolesnikov EN, Kutilin DS. *Sposob prognozirovaniya razvitiya metastazov v pecheni u bol'nyh rakom tolstoj kishki.* Patent № 2686687 от 30.04.2019, Byul. № 13. (In Russ.)]
  33. Kit OI, Vodolazhsky DI, Kolesnikov EN, et al. Epigenetic markers of esophageal cancer: DNA Methylation. *Biomed Khim.* 2016;62(5):520–526. doi: <https://doi.org/10.18097/PBMC20166205520>
  34. Кит О.И., Водолажский Д.И., Двадненко К.В., и др. Аберрантное метилирование промоторных участков генов APC, CDH13 и MGMT у больных колоректальным раком // *Сибирский онкологический журнал.* — 2016. — Т. 15. — № 2. — С. 48–55. [Kit OI, Vodolazhskij DI, Dvadnenko KV, i dr. Aberrantnoe metilirovanie promotornykh uchastkov genov APC, CDH13 i MGMT u bol'nyh kolorektal'nym rakom. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2016;15(2):48–55. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-2-48-55>
  35. Тарасов В.А., Матишов Д.Г., Шин Е.Ф., и др. Аберрантная экспрессия микро РНК при развитии злокачественных опухолей толстой кишки // *Генетика.* — 2014. — Т. 50. — № 10. — С. 1232. [Tarasov VA, Matishov DG, Shin EF, i dr. Coordinated aberrant expression of miRNAs in colon cancer. *Russian Journal of Genetics.* 2014;50(10):1090–1101. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.7868/S0016675814080104>
  36. Новикова И.А., Тимошкина Н.Н., Кутилин Д.С. Дифференциальная экспрессия микро-РНК в опухолевых и нормальных тканях толстой кишки // *Якутский медицинский журнал.* — 2020. — Т. 4. — № 72. — С. 74–81. [Novikova IA, Timoshkina NN, Kutilin DS. Differencial'naya ekspressiya mikroRNK v opuholevyh i normal'nyh tkanyah tolstoj kishki. *Yakutskij medicinskij zhurnal.* 2020;4(72):74–81. (In Russ.)]
  37. Reizine N, Vokes EE, Liu P, et al. Implementation of pharmacogenomic testing in oncology care (PhOCus): study protocol of a pragmatic, randomized clinical trial. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920974118. doi: <https://doi.org/10.1177/1758835920974118>
  38. Кит О.И., Гвалдин Д.Ю., Омельчук Е.П., и др. Современные представления о предикторах и биомаркерах ранней диагностики, антрациклин-опосредованной кардиотоксичности (обзор литературы) // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2020. — Т. 65. — № 3. — С. 141–148. [Kit OI, Gvaldin DY, Omel'chuk EP, i dr. Sovremennye predstavleniya o prediktorah i biomarkerah rannej diagnostiki, antraciklin-oposredovannoj kardiotoksichnosti (obzor literatury) // *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2020;65(3):141–148. (In Russ.)]
  39. Gvaldin DY, Timoshkina NN, Vladimirova LY, et al. Polymorphisms rs4673 and rs28714259 in predicting anthracycline-mediated cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Klin Onkol.* 2021;34(6):1–4. doi: <https://doi.org/10.48095/ckco2021463>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Дженкова Елена Алексеевна**, д.б.н., профессор [*Elena A. Jenkova*, PhD in Biology, Professor];  
адрес: 344037, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63 [address: 63 Liniya 14 str., 344037, Rostov on Don, Russia];  
e-mail: [rnioi@list.ru](mailto:rnioi@list.ru), SPIN-код: 6206-6222, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>

**Кит Олег Иванович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Oleg I. Kit*, MD, PhD, Professor,  
Corresponding Member of the RAS]; e-mail: [onko-secretar@mail.ru](mailto:onko-secretar@mail.ru), SPIN-код: 1728-0329,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

**Максимов Алексей Юрьевич**, д.м.н., профессор [*Alexey Yu. Maksimov*, MD, PhD, Professor];  
e-mail: [onko-secretar@mail.ru](mailto:onko-secretar@mail.ru), SPIN-код: 7322-5589, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>

**Тимошкина Наталья Николаевна**, к.б.н. [*Natalya N. Timoshkina*, PhD in Biology];  
e-mail: [n\\_timoshkina@mail.ru](mailto:n_timoshkina@mail.ru), SPIN-код: 9483-4330, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6358-7361>