

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.05.3-14>

Хромосомная нестабильность при раке желудка

Немцова М.В.^{1,2}, Молчанов А.Д.^{1,4}, Кузнецова Е.Б.^{1,2}, Буре И.В.^{1,3}

- 1 – Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
- 2 – ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» 115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1
- 3 – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1
- 4 – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

В исследовании The Cancer Genome Atlas (TCGA) с учетом выявляемых методом полноэкзомного секвенирования изменений копийности хромосомных локусов, экспрессии генов, метилирования ДНК и активности белков предложена молекулярная классификация рака желудка на четыре подтипа: подтип, ассоциированный с вирусом Эпштейна-Барр (EBV+), подтип, ассоциированный с микросателлитной нестабильностью (MSI), хромосомно-нестабильный подтип (CIN) и геномно стабильный подтип (GS). Однако в настоящее время подтип CIN недостаточно охарактеризован и не имеет эффективных и удобных маркеров для диагностики, молекулярной и гистологической верификации. Подтип CIN характеризуется наличием хромосомной нестабильности, которая проявляется повышенной частотой анеуплоидий и/или структурных хромосомных перестроек в опухолевых клетках. Структурные перестройки при раке желудка CIN являются неслучайными и выявляются в определенных хромосомных локусах, которые часто подвергаются перестройкам в результате определенной структурной организации. В обзоре рассмотрены молекулярные механизмы и возможные причины, приводящие к появлению хромосомной нестабильности в опухолях желудка, представлены характерные перестройки хромосомных локусов и их влияние на развитие и клиническое течение заболевания, а также перечислены драйверные гены, их функции и возможности их таргетирования.

Ключевые слова: рак желудка, хромосомная нестабильность, численная нестабильность, структурная нестабильность, подтип рака желудка с хромосомной нестабильностью, анеуплоидия, структурные перестройки хромосомных локусов, гены-драйверы.

Для цитирования: Немцова М.В., Молчанов А.Д., Кузнецова Е.Б., Буре И.В. Хромосомная нестабильность при раке желудка. *Медицинская генетика* 2024; 23(5): 3-14.

Автор для корреспонденции: Марина Вячеславовна Немцова; **e-mail:** nemtsova_m_v@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-75-10117-П).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 12.05.2024

Chromosomal instability in gastric cancer

Nemtsova M.V.^{1,2}, Molchanov A.D.^{1,4}, Kuznetsova E.B.^{1,2}, Bure I.V.^{1,3}

- 1 – I.M. Sechenov First Moscow state medical university 8-2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation
- 2 – N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics 1, Moskvorechye st., Moscow, 115522, Russian Federation
- 3 – Russian Medical Academy of Continuous Professional Education 2/1 Barrikadnaya st., Moscow, 125993, Russian Federation
- 4 – N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

The Cancer Genome Atlas (TCGA), using approaches based on the analysis of full-exome sequencing, changes in the copy of chromosomal loci, gene expression, DNA methylation and protein activity, proposed a molecular classification of gastric cancer into four subtypes: the subtype associated with Epstein-Barr virus (EBV+), the subtype associated with microsatellite instability (MSI), chromosomally unstable subtype (CIN) and genomically stable subtype (GS). However, the subtype of GC with chromosomal instability is still insufficiently described and does not have effective and convenient markers for diagnosis, molecular and histological verification. The CIN subtype of GC is characterized by the presence of chromosomal instability, which is manifested by an increased frequency of aneuploidies and/

or structural chromosomal rearrangements in tumor cells. Structural rearrangements in CIN subtype of GC are not accidental and are detected in certain chromosomal loci, which are often subject to rearrangements as a result of a certain structural organization. The review considers the molecular mechanisms and possible causes leading to the appearance of chromosomal instability in GC, presents the common rearrangements of chromosomal loci and their impact on the development and clinical course of the disease, as well as lists the driver genes, their functions and the possibilities of targeting them in CIN subtype of GC.

Keywords: gastric cancer, chromosomal instability, numerical instability, structural instability, subtype of gastric cancer with chromosomal instability, aneuploidy, structural rearrangements of chromosomal loci, driver genes.

For citation: Nemtsova M.V., Molchanov A.D., Kuznetsova E.B., Bure I.V. Chromosomal instability in gastric cancer. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2024; 23(5): 3-14. (In Russian).

Corresponding author: Marina V. Nemtsova; **e-mail:** nemtsova_m_v@mail.ru

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation (project Ref. No. 20-75-10117-П).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 12.05.2024

Введение

Рак желудка (РЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований, занимает пятое место в мире по распространенности и составляет 7% от общей заболеваемости злокачественными новообразованиями с самым высоким уровнем заболеваемости в Азии [1]. Обычно РЖ выявляют на поздних стадиях, поэтому пациенты имеют неблагоприятный прогноз и ограниченные возможности лечения [2]. РЖ традиционно подразделяют на кишечный, диффузный и смешанный типы по классификации по Лорен, основанной на гистопатологии [3]. Несмотря на то, что система классификации по Лорен широко используется в клинике, она не дает точной информации о течении опухолевого процесса у пациентов и не позволяет сделать выбор оптимального терапевтического подхода [3]. Относительная частота кишечного, диффузного и недифференцированных типов составляет около 54%, 32% и 15% соответственно [4]. Кишечный и диффузный РЖ имеют значительные различия в этиологии, эпидемиологии, механизмах канцерогенеза, биологическом поведении и прогнозе [5]. РЖ диффузного типа ассоциирован с мутациями в гене *CDH1*, кодирующем молекулу клеточной адгезии E-кадгерин [6], и часто демонстрирует изменение экспрессии гена *RHOA* (ras homolog family member A), который относится к семейству малых ГТФ-аз и участвует в формировании цитоскелета и клеточной адгезии. РЖ кишечного типа связан с атрофическим гастритом и инфекцией *Helicobacter pylori* [7].

Исследовательская группа The Cancer Genome Atlas (TCGA) предложила систему классификации опухолей, основанную на профилировании молекулярных изменений в опухолевом геноме [8]. В исследовании TCGA с учетом выявляемых методом полноэкзомно-

го секвенирования изменений копийности хромосомных локусов, экспрессии генов, метилирования ДНК и активности белков предложена молекулярная классификация РЖ на четыре подтипа: подтип, ассоциированный с вирусом Эпштейна-Барр (EBV+), подтип, ассоциированный с микросателлитной нестабильностью (MSI), хромосомно-нестабильный подтип (CIN) и геномно стабильный подтип (GS) [3,8]. Предложенная молекулярная классификация сегодня способствует развитию исследований, направленных на улучшение диагностики и лечения пациентов. Однако в настоящее время некоторые молекулярные подтипы РЖ, включая подтип CIN недостаточно охарактеризованы и не имеют эффективных и удобных маркеров для диагностики и молекулярной и гистологической верификации [9].

Известно, что злокачественные опухоли характеризуются высоким уровнем аномальных геномных изменений, называемых нестабильностью генома. Геномную нестабильность можно разделить на микросателлитную нестабильность (MSI) и хромосомную нестабильность (CIN) [10], причем оба типа нестабильности указывают на мутаторный фенотип опухоли [11]. Мутации, происходящие с высокой частотой в районах микросателлитных повторов, являются отличительной чертой MSI, которая связана с генетическими или эпигенетическими изменениями генов *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и *MLH1*, кодирующих белки, относящиеся к системе репарации неспаренных оснований (MMR) [12]. Геномные изменения, происходящие на хромосомном уровне, называют CIN. И если сегодня диагностика подтипа РЖ с MSI хорошо изучена, то в отношении CIN РЖ тестирование является более сложным и требует глубокого знания основных механизмов, приводящих к хромосомной нестабильности [13].

Типы хромосомной нестабильности и механизмы ее возникновения при подтипе CIN РЖ

Хромосомная нестабильность является одним из основных признаков солидных опухолей и рассматривается как вариант нестабильности генома, приводящий к злокачественной трансформации [14]. Подтип CIN РЖ обусловлен хромосомной нестабильностью, которая проявляется повышением частоты анеуплоидий и/или структурных хромосомных перестроек. Известно, что хромосомная нестабильность и анеуплоидия не идентичны, клетка может быть анеуплоидной, но иметь стабильный кариотип [10,15]. Так, клетки пациентов с синдромом Патау (трисомия 13), синдромом Эдвардса (трисомия 18) и синдромом Дауна (трисомия 21) или синдромом Клайнфельтера (47, XXУ) содержат 47 хромосом и, следовательно, являются анеуплоидными, но не проявляют повышенную частоту хромосомных изменений. Однако связь между анеуплоидией и канцерогенезом подтверждает факт, что при синдроме Дауна пациенты имеют в 200 раз более

высокий риск развития гематологических злокачественных новообразований [16].

Опухолевая клетка с хромосомной нестабильностью характеризуется высокой частотой накопления хромосомных перестроек и нестабильностью кариотипа. Хромосомную нестабильность можно разделить на численную нестабильность (n-CIN), связанную с изменением числа целых хромосом (анеуплоидия) или целых геномов (полиплоидия), а также структурную нестабильность, связанную с накоплением хромосомных перестроек (s-CIN) (рисунок).

Численные изменения хромосом n-CIN обычно проявляются анеуплоидией, изменением количества отдельных хромосом от нуллисомии до тетрасомии, или затрагивают целый геном, изменяя его состояние от гаплоидного до тетраплоидного. Хромосомные перестройки при s-CIN могут принимать различные формы, к которым относятся делеции, дупликации, инверсии, инсерции, транслокации, появление дицентрических, дериватных или кольцевых хромосом. Увеличение частоты хромосомных перестроек приводит к проблемам клеточного деления и к наруше-

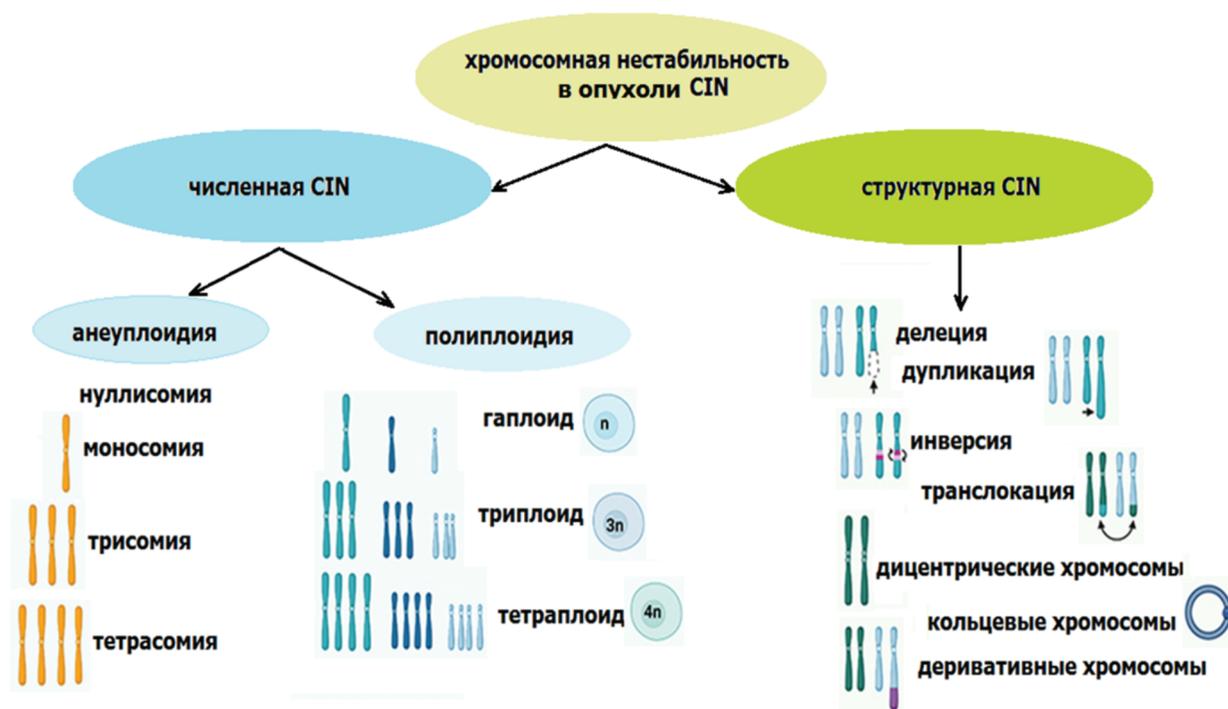


Рисунок. Типы хромосомной нестабильности в опухолевой ткани [17].

Figure. Types of chromosomal instability [17].

нию сегрегации хромосом в митозе, что способствует еще большему усилению хромосомной нестабильности. Эти изменения приводят к потере или увеличению количества генетического материала, что имеет важные последствия для роста и прогрессии опухоли, влияя на экспрессию генов, расположенных в критических районах [17].

Основной причиной развития n-CIN и анеуплоидии являются ошибки митоза, которые приводят к неправильной сегрегации хромосом. Нарушение сегрегации хромосом возникает как следствие митотических дисфункций, таких как моно- или мультиполярность веретена, изменение стабильности или динамики микротрубочек, дефекты когезии и сборки кинетохор или дисфункции контрольной точки сборки веретена [18]. Основной причиной, приводящей к проблемам распределения целых хромосом, является неправильное прикрепление, когда один кинетохор прикрепляется к микротрубочкам, отходящим от обоих полюсов веретена [19]. В этих случаях возникает отставание аномально ориентированной хромосомы в анафазе, что препятствует ее правильному расхождению. Важную роль в развитии хромосомной нестабильности играют нарушения в генах, отвечающих непосредственно за регуляцию клеточного деления и организацию веретена. Идентифицировано несколько генов, специфически связанных с CIN РЖ, включая *AURKA*, *AURKB*, *CCNB1* и *CDK1*, которые участвуют в регуляции митоза и контроле клеточного цикла, они часто амплифицируются или гиперэкспрессируются при этом подтипе [20].

Кроме неправильной сегрегации хромосом во время митоза фенотип CIN также может быть вызван дисфункцией различных клеточных процессов, к которым относятся нарушение контрольных точек клеточного цикла, митотический стресс, индуцированный онкогенами, а также репликативный стресс [13].

Репликативный стресс является состоянием, при котором остановившиеся или медленно прогрессирующие вилки репликации мешают своевременному и безошибочному завершению S-фазы, он является основной причиной структурной нестабильности, приводящей к структурным абберациям хромосом. Стресс репликации обусловлен некоторыми экзогенными и эндогенными факторами. К ним можно отнести повреждение ДНК или образование аддуктов, вызванных химическими соединениями, ультрафиолетовым или ионизирующим излучением, активными формами кислорода, побочными продуктами клеточного метаболизма, дисбалансом пула нуклеотидов или нехваткой факторов репликации [21]. Другая по-

тенциальная причина репликативного стресса связана с генетическими и эпигенетическими особенностями определенных хромосомных локусов, таких как теломеры, центромеры, локусы рибосомных генов (рДНК) или ломкие сайты, которые трудно реплицировать из-за присутствия повторяющихся последовательностей, которые могут образовывать вторичные структуры, изменять конформацию хроматина [18]. Также при неправильной координации процессов репликации и транскрипции они могут мешать друг другу, изменяя динамику, индуцируя конфликты транскрипции-репликации и способствуя образованию R-петель, трехцепочечных структур, состоящих из гибрида РНК-ДНК и одноцепочечных ДНК с петлями (ssDNA). Все эти источники могут индуцировать устойчивый репликационный стресс, что приводит к связанным с репликацией двухцепочечным разрывам ДНК и хромосомным поломкам, которые способствуют s-CIN [22].

Сама по себе хромосомная нестабильность не приводит непосредственно к канцерогенезу, но дает больше возможностей для нарушения ограничений пролиферативного потенциала и приобретения признаков опухоли [23]. Сегодня взгляды на CIN меняются. Хотя очевидно, что CIN способствует канцерогенезу, опухолевой прогрессии и метастазированию, но она делает опухолевую клетку более чувствительной к некоторым видам лечения, а также способствует активации иммунной системы хозяина, направляя ее на борьбу с опухолевыми клетками [24,25].

Хотя проведено много исследований, но причина CIN в опухолевой клетке до сих пор изучена недостаточно. Для объяснения связи CIN с канцерогенезом предложено несколько гипотез. Одна из теорий утверждает, что CIN является результатом изменений в онкогенах и генах-супрессорах опухолей. Например, активация онкогенов, таких как *RAS* и *MYC*, может привести к увеличению геномных аббераций [26], а повреждение генов-супрессоров опухолей, таких как *TP53* (p53), может ухудшать фенотип CIN [27]. Другая теория постулирует, что анеуплоидия возникает случайно, когда в клетках появляется аномальная хромосома, которая вызывает аномальное клеточное деление и нестабильность клеточной сегрегации, что приводит к нарушению кариотипа в дочерних клетках без генетических изменений в онкогенах или генах-супрессорах [28]. Еще одна теория предполагает, что CIN возникает в результате ранних мутационных событий в генах, ответственных за фенотип CIN, механизм, аналогичный MSI

[29]. Чтобы выявить точную причину возникновения CIN, определить механизмы и патологические пути, необходимы дополнительные исследования.

Нарушения хромосомных локусов в опухолевой ткани, характерные для подтипа CIN РЖ

Хромосомные перестройки при CIN РЖ являются не случайными и выявляются в определенных хромосомных локусах, которые часто подвергаются перестройкам в результате своей структурной организации. Как правило, такие перестройки могут способствовать злокачественной трансформации, поскольку связаны с активацией онкогенов и инактивацией генов-супрессоров (таблица).

В коротком плече хромосомы 1 (1p) располагаются несколько генов-супрессоров опухолевого роста, в том числе *CDKN2C* (1p32.3), который играет важную роль в регуляции клеточного цикла. Инактивация или потеря *CDKN2C* может привести к неконтролируемой пролиферации клеток и росту опухоли [30]. В локусе 1p36.32 расположен один из генов-кандидатов, *TP73*, который имеет структурную и функциональную гомологию с *TP53* и также часто теряется при РЖ [27]. К другим генам, расположенным в области 1p и связанным с РЖ, можно отнести ген *PRDM16*, который кодирует фактор транскрипции, регулирует состояние хроматина и играет важную роль в дифференцировке жировой ткани. Он описан как онкопротеин при различных типах опухолей, включая РЖ [31]. Потеря генетического материала на коротком плече хромосомы 1p связана с повышенной агрессивностью опухоли и неблагоприятным прогнозом для пациента [32].

Другим локусом, который часто перестраивается при РЖ, является район 1q. Гомозиготная делеция в локусе 1q32.1 связана с потерей гена *CDK18*, кодирующего циклин зависимую протеинкиназу, которая фосфорилирует белки, участвующие в переходе G1/S митотического клеточного цикла. Потеря этого белка может привести к нарушению регуляции контрольной точки клеточного цикла, увеличению нестабильности генома и развитию РЖ [33].

В районе 1q22 расположен ген *MUC1*, продукт которого – мембраносвязанный муцин, играющий важную роль в защите эпителиальных клеток желудка от патогенов, инициирующих воспаление и канцерогенез. *MUC1* является онкогеном, его экспрессия усиливается в результате увеличения копийности хромосомного материала в опухолевой ткани РЖ и связана

с агрессивными патологическими особенностями, более глубокой инвазией, метастазированием в лимфатические узлы и отдаленными метастазами [34].

В коротком плече хромосомы 3 (3p) локализуются гены-супрессоры *FHIT* и *RASSF1A*. Потеря 3p связана с более агрессивным фенотипом и неблагоприятным прогнозом у больных [35]. Белок, кодируемый геном *RAP2B*, является членом семейства онкогенов *RAS*, ген локализован в 3q25. Его потеря приводит к нарушению регуляции пути *RAS*, что может вызвать геномную нестабильность и прогрессирование РЖ [36]. Потеря этих генов приводит к активации онкогенных путей, а также связана с повышением метастатического потенциала и снижением общей выживаемости [37].

Длинное плечо хромосомы 5 (5q) содержит несколько генов-супрессоров опухолей, включая *APC*, который регулирует сигнальный путь Wnt, участвующий в пролиферации клеток. Потеря *APC* приводит к активации пути Wnt и способствует росту опухоли. Потеря 5q связана с более инвазивным фенотипом опухоли, метастазированием в лимфатические узлы и плохим прогнозом для пациента [38].

Появление дополнительного материала длинного плеча хромосомы 8 (8q) является наиболее частым изменением при подтипе CIN РЖ. Показано, что увеличение копийности 8q способствует клеточной пролиферации, инвазии и прогрессированию опухоли за счет активации онкогенов, расположенных на этой хромосоме [35]. Распространенным структурным изменением при CIN РЖ является амплификация гена *MYC*, расположенного на хромосоме 8q24. Ген *MYC* кодирует фактор транскрипции, регулирующий клеточную пролиферацию, дифференцировку и клеточный метаболизм. Активация и гиперэкспрессия *MYC* приводят к неконтролируемому делению клеток и росту опухоли [39].

Достаточно значимыми для развития CIN РЖ являются перестройки хромосом 17p и 18q. На хромосоме 17 расположен ген *TP53*, который является хорошо известным супрессором опухолевого роста, участвующим в репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и апоптоза. Мутация или потеря *TP53* позволяет клеткам избежать апоптоза, запрограммированной гибели клеток, что способствует росту и развитию опухоли [40]. Исследуя карциномы желудка, Rukai Zhang с соавт. определили два состояния хромосомной целостности в первичных опухолях. Более половины опухолей демонстрировали анеуплоидию и регионарную CIN, тогда как примерно треть были хромосомно стабильными. Авторы связали CIN с потерей функции и мута-

ционным статусом *TP53* и предположили, что клинически CIN способствовала повышению чувствительности опухоли к ДНК-повреждающим препаратам [41].

Потеря 18q связана с повышенной агрессивностью опухоли и неблагоприятным прогнозом для пациента [42]. В этом районе на хромосоме 18 расположены несколько генов-супрессоров опухолей: *DCC*, *SMAD4* и *PLCD1*, участвующих в регуляции клеточного цикла, репарации ДНК и ангиогенезе. Инактивация или потеря этих генов приводят к нарушению нормальной пролиферации, что способствует росту опухоли [40].

Другие частые хромосомные аномалии, наблюдаемые при CIN РЖ, включают увеличение копиюности 20q и 20p. Амплифицированные районы на хромосоме 20q содержат различные функционально важные гены, участвующие в регуляции клеточного цикла (*E2F1*, *TPX2*, *KIF3B*, *PIGT* и *B4GALT5*), регулирующие метилирование ДНК и ремоделирование хроматина (*ASXL1*, *AHCY* и *C20orf20*), а также транскрипцию (*TCEA2*) [43]. Амплификация района хромосомы

20q связана с нарушением нескольких специфических сигнальных путей, включая MAPK и сигнальный путь p53 [44]. Кроме того, в амплифицированном локусе 20q13.33 локализованы несколько длинных некодирующих РНК (lncRNAs), дифференциально экспрессирующихся в тканях РЖ. Показано, что новая онкогенная днРНК LINC00659 активируется в тканях РЖ, и связана со стадией заболевания и метастазированием в лимфатические узлы [45].

Еще одним структурным изменением, характерным для CIN РЖ, является амплификация *HER2*, гена рецептора 2 эпидермального фактора роста человека, который участвует в регуляции роста и пролиферации клеток. При CIN РЖ часто наблюдается амплификация *HER2*, что позволяет использовать это изменение в качестве терапевтической мишени для лечения пациентов с РЖ [46].

Таким образом, хромосомные перестройки являются отличительной чертой CIN РЖ и могут иметь важные последствия для развития опухоли, ее тече-

Таблица. Хромосомные нарушения, характерные для РЖ с CIN.

Table. Chromosomal abnormalities in CIN subtype of GC.

Локус	Гены	Функция	Ассоциация с клиникой	Ссылка
1p	<i>TP73</i>	регуляция клеточного цикла и апоптоза	наличие мутаций коррелирует с риском возникновения РЖ	[27]
1p	<i>PRDM16</i>	регуляция состояния хроматина	повышенное количество копий гена ассоциировано с поздней стадией РЖ и плохим прогнозом	[31]
1q	<i>CDK18</i>	регуляция клеточного цикла	инактивация гена способствует прогрессии РЖ	[33]
1q	<i>MUC1</i>	защита эпителиальных клеток желудка от патогенов, инициирующих воспаление и канцерогенез	увеличение копиюности ассоциировано с повышенной агрессивностью опухоли	[34]
3p	<i>RASSF1A</i>	регуляция клеточного цикла	делеция гена ассоциирована с метастазами и снижением общей выживаемости	[37]
3q	<i>RAP2B</i>	регуляция сигнального пути RAS	инактивация гена способствует прогрессии РЖ	[31]
5q	<i>APC</i>	регуляция сигнального пути Wnt	делеция гена ассоциирована с прогрессией опухоли и плохим прогнозом	[36]
8q	<i>MYC</i>	регуляция клеточной пролиферации и дифференцировки	активация гена способствует инвазии и прогрессированию опухоли	[39]
17p	<i>TP53</i>	регуляция клеточного цикла, репарации ДНК и апоптоза	инактивация гена ассоциирована с агрессивным характером опухоли и неблагоприятным прогнозом	[40]
18q	<i>DCC</i> , <i>SMAD4</i> , <i>PLCD1</i>	регуляции клеточного цикла, репарации ДНК и ангиогенезе	потеря локуса ассоциирована с повышенной агрессивностью опухоли	[42]
20q	<i>UBE2C</i>	регуляция пролиферации и миграции	амплификация локуса связана с повышенной агрессивностью опухоли и плохим прогнозом	[47]
20q	<i>C20orf20</i>	регуляция метилирования ДНК и ремоделирования хроматина	амплификация локуса связана с повышенной агрессивностью опухоли	[43]

ния и ответа на терапию. Выявление конкретных генов и геномных локусов, которые часто изменяются при CIN РЖ, тесно связано с разработкой новых методов лечения, которые, используя эти аномалии, приведут к улучшению результатов терапии пациентов с этим агрессивным заболеванием.

Драйверные гены, связанные с опухолеобразованием и лечением подтипа CIN РЖ

Мутационное профилирование является одним из направлений, которое позволяет классифицировать опухоли в зависимости от спектра соматических мутаций и выявлять специфические молекулярные подтипы. Исследование профиля соматических мутаций в генах, вовлеченных в канцерогенез, позволяет выявить основные (драйверные) мутационные события, которые определяют клиническое поведение опухоли, ее агрессивность, инвазию и метастазирование, а также определить мишени для действия противоопухолевой таргетной терапии. Соматические мутации опухолевого генома принято делить на драйверные и пассажирские. Драйверные мутации обеспечивают опухолевой клетке ростовые преимущества и способствуют прогрессии опухолевого клона. Пассажирские мутации возникают, как следствие клональной экспансии опухолевых клеток и не являются значимым этапом в развитии опухоли. Не только мутации в драйверных генах являются важным этапом для развития и роста опухоли, но и изменение экспрессии этих генов также играет важную роль. Обычно драйверные гены представляют собой основные звенья определенных молекулярных патологических путей, изменение их функции тесно связано с нарушением всего патологического пути. Сегодня достаточно хорошо известны изменения в драйверных генах для других подтипов РЖ, тогда как драйверные мутации для CIN РЖ изучены недостаточно.

Гены, регулирующие клеточный цикл и ответ на повреждение ДНК

Ген *TP53*, по последним данным, связан с развитием хромосомной нестабильности при РЖ или даже может являться причиной развития CIN [41]. Исследования мутационного профиля *TP53* при РЖ подтвердили повышение частоты соматических мутаций в хромосомно нестабильных карциномах желудка [48]. *TP53* является геном-супрессором опухоли, который играет решающую роль в регуляции клеточного цикла и реак-

ции на повреждение ДНК. Мутации в *TP53* часто наблюдаются при CIN РЖ и связаны с плохим прогнозом, а также с устойчивостью к химиотерапии и таргетным агентам. По данным TCGA, CIN РЖ обычно демонстрируют кишечный фенотип и часто являются мутантными по *TP53* (71% случаев), что доказывает, что потеря функции *TP53* напрямую связана с развитием подтипа CIN РЖ [41]. Ген *TP53*, кодирует белок p53, который представляет собой фактор транскрипции, регулирующий деление клеток в ответ на различные стрессы, действуя как ключевой механизм точной противоопухолевой защиты [49]. Большинство мутаций *TP53* локализуется в центральном ДНК-связывающем домене и приводит к нарушению функции связывания с регуляторными районами генов-мишеней. Некоторые миссенс-мутации обладают доминантно-негативным ингибированием *TP53* дикого типа, образуя гетеродимеры с нормальным белком, что приводит к усилению онкогенной функции в отсутствие *TP53* дикого типа [50]. Миссенс-мутации часто делают белок p53 устойчивым к протеолитической деградации убиквитинлигазами, такими как MDM2, COP1, PIRH2 и TRIM24. Их экспрессия индуцируется p53, и поэтому они образуют петлю отрицательной обратной связи для контроля стационарных уровней белка в клетках, обеспечивая высокие уровни стабильного мутантного белка p53 [51].

Ген *CCNB1*, также известный как циклин В1, представляет собой ген, который кодирует G2/митотически-специфический белок циклин-В1. Было обнаружено, что *CCNB1* играет значительную роль в канцерогенезе, особенно при РЖ [52]. Исследования показали, что *CCNB1* гиперэкспрессируется при CIN РЖ, причем экспрессия наблюдается как в ядре, так и в цитоплазме клеток [53]. Его гиперэкспрессия связана с плохим прогнозом и снижением общей выживаемости, и нацеливание на *CCNB1* может быть многообещающим в качестве терапевтической стратегии [54]. Ген *CCNB1* играет решающую роль в регуляции клеточного цикла и онкогенезе РЖ, особенно при CIN РЖ.

CDK1 (циклин-зависимая киназа 1) является ключевым регулятором клеточного цикла и играет важную роль в развитии и прогрессировании различных видов рака, включая РЖ. CDK1 необходим для перехода клетки в митотическую фазу. Он часто гиперэкспрессируется при раке, и его активность коррелирует с плохим прогнозом у онкологических больных [55]. CDK1 действует как киназа, которая фосфорилирует hTERT (обратная транскриптаза теломеразы человека) по T249 во время митоза, что чаще происходит при агрессивных

и запущенных формах рака и указывает на дополнительную роль CDK1 в его прогрессировании. Нацеливание на CDK1 в сочетании с обычными терапевтическими схемами является многообещающим подходом, учитывая роль его в развитии рака [56]. Ингибирование активности CDK может привести к остановке клеточного цикла и блокировать рост и пролиферацию опухолевых клеток. Ингибиторы CDK вызывают остановку клеточной популяции в фазе G1, предотвращая переход от G1 к S-фазе [57]. Было показано, что ингибиторы CDK избирательно снижают рост, миграцию, инвазию клеток РЖ с мутацией *CDKN2A* [58], [59]. Ингибиторы CDK, такие как PD-0332991, показали хорошие результаты в доклинических исследованиях и проходят клинические испытания для лечения распространенного РЖ [60]. Динациклиб, комплексный ингибитор CDK, включая CDK1, и его современные аналоги показали хорошую противоопухолевую активность в доклинических испытаниях по сравнению с более ранними препаратами, подавляя рост широкого спектра опухолей, и хороший терапевтический эффект у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями [61].

Гены, регулирующие процесс клеточного деления

Как было описано выше, нарушение клеточного деления является одной из причин развития CIN РЖ, поэтому к драйверным генам можно отнести гены, участвующие в регуляции митоза. Ген *AURKA* (Аврора киназа А) расположен на 20q13 и кодирует серин-треонинкиназу, которая фосфорилирует целую сеть субстратов, связанных с регуляцией клеточного деления [62]. Белок *AURKA* играет роль в формировании микротрубочек, поддержании целостности центросом, веретена деления и правильном цитокинезе [63], поэтому его амплификация и гиперэкспрессия при CIN РЖ может рассматриваться как причина хромосомной нестабильности.

Многие из субстратов, с которыми взаимодействует *AURKA*, участвуют в организации митоза, поэтому aberrантная экспрессия *AURKA* в различных типах опухолей связана с дефектами митоза [64]. *AURKA* фосфорилирует Ser10 в хвосте гистона H3, осуществляя процесс инициации митоза [65]. Фосфорилирование с помощью *AURKA* белка NDEL1 в сайте Ser251 необходимо для разделения и созревания центросом. Фосфорилированный NDEL1 проявляет высокое сродство к митотическому белку TACC3, привлекая его

к центросоме. Белок TACC3 также является субстратом для *AURKA* и локализуется в митотических веретенах после фосфорилирования по Ser558 [66]. Белковый комплекс NDEL1-TACC3, активируемый и иницируемый *AURKA*, играет важную роль в созревании и разделении центросом во время митоза. Другой ассоциированный с центросомой белок, SPAP, непосредственно взаимодействует с *AURKA* и фосфорилируется по Ser467 для поддержания целостности полюса веретена [67]. ASAP также является белком, ассоциированным с веретеном, нарушение регуляции которого вызывает серьезные митотические дефекты [68]. Активатор *AURKA* TPX2 является субстратом для *AURKA* с сайтами фосфорилирования в Ser121 и Ser125, он необходим для установления нормальной длины веретена и взаимодействия с цитоплазматическим линкер-ассоциированным белком 1 [69]. PLK1 является важной митотической киназой, регулирующей множество аспектов процесса клеточного деления, и для его активации требуется фосфорилирование Thr210 в T-петле киназного домена. Сообщалось, что *AURKA* отвечает за фосфорилирование Thr210 PLK1, которое необходимо для восстановления контрольной точки [70]. Другое исследование показало, что фосфатаза CDC25B фосфорилирует *AURKA* по сайту Ser353, что способствует переходу G2-M [71].

Кроме участия в процессе митоза, *AURKA* важен для регуляции β -катенина при РЖ [72], а также участвует в регуляции p53 [73]. Фосфорилирование β -катенина активной киназой GSK-3 β приводит к убиквитинированию и протеосомной деградации β -катенина [64].

Ген *AURKB* (Аврора киназа В) кодирует белок, участвующий в клеточном делении и играющий важную роль в контроле клеточной пролиферации. Это киназа, которая участвует в поддержании правильной организации микротрубочек, хромосом и веретена во время митоза. Недавние исследования показали, что функции *AURKB* в митозе включают конденсацию хромосом, образование биполярного веретена, прикрепление к нему хромосомы, а также регуляцию завершения цитоплазматического деления [74]. Поэтому нарушение экспрессии этого гена может приводить к развитию хромосомной нестабильности при CIN РЖ.

Показано, что при РЖ *AURKB* участвует в активации циклина D1 (CCND1), который регулирует переход от фазы G1 к фазе S в клеточном цикле. *AURKB* активирует экспрессию CCND1, осуществляя фосфорилирование гистона H3 по серину 10 (H3S10ph) на промоторе гена *CCND1* [75]. *AURKB* напрямую повы-

шает экспрессию *CCND1*, который кодирует циклин D1, ключевой аллостерический активатор циклинзависимых киназ 4/6 (CDK4/6) во время клеточного цикла. Комплексы циклина D1 и CDK4/6 фосфорилируют белок ретинобластомы (pRb), активируя переход фазы G1 в S-фазу [76]. Ингибирование активности киназы AURKB приводит к подавлению экспрессии *CCND1* в клетках РЖ. Препарат AZD1152 (барасертиб) значительно уменьшает пролиферацию клеток и образование клеточных колоний и приводит к остановке клеточного цикла в фазе G2/M в клетках РЖ. Это ингибирование активности киназы AURKB приводит к снижению уровней H3S10ph и снижению экспрессии *CCND1*, что в конечном итоге приводит к ингибированию пролиферации клеток [76,77].

Гены, активирующие сигнальный путь RTK/RAS/MAPK

Помимо основного пути развития CIN вследствие потери функции *TP53*, в CIN опухолях были выявлены амплификации в таких сигнальных путях, как RTK/RAS/MAPK, включая HER2, эпидермальный фактор роста (EGFR), MET, FGFR2.

Ген *HER2* (рецептор 2 эпидермального фактора роста человека) кодирует трансмембранный рецептор, который играет важную роль в развитии и прогрессировании РЖ. HER2 является членом семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), стимулирует рост и деление клеток. Ген *HER2* локализован на хромосоме 17. В нормальных тканях желудка HER2 экспрессируется на низком уровне, но при некоторых типах РЖ, включая CIN, HER2 может гиперэкспрессироваться. Гиперэкспрессия HER2 в сочетании с амплификацией гена *HER2* обнаруживается в 7–34% случаев РЖ [78]. Гиперэкспрессия приводит к активации нижестоящих сигнальных путей, таких как путь PI3K (фосфатидилинозитол-3 киназа) и путь MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа), которые способствуют росту и пролиферации опухолевых клеток [79]. Гиперэкспрессия HER2 связана с плохим клиническим прогнозом, включая снижение общей выживаемости и повышение метастатического потенциала [80]. Но повышенная экспрессия HER2 является хорошей терапевтической мишенью для лечения пациентов с РЖ с использованием трастузумаба и его аналогов. Терапия трастузумабом дерукстеканом (DS-8201) привела к значительному улучшению ответа и общей выживаемости по сравнению со стандартной терапией у пациентов с HER2-положительным РЖ [81].

В настоящее время недостаточно информации о генах-драйверах, характеризующих CIN РЖ. Хорошо известные драйверные гены для РЖ относятся к другим молекулярным подтипам. Так, мутации в генах *CDH1*, *CTNNA1* и *RHOA*, регулирующих клеточные контакты, часто определяются при хромосомно стабильном РЖ (CS), а мутации *KRAS*, *PIK3CA* и *ARID1A* – при подтипе MSI РЖ или ЭБ-зависимом подтипе [8].

Определение драйверных генов является важной задачей, напрямую связанной с поисками терапевтических мишеней. Направленное воздействие на часто мутирующие гены-драйверы позволяет блокировать активный пролиферативный потенциал опухолевых клеток. Многие таргетные препараты эффективно используются для лечения различных типов опухолей, но для РЖ эффективных средств лечения пока не предложено.

Определение драйверных генов особенно важно в различных выборках пациентов, поскольку национальные особенности могут вносить коррективы в списки выявленных генов. При сравнении частот мутации в драйверных генах, полученных в исследованиях TCGA, с исследованиями китайских пациентов с РЖ были выявлены определенные различия в обеих группах. В группе китайских пациентов выявили дополнительно 29 генов, которые имели повышенную частоту мутаций в опухоли, а, следовательно, могли считаться драйверами, по сравнению с группой TCGA. Сегодня, при разработке новых терапевтических агентов, действующих на драйверные гены, нужно учитывать, что ответ на лечение у пациентов из Азии может несколько отличаться от пациентов из Европы [82].

Заключение

Сегодня CIN РЖ является недостаточно изученным типом. Определение CIN представляется методически сложным, а суррогатных маркеров, позволяющих определять повреждения хромосом и генома в условиях практической медицины пока не представлено. Однако уже сегодня известны клинические характеристики CIN РЖ, которые позволяют прогнозировать течение опухоли, а также предлагать определенные подходы к лечению. К таким характеристикам можно отнести более агрессивное течение опухоли с CIN. По имеющимся данным, CIN РЖ имеет плохой прогноз и сниженную выживаемость пациентов [83,84]. К его клиническим особенностям можно отнести низкую инфильтрацию опухоли иммунными клетками. У пациентов с CIN РЖ, часто наблюдает-

ся иммуносупрессия, что может представлять собой один из основных механизмов, объясняющих плохую выживаемость, и стать объектом применения новых терапевтических решений [85]. Другой особенностью РЖ CIN является состояние повышенной внутриопухолевой гетерогенности, которая может влиять на течение заболевания, а также на эффективность терапевтических подходов. Внутриопухолевая гетерогенность затрудняет применение направленных препаратов, оставляя интактными нечувствительные клетки, которые могут формировать рецидив. Известно, что CIN приводит к множественной лекарственной устойчивости [86], и стратегии с использованием одного препарата обычно терпят неудачу из-за неэффективности лечения всей опухолевой популяции и/или адаптивной природы клеток, проявляющих CIN. В то же время рост частоты хромосомных aberrаций повышает чувствительность клеток к цитотоксическим препаратам и радиотерапии. Высказывается гипотеза, что существует оптимальный уровень CIN, поддерживающий опухолевый рост, но превышение этого уровня и накопление значительных хромосомных изменений приводит к существенному снижению жизнеспособности опухолевых клеток и улучшению ответа на цитотоксическое лечение [87]. Сегодня, благодаря росту и развитию молекулярных технологий, позволяющих определять CIN в опухолевых клетках интерес к подтипу CIN РЖ значительно вырос. Поскольку CIN является важным механизмом, повышающим геномную нестабильность опухолевой клетки, характеристика основных этапов и механизмов CIN при РЖ позволят улучшить понимание биологии опухолевой трансформации. Изучение CIN будет иметь важное значение для улучшения стратификации риска пациентов с РЖ и повышения терапевтического ответа при лечении. Однако существенным препятствием в этом являются наши ограниченные возможности и технические проблемы, связанные с измерением CIN в клинических условиях. Технологический прогресс и клиническое использование его достижений позволит достичь понимания молекулярных механизмов CIN и ее роли в канцерогенезе, и разработать новые терапевтические стратегии, направленные на улучшение жизни и прогноз для пациентов с РЖ.

Литература/References

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. **2015**; *136*: E359–386, doi:10.1002/ijc.29210.
2. Japanese Gastric Cancer Association Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2018 (5th Edition). *Gastric Cancer*. **2021**; *24*: 1–21, doi:10.1007/s10120-020-01042-y.
3. Grabsch H.I., Tan P. Gastric Cancer Pathology and Underlying Molecular Mechanisms. *Dig Surg*. **2013**; *30*: 150–158, doi:10.1159/000350876.
4. Hu B., El Hajj N., Sittler S., Lammert N., Barnes R., Meloni-Ehrig A. Gastric Cancer: Classification, Histology and Application of Molecular Pathology. *J Gastrointest Oncol*. **2012**; *3*: 251–261, doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2012.021.
5. Lin X., Zhao Y., Song W.-M., Zhang B. Molecular Classification and Prediction in Gastric Cancer. *Comput Struct Biotechnol J*. **2015**; *13*: 448–458, doi:10.1016/j.csbj.2015.08.001.
6. McCracken K.W., Aihara E., Martin B., et al. Wnt/ β -Catenin Promotes Gastric Fundus Specification in Mice and Humans. *Nature*. **2017**; *541*: 182–187, doi:10.1038/nature21021.
7. Ma J., Shen H., Kapesa L., Zeng S. Lauren Classification and Individualized Chemotherapy in Gastric Cancer. *Oncol Lett*. **2016**; *11*: 2959–2964, doi:10.3892/ol.2016.4337.
8. Cancer Genome Atlas Research Network Comprehensive Molecular Characterization of Gastric Adenocarcinoma. *Nature*. **2014**; *513*: 202–209, doi:10.1038/nature13480.
9. Strand M.S., Lockhart A.C., Fields R.C. Genetics of Gastric Cancer. *Surg Clin North Am*. **2017**; *97*: 345–370, doi:10.1016/j.suc.2016.11.009.
10. Geigl J.B., Obenaus A.C., Schwarzbraun T., Speicher M.R. Defining “Chromosomal Instability.” *Trends Genet*. **2008**; *24*: 64–69, doi:10.1016/j.tig.2007.11.006.
11. Loeb L.A. A Mutator Phenotype in Cancer. *Cancer Res*. **2001**; *61*: 3230–3239.
12. Kawakami H., Zaanani A., Sinicrope F.A. Microsatellite Instability Testing and Its Role in the Management of Colorectal Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. **2015**; *16*: 30, doi:10.1007/s11864-015-0348-2.
13. Maleki S.S., Röcken C. Chromosomal Instability in Gastric Cancer Biology. *Neoplasia*. **2017**; *19*: 412–420, doi:10.1016/j.neo.2017.02.012.
14. Sansregret L., Vanhaesebroeck B., Swanton C. Determinants and Clinical Implications of Chromosomal Instability in Cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. **2018**; *15*: 139–150, doi:10.1038/nrclinonc.2017.198.
15. Holland A.J., Cleveland D.W. Boveri Revisited: Chromosomal Instability, Aneuploidy and Tumorigenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. **2009**; *10*: 478–487, doi:10.1038/nrm2718.
16. Roy A., Cowan G., Mead A.J., et al. Perturbation of Fetal Liver Hematopoietic Stem and Progenitor Cell Development by Trisomy 21. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2012**; *109*: 17579–17584, doi:10.1073/pnas.1211405109.
17. Castellanos G., Valbuena D.S., Pérez E., Villegas V.E., Rondón-Lagos M. Chromosomal Instability as Enabling Feature and Central Hallmark of Breast Cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. **2023**; *15*: 189–211, doi:10.2147/BCTT.S383759.
18. Wilhelm T., Said M., Naim V. DNA Replication Stress and Chromosomal Instability: Dangerous Liaisons. *Genes (Basel)*. **2020**; *11*: 642, doi:10.3390/genes11060642.
19. Gegan J., Polakova S., Zhang L., Tolić-Nørrelykke I.M., Cimini D. Merotelic Kinetochore Attachment: Causes and Effects. *Trends Cell Biol*. **2011**; *21*: 374–381, doi:10.1016/j.tcb.2011.01.003.
20. Ma H., He Z., Chen J., Zhang X., Song P. Identifying of Biomarkers Associated with Gastric Cancer Based on 11 Topological Analysis Methods of CytoHubba. *Sci Rep*. **2021**; *11*: 1331, doi:10.1038/s41598-020-79235-9.
21. Mazouzi A., Velimezi G., Loizou J.I. DNA Replication Stress: Causes, Resolution and Disease. *Exp Cell Res*. **2014**; *329*: 85–93, doi:10.1016/j.yexcr.2014.09.030.

22. Cortez D. Replication-Coupled DNA Repair. *Mol Cell*. **2019**; *74*: 866–876, doi:10.1016/j.molcel.2019.04.027.
23. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. **2022**; *12*: 31–46, doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
24. Chen M., Linstra R., van Vugt M.A.T.M. Genomic Instability, Inflammatory Signaling and Response to Cancer Immunotherapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. **2022**; *1877*: 188661, doi:10.1016/j.bbcan.2021.188661.
25. Wu C.-E., Yeh D.-W., Pan Y.-R. et al. Chromosomal Instability May Not Be a Predictor for Immune Checkpoint Inhibitors from a Comprehensive Bioinformatics Analysis. *Life (Basel)*. **2020**; *10*: 276, doi:10.3390/life10110276.
26. Denko N.C., Giaccia A.J., Stringer J.R., Stambrook P.J. The Human Ha-Ras Oncogene Induces Genomic Instability in Murine Fibroblasts within One Cell Cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **1994**; *91*: 5124–5128, doi:10.1073/pnas.91.11.5124.
27. Blanchet A., Bourgmayer A., Kurtz J.-E., Mellitzer G., Gaidon C. Isoforms of the P53 Family and Gastric Cancer: A Ménage à Trois for an Unfinished Affair. *Cancers (Basel)*. **2021**; *13*: 916, doi:10.3390/cancers13040916.
28. Rasnick D., Duesberg P.H. How Aneuploidy Affects Metabolic Control and Causes Cancer. *Biochem J*. **1999**; *340 (Pt 3)*: 621–630.
29. Cahill D.P., Lengauer C., Yu J., et al. Mutations of Mitotic Checkpoint Genes in Human Cancers. *Nature*. **1998**; *392*: 300–303, doi:10.1038/32688.
30. Li G.-S., Chen G., Liu J., et al. Clinical Significance of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2C Expression in Cancers: From Small Cell Lung Carcinoma to Pan-Cancers. *BMC Pulm Med*. **2022**; *22*: 246, doi:10.1186/s12890-022-02036-5.
31. Bibi F., Ali I., Naseer M.I., et al. Detection of Genetic Alterations in Gastric Cancer Patients from Saudi Arabia Using Comparative Genomic Hybridization (CGH). *PLoS One*. **2018**; *13*: e0202576, doi:10.1371/journal.pone.0202576.
32. Ezaki T., Yanagisawa A., Ohta K., et al. Deletion Mapping on Chromosome 1p in Well-Differentiated Gastric Cancer. *Br J Cancer*. **1996**; *73*: 424–428, doi:10.1038/bjc.1996.76.
33. Barone G., Staples C.J., Ganesh A., et al. Human CDK18 Promotes Replication Stress Signaling and Genome Stability. *Nucleic Acids Res*. **2016**; *44*: 8772–8785, doi:10.1093/nar/gkw615.
34. Kim Y.-I., Pecha R.L., Keihanian T., et al. MUC1 Expressions and Its Prognostic Values in US Gastric Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. **2023**; *15*: 998, doi:10.3390/cancers15040998.
35. Buffart T.E., Carvalho B., Mons T., et al. DNA Copy Number Profiles of Gastric Cancer Precursor Lesions. *BMC Genomics*. **2007**; *8*: 345, doi:10.1186/1471-2164-8-345.
36. Morin P.J., Sparks A.B., Korinek V., et al. Activation of Beta-Catenin-Tcf Signaling in Colon Cancer by Mutations in Beta-Catenin or APC. *Science*. **1997**; *275*: 1787–1790, doi:10.1126/science.275.5307.1787.
37. Wistuba I.I., Maitra A., Carrasco R., et al. High Resolution Chromosome 3p, 8p, 9q and 22q Allelotyping Analysis in the Pathogenesis of Gallbladder Carcinoma. *Br J Cancer*. **2002**; *87*: 432–440, doi:10.1038/sj.bjc.6600490.
38. Buffart T.E., Carvalho B., van Grieken N.C.T., et al. Losses of Chromosome 5q and 14q Are Associated with Favorable Clinical Outcome of Patients with Gastric Cancer. *Oncologist*. **2012**; *17*: 653–662, doi:10.1634/theoncologist.2010-0379.
39. Dong Y., Tu R., Liu H., Qing G. Regulation of Cancer Cell Metabolism: Oncogenic MYC in the Driver's Seat. *Signal Transduct Target Ther*. **2020**; *5*: 124, doi:10.1038/s41392-020-00235-2.
40. de Manzoni G., Tomezzoli A., Di Leo A., Moore P.S., Talamini G., Scarpa A. Clinical Significance of Mutator Phenotype and Chromosome 17p and 18q Allelic Loss in Gastric Cancer. *Br J Surg*. **2001**; *88*: 419–425, doi:10.1046/j.1365-2168.2001.01667.x.
41. Zhang R., Liu Z., Chang X., et al. Clinical Significance of Chromosomal Integrity in Gastric Cancers. *Int J Biol Markers*. **2022**; *37*: 296–305, doi:10.1177/03936155221106217.
42. Inoue T., Uchino S., Shiraishi N., Adachi Y., Kitano S. Loss of Heterozygosity on Chromosome 18q in Cohesive-Type Gastric Cancer Is Associated with Tumor Progression and Poor Prognosis. *Clin Cancer Res*. **1998**; *4*: 973–977.
43. Snijders A.M., Mao J.-H. Multi-Omics Approach to Infer Cancer Therapeutic Targets on Chromosome 20q across Tumor Types. *Adv Mod Oncol Res*. **2016**; *2*: 215–223, doi:10.18282/amor.v2.i4.141.
44. Ptashkin R.N., Pagan C., Yaeger R., et al. Chromosome 20q Amplification Defines a Subtype of Microsatellite Stable, Left-Sided Colon Cancers with Wild-Type RAS/RAF and Better Overall Survival. *Mol Cancer Res*. **2017**; *15*: 708–713, doi:10.1158/1541-7786.MCR-16-0352.
45. Gong P., Xu Y., Liu M., et al. Upregulation of LINC00659 Expression Predicts a Poor Prognosis and Promotes Migration and Invasion of Gastric Cancer Cells. *Oncol Lett*. **2021**; *22*: 557, doi:10.3892/ol.2021.12818.
46. de Mello R.A., Marques A.M., Araújo A. HER2 Therapies and Gastric Cancer: A Step Forward. *World J Gastroenterol*. **2013**; *19*: 6165–6169, doi:10.3748/wjg.v19.i37.6165.
47. Tabach Y., Kogan-Sakin I., Buganim Y., et al. Amplification of the 20q Chromosomal Arm Occurs Early in Tumorigenic Transformation and May Initiate Cancer. *PLoS One*. **2011**; *6*: e14632, doi:10.1371/journal.pone.0014632.
48. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., et al. Molecular Analysis of Gastric Cancer Identifies Subtypes Associated with Distinct Clinical Outcomes. *Nat Med*. **2015**; *21*: 449–456, doi:10.1038/nm.3850.
49. Kasthuber E.R., Lowe S.W. Putting P53 in Context. *Cell*. **2017**; *170*: 1062–1078, doi:10.1016/j.cell.2017.08.028.
50. Soussi T., Wiman K.G. TP53: An Oncogene in Disguise. *Cell Death Differ*. **2015**; *22*: 1239–1249, doi:10.1038/cdd.2015.53.
51. Frum R.A., Grossman S.R. Mechanisms of Mutant P53 Stabilization in Cancer. *Subcell Biochem*. **2014**; *85*: 187–197, doi:10.1007/978-94-017-9211-0_10.
52. Li Q., Zhang L., Jiang J., et al. CDK1 and CCNB1 as Potential Diagnostic Markers of Rhabdomyosarcoma: Validation Following Bioinformatics Analysis. *BMC Med Genomics*. **2019**; *12*: 198, doi:10.1186/s12920-019-0645-x.
53. Li B., Zhu H.-B., Song G.-D., et al. Regulating the CCNB1 Gene Can Affect Cell Proliferation and Apoptosis in Pituitary Adenomas and Activate Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Oncol Lett*. **2019**; *18*: 4651–4658, doi:10.3892/ol.2019.10847.
54. Izadi S., Nikkhoo A., Hojjat-Farsangi M., et al. CDK1 in Breast Cancer: Implications for Theranostic Potential. *Anticancer Agents Med Chem*. **2020**; *20*: 758–767, doi:10.2174/1871520620666200203125712.
55. Zhang X., Ma H., Zou Q., Wu J. Analysis of Cyclin-Dependent Kinase 1 as an Independent Prognostic Factor for Gastric Cancer Based on Statistical Methods. *Front Cell Dev Biol*. **2020**; *8*: 620164, doi:10.3389/fcell.2020.620164.
56. Sofi S., Mehraj U., Qayoom H., et al. Cyclin-Dependent Kinases in Breast Cancer: Expression Pattern and Therapeutic Implications. *Med Oncol*. **2022**; *39*: 106, doi:10.1007/s12032-022-01731-x.
57. Yasukawa M., Ando Y., Yamashita T., et al. CDK1 Dependent Phosphorylation of HTERT Contributes to Cancer Progression. *Nat Commun*. **2020**; *11*: 1557, doi:10.1038/s41467-020-15289-7.
58. Huang X., Huang Q., Chen S., et al. Efficacy of Laparoscopic Adenomyectomy Using Double-Flap Method for Diffuse Uterine Adenomyosis. *BMC Womens Health*. **2015**; *15*: 24, doi:10.1186/s12905-015-0182-5.

59. Huang S., Ye H., Guo W., et al. CDK4/6 Inhibitor Suppresses Gastric Cancer with CDKN2A Mutation. *Int J Clin Exp Med.* **2015**; *8*: 11692–11700.
60. Zhang M., Zhang L., Hei R., et al. CDK Inhibitors in Cancer Therapy, an Overview of Recent Development. *Am J Cancer Res.* **2021**; *11*: 1913–1935.
61. Sofi S., Mehraj U., Qayoom H., et al. Targeting Cyclin-Dependent Kinase 1 (CDK1) in Cancer: Molecular Docking and Dynamic Simulations of Potential CDK1 Inhibitors. *Med Oncol.* **2022**; *39*: 133, doi:10.1007/s12032-022-01748-2.
62. Giet R., Prigent C. Aurora/Ipl1p-Related Kinases, a New Oncogenic Family of Mitotic Serine-Threonine Kinases. *J Cell Sci.* **1999**; *112 (Pt 21)*: 3591–3601, doi:10.1242/jcs.112.21.3591.
63. Bischoff J.R., Plowman G.D. The Aurora/Ipl1p Kinase Family: Regulators of Chromosome Segregation and Cytokinesis. *Trends Cell Biol.* **1999**; *9*: 454–459, doi:10.1016/s0962-8924(99)01658-x.
64. Du R., Huang C., Liu K., Li X., Dong Z. Targeting AURKA in Cancer: Molecular Mechanisms and Opportunities for Cancer Therapy. *Mol Cancer.* **2021**; *20*: 15, doi:10.1186/s12943-020-01305-3.
65. Crosio C., Fimia G.M., Loury R., et al. Mitotic Phosphorylation of Histone H3: Spatio-Temporal Regulation by Mammalian Aurora Kinases. *Mol Cell Biol.* **2002**; *22*: 874–885, doi:10.1128/MCB.22.3.874-885.2002.
66. LeRoy P.J., Hunter J.J., Hoar K.M., et al. Localization of Human TACC3 to Mitotic Spindles Is Mediated by Phosphorylation on Ser558 by Aurora A: A Novel Pharmacodynamic Method for Measuring Aurora A Activity. *Cancer Res.* **2007**; *67*: 5362–5370, doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-0122.
67. Chou E.-J., Hung L.-Y., Tang C.-J.C., et al. Phosphorylation of CPAP by Aurora-A Maintains Spindle Pole Integrity during Mitosis. *Cell Rep.* **2016**; *14*: 2975–2987, doi:10.1016/j.celrep.2016.02.085.
68. Venoux M., Basbous J., Berthenet C., et al. ASAP Is a Novel Substrate of the Oncogenic Mitotic Kinase Aurora-A: Phosphorylation on Ser625 Is Essential to Spindle Formation and Mitosis. *Hum Mol Genet.* **2008**; *17*: 215–224, doi:10.1093/hmg/ddm298.
69. Fu J., Bian M., Xin G., et al. TPX2 Phosphorylation Maintains Metaphase Spindle Length by Regulating Microtubule Flux. *J Cell Biol.* **2015**; *210*: 373–383, doi:10.1083/jcb.201412109.
70. Macûrek L., Lindqvist A., Lim D., et al. Polo-like Kinase-1 Is Activated by Aurora A to Promote Checkpoint Recovery. *Nature.* **2008**; *455*: 119–123, doi:10.1038/nature07185.
71. Dutertre S., Cazales M., Quaranta M., et al. Phosphorylation of CDC25B by Aurora-A at the Centrosome Contributes to the G2-M Transition. *J Cell Sci.* **2004**; *117*: 2523–2531, doi:10.1242/jcs.01108.
72. Dar A.A., Belkhir A., El-Rifai W. The Aurora Kinase A Regulates GSK-3beta in Gastric Cancer Cells. *Oncogene.* **2009**; *28*: 866–875, doi:10.1038/onc.2008.434.
73. Katayama H., Sasai K., Kawai H., et al. Phosphorylation by Aurora Kinase A Induces Mdm2-Mediated Destabilization and Inhibition of P53. *Nat Genet.* **2004**; *36*: 55–62, doi:10.1038/ng1279.
74. Liu M., Li Y., Zhang C., Zhang Q. Role of Aurora Kinase B in Regulating Resistance to Paclitaxel in Breast Cancer Cells. *Hum Cell.* **2022**; *35*: 678–693, doi:10.1007/s13577-022-00675-8.
75. Nie M., Wang Y., Yu Z., et al. AURKB Promotes Gastric Cancer Progression via Activation of CCND1 Expression. *Aging (Albany NY).* **2020**; *12*: 1304–1321, doi:10.18632/aging.102684.
76. Wang Z., Yu Z., Wang G.-H., et al. AURKB Promotes the Metastasis of Gastric Cancer, Possibly by Inducing EMT. *Cancer Manag Res.* **2020**; *12*: 6947–6958, doi:10.2147/CMAR.S254250.
77. Tang A., Gao K., Chu L., Zhang R., Yang J., Zheng J. Aurora Kinases: Novel Therapy Targets in Cancers. *Oncotarget.* **2017**; *8*: 23937–23954, doi:10.18632/oncotarget.14893.
78. Kanayama K., Imai H., Usugi E., Shiraishi T., Hirokawa Y.S., Watanabe M. Association of HER2 Gene Amplification and Tumor Progression in Early Gastric Cancer. *Virchows Arch.* **2018**; *473*: 559–565, doi:10.1007/s00428-018-2433-y.
79. Neve R.M., Lane H.A., Hynes N.E. The Role of Overexpressed HER2 in Transformation. *Ann Oncol.* **2001**; *12(Suppl 1)*: S9–13, doi:10.1093/annonc/12.suppl_1.s9.
80. Dang H.-Z., Yu Y., Jiao S.-C. Prognosis of HER2 Over-Expressing Gastric Cancer Patients with Liver Metastasis. *World J Gastroenterol.* **2012**; *18*: 2402–2407, doi:10.3748/wjg.v18.i18.2402.
81. Shitara K., Bang Y.-J., Iwasa S., et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* **2020**; *382*: 2419–2430, doi:10.1056/NEJMoa2004413.
82. Cai H., Jing C., Chang X., et al. Mutational Landscape of Gastric Cancer and Clinical Application of Genomic Profiling Based on Target Next-Generation Sequencing. *J Transl Med.* **2019**; *17*: 189, doi:10.1186/s12967-019-1941-0.
83. Díaz Del Arco C., Estrada Muñoz L., Molina Roldán E., et al. Immunohistochemical Classification of Gastric Cancer Based on New Molecular Biomarkers: A Potential Predictor of Survival. *Virchows Arch.* **2018**; *473*: 687–695, doi:10.1007/s00428-018-2443-9.
84. Tsai J.-H., Jeng Y.-M., Chen K.-H., Lee C.-H., Yuan C.-T., Liao J.-Y. An Integrative Morphomolecular Classification System of Gastric Carcinoma With Distinct Clinical Outcomes. *Am J Surg Pathol.* **2020**; *44*: 1017–1030, doi:10.1097/PAS.0000000000001521.
85. Silva A.N.S., Saito Y., Yoshikawa T., et al. Increasing Frequency of Gene Copy Number Aberrations Is Associated with Immunosuppression and Predicts Poor Prognosis in Gastric Adenocarcinoma. *Br J Surg.* **2022**; *109*: 291–297, doi:10.1093/bjs/znab460.
86. Wang W., Zhang Y., Chen R., et al. Chromosomal Instability and Acquired Drug Resistance in Multiple Myeloma. *Oncotarget.* **2017**; *8*: 78234–78244, doi:10.18632/oncotarget.20829.
87. Kohlruss M., Krenauer M., Grosser B., et al. Diverse “just-Right” Levels of Chromosomal Instability and Their Clinical Implications in Neoadjuvant Treated Gastric Cancer. *Br J Cancer.* **2021**; *125*: 1621–1631, doi:10.1038/s41416-021-01587-4.