

Роль генетических факторов в развитии рака желудка

Юсупова Л.Ф.¹, Нургалиева А.Х.¹, Хусаинова Р.И.², Сакаева Д.Д.³, Хуснутдинова Э.К.²

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», e-mail: alfiyakh83@gmail.com

² ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук»

³ ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер»

Рак желудка — злокачественная опухоль слизистой оболочки желудка человека, характеризующаяся высоким метастатическим потенциалом и плохим прогнозом. Данное заболевание является многофакторным и в его основе лежит наследственная предрасположенность. Изучение молекулярно-генетических основ злокачественных опухолей желудка является необходимым условием для разработки новых подходов к диагностике и назначению оптимальной терапии. В представленном обзоре отражено современное состояние знаний о раке желудка, а также описаны последние достижения в области молекулярной генетики этого заболевания.

Ключевые слова: рак желудка, мутация, гены-кандидаты, ассоциация, генетическая предрасположенность.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (Проект №17-44-020497 p_a)

The role of genetic factors in the development of gastric cancer

Yusupova L.F.¹, Nurgalieva A.Kh.¹, Khusainova R.I.², Sakaeva D.D.³, Khusnutdinova E.K.²

¹ Bashkir State University, e-mail: liliyagallyamova@mail.ru

² The Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences

³ State Institution of Health Republican Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan

Gastric cancer is a malignant tumor of the human gastric mucosa, characterized by high metastatic potential and poor prognosis. This disease is multifactorial and is based on a hereditary predisposition. The study of the molecular genetic basis of malignant tumors of the stomach is a prerequisite for the development of new approaches to its diagnosis and the appointment of optimal therapy. This review describes the current state of knowledge about gastric cancer, and also describes the latest achievements in the field of molecular genetics of this disease.

Key words: gastric cancer, mutation, candidate genes, association, genetical predisposition.

Введение

Рак желудка (РЖ) — злокачественное новообразование слизистой оболочки желудка — входит в число лидирующих причин смерти от онкологических заболеваний в мире. Ежегодно фиксируется около одного миллиона новых случаев злокачественных новообразований этого органа. РЖ занимает пятое место в структуре онкологической заболеваемости в мире, при этом находится на третьем месте в структуре онкологической смертности у обоих полов, уступая по этому показателю лишь злокачественным новообразованиям легкого и печени [1].

В Российской Федерации РЖ занимает шестое место среди всех злокачественных опухолей по заболеваемости и второе — по смертности. По данным статистики за 2015 год выявлено 37 851 новых случаев РЖ, заболеваемость составила 25,85 на 100 000 населения и заняла 6-е место (6,4%) в структуре онкозаболеваний, смертность составила 20,77 на 100 000 населения (10,3%), что соответствует 2-му месту среди мужчин (11,1%) и 3-му — среди женщин (9,3%) [2]. Смертность от РЖ остается на очень высоком уровне, несмотря на более чем 50-лет-

нюю историю изучения заболевания, что диктует необходимость разработки новых концепций диагностики, прогноза течения и лечения болезни. Результаты изучения молекулярных механизмов развития РЖ противоречивы, этиопатогенетические основы формирования заболевания в различных популяциях пока изучены недостаточно. *Целью данной работы* является обобщение и систематизация ключевых исследований, посвященных анализу генетических факторов, приводящих к развитию РЖ.

Факторы риска, патогенез и классификация РЖ

Согласно современным представлениям, РЖ — это комплексное заболевание, к факторам риска развития которого относят наличие наследственной предрасположенности, высокое потребление соли, низкое потребление свежих овощей и фруктов, курение, инфицирование бактерией *Helicobacter pylori* и др. [3, 4]. Мероприятия, направленные на снижение степени влияния негативных средовых факторов позволяют отсрочить время наступления заболевания или даже исключить его возникновение.

Всесторонний молекулярный анализ РЖ раскрыл гетерогенность этого заболевания. РЖ является конечным результатом целого каскада событий, которые могут происходить в организме на протяжении десятилетий [5]. В конечном счете, злокачественные новообразования желудка являются результатом накопления в организме человека множества генетических и эпигенетических изменений. Эти изменения играют ключевую роль в малигнизации клеток и включают множество путей, участвующих в развитии злокачественной опухоли. К ним относятся механизмы регуляции клеточного цикла, репарации ДНК, межклеточных взаимодействий, апоптоза, ангиогенеза, иммунного контроля и др. [6–10]. Лишь небольшая часть аденокарцином желудка возникает в рамках явной наследственной предрасположенности, только около 5–10% больных имеют отягощенный семейный анамнез, большинство случаев представлено спорадическими формами РЖ [11]. Известно, что РЖ развивается в несколько этапов. Современные представления о канцерогенезе РЖ указывают на ведущую роль в этом процессе длительного хронического воспаления в слизистой оболочке желудка. Хроническое воспаление с замедленной пролиферацией является общепризнанным фактором риска развития РЖ [12, 13]. Хорошо известно, что инфекция *Helicobacter pylori* вызывает воспаление (хронический гастрит), которое, как полагают, вызывает предраковые изменения и может привести к инвазивному РЖ. Данное состояние развивается у генетически восприимчивых индивидов с дефектами в защитных механизмах слизистой оболочки желудка или нарушением регуляции иммунных реакций цитокинами [13].

Большинство исследователей признают, что гистогенез РЖ может развиваться по двум направлениям. Первый путь схематично можно представить следующим образом. Длительное воздействие (более 20 лет) на нормальную слизистую факторов окружающей среды, питания, и прежде всего *Helicobacter pylori*, приводит к атрофическому гастриту. Атрофический гастрит либо через кишечную метаплазию, дисплазию/аденому, дифференцированную карциному, либо через неметапластическую атрофию слизистой и низкодифференцированную аденокарциному приводит к инвазивному раку и метастазированию. Данный тип гистогенеза чаще наблюдается у пожилых людей и не связан с наследственным фактором. Второй тип гистогенеза предполагает наличие мультипотентной пролиферативной клетки шеечной зоны. Мультипотентная пролиферативная клетка развивается либо в карциноид, либо через дифференцированную аденокарциному в ряд злокачественных новообразований: муцинозная (слизистая) аденокарцинома, низкодифференцированная аденокарцинома, перстневидноклеточный рак, эндокриноклеточная карцинома, альфа-фетопродуцирующий (AFP) рак. Данный тип гистогенеза чаще развивается без предшествующего гастрита у молодых пациентов [14].

В 1965 году Lauren P. выделил два гистологических типа РЖ — «кишечный», или «интестинальный», и «диффузный», отличающиеся по эпидемиологии, этиологии и прогнозу [15]. Кишечный тип представлен дифференцированными аденокарциномами, формирующими железисто-подобные комплексы. Данный тип РЖ возникает на фоне атрофического гастрита с кишечной метаплазией. Диффузный тип РЖ представлен опухолями, в которых клетки слабо связаны между собой. Этот тип РЖ имеет высокоинвазивные свойства и более склонен к обширному субмукозному и интрамуральному распространению, а также к раннему метастазированию [16].

Анализ временных трендов частоты различных гистологических типов РЖ показывает, что заболеваемость РЖ уменьшается за счет снижения заболеваемости кишечным типом, а заболеваемость диффузным типом рака остается почти неизменной. В регионах с высокой частотой заболеваемости РЖ преобладает рак кишечного типа, в то время как диффузный тип относительно более часто встречается в регионах с низкой заболеваемостью [5].

Этиология кишечного типа РЖ, безусловно, связана с факторами внешней среды (питание, бытовые условия), он преобладает в старших возрастных группах и более часто встречается у мужчин. Диффузный тип РЖ поражает лиц относительно более молодого возраста, а доля заболевших женщин при этой форме рака больше, чем при кишечном РЖ. Этот тип рака может иметь наследственную составляющую, модулируемую экзогенными влияниями [17].

Молекулярно-генетические особенности РЖ

Трансформация клеток в раковые и прогрессия онкологического процесса связаны с накоплением генетических и эпигенетических изменений в геноме, возникающих в результате нарушения нормального его функционирования [18, 19]. На сегодняшний день для поиска генетических и эпигенетических изменений, вовлеченных в процесс канцерогенеза, используется несколько подходов. Известны наследственные синдромы и гены, патогенные мутации в которых, приводят к развитию РЖ. Одним из распространенных подходов поиска генов предрасположенности к спорадическим случаям РЖ является анализ ассоциаций генов-кандидатов, белковые продукты которых участвуют в канцерогенезе. Кроме того проводится поиск патогенных мутаций, ведущих к канцерогенезу, с применением методов секвенирования, а также поиск эпигенетических маркеров риска развития РЖ.

Наследственные формы РЖ

Случаи наследования РЖ достаточно часто описываются в медицинской литературе, около 5–10% случаев РЖ имеет семейную историю [20]. Молекуляр-

ной причиной предрасположенности к РЖ с высоким риском (70–83%) являются наследуемые мутации в ряде генов. К основным из них относятся гены *CDH1*, *TP53*, *MLH1*, *MSH2* и др. [21].

Ген *CDH1* (*cadherin 1*) локализован на хромосоме 16, в позиции 16q22.1, включает 16 экзонов и 15 интронов, имеет протяженность приблизительно 100 000 п.н. геномной ДНК, которые транскрибируются в 4500 нуклеотидов мРНК [22].

Ген *CDH1* кодирует Е-кадгерин (уvomорулин), принадлежащий к семейству трансмембранных кальций-зависимых гликопротеинов. Е-кадгерин обеспечивает адгезивные межклеточные контакты эпителиальных клеток, организует межклеточные связи, имеет большое значение для установления клеточной полярности и поддержания нормальной морфологии тканей и клеточной дифференцировки. Е-кадгерин действует как специфический рецептор межклеточного распознавания во многих тканях, сохраняя, таким образом, их эпителиальную структуру. Отсюда можно предположить, что мутации гена *CDH1*, ведущие к снижению экспрессии белка Е-кадгерина, дестабилизируют связи между клетками, являются одним из основных механизмов инвазии и могут играть роль в прогрессировании эпителиальных форм рака [22].

Как оказалось, изменения или инактивация гена *CDH1*, а следом и утрата экспрессии Е-кадгерина, встречаются при злокачественных новообразованиях различных локализаций, в том числе и при РЖ. Пациенты с мутациями в гене *CDH1* имеют 75% риск развития РЖ в течение жизни, а для женщин добавляется еще 40% риска очагового рака молочной железы [20, 23, 24].

Впервые соматические мутации в гене *CDH1* были выявлены еще в начале 1990-х годов, они были обнаружены в 40–83% спорадических случаев РЖ диффузного типа, при отсутствии таковых у лиц со спорадическими случаями РЖ интестинального типа [23, 25]. В опухолях смешанного типа мутации и отсутствие экспрессии Е-кадгерина отмечались только в диффузном компоненте опухоли, что давало основания сделать вывод о том, что потеря экспрессии Е-кадгерина — это вероятное генетическое основание для разграничения диффузного типа опухоли от интестинального [20]. Т.е. выявление нарушений гена *CDH1* предлагалось расценивать, как фактор риска и движущую мутацию для развития диффузного типа РЖ.

Несмотря на многочисленные исследования, зависимость уровня экспрессии гена *CDH1* и диффузного типа РЖ не всегда подтверждается. Противоречивые результаты зарегистрированы среди различных типов опухолей [26, 27]. В 2015 году испанские ученые обнаружили взаимосвязь между высоким уровнем экспрессии *CDH1* и интестинальным типом опухолей желудка [28].

Следует отметить, что РЖ характеризуется генетической гетерогенностью в различных популяциях, поэтому для полного понимания роли гена *CDH1* в патогенезе

злокачественных новообразований желудка, представляется необходимым рассмотрение изменений нуклеотидной последовательности данного гена в выборках различных этнических групп.

Таким образом, герминальные мутации гена *CDH1*, по-видимому, могут наблюдаться в отдельных случаях РЖ, а дальнейшие исследования призваны более подробно определить вклад мутаций *CDH1* в раннее начало и семейную предрасположенность к РЖ.

Одним из наиболее известных генов-супрессоров является ген *TP53* (*tumor protein p53*), соматические мутации в котором наблюдаются при многих типах рака, включая РЖ. Кроме того, наследуемые мутации в данном гене приводят к возникновению синдрома Ли-Фраумени (Li-Fraumeni), при котором встречается РЖ [29]. Ген *TP53* выполняет множество различных функций. В частности, продукт гена *TP53* участвует в распознавании химических повреждений ДНК. В случае нарушения структуры ДНК ген *TP53* передает соответствующую информацию защитным системам клетки, отвечающим за репарацию (восстановление) ДНК. При невозможности репарации ДНК клетка следует по пути апоптоза, направленному на предотвращение персистенции мутированных (потенциально злокачественных) клонов. Инактивация гена *TP53* или его мишеней представляется одним из обязательных условий опухолевой прогрессии. В карциномах желудка ген *TP53* подвергается инактивации посредством микромутаций, а также вследствие делеции соответствующего локуса хромосомы 17 [30–32].

В 2016 году ученые из Японии провели исследование спектра мутаций гена *TP53* у 214 пациентов с РЖ. В результате этого исследования авторы пришли к выводу, что у пациентов с мутациями в гене *TP53*, во-первых, развивается дифференцированный тип опухоли, а во-вторых, опухоль проявляет агрессивное поведение в виде инвазии в кровяное русло. Кроме того, ученые обнаружили важность мутаций описываемого гена в горячих точках *R175*, *G245*, *R248*, *R273*, *R282*, которые, как оказалось, ассоциированы с худшим прогнозом общей выживаемости пациентов с РЖ [33].

Семьи с РЖ могут также соответствовать критериям диагностики синдрома наследственного неполипозного рака толстой кишки (синдром Линча). Данное заболевание, как правило, связано с наследуемыми мутациями в генах *MLH1* (*mutL homolog 1*) и *MSH2* (*mutS homolog 2*) [34]. Мутации в этих генах обнаруживают в семьях с РЖ и с раком толстой кишки, не отвечающих критериям наследственного неполипозного рака толстой кишки, а также в семьях с РЖ без случаев рака толстой кишки [35, 36]. Впервые исследование особенностей первичной структуры всех экзонных участков генов *MLH1* и *MSH2* у российских пробандов с семейным РЖ было проведено в работе Цуканова А.С. с соавторами. В данной работе частота мутаций в генах *MLH1* и *MSH2* у больных семейным РЖ составила 13%. Мутации

1990-2A/G гена *MLH2*, 1852_1854delAAG гена *MLH2* и 1387-8G>T гена *MSH3* встречались и в других популяциях, а мутация P355L гена *MLH2* и промоторный вариант -7C>T гена *MLH1* были обнаружены впервые. Авторы пришли к выводу, что результаты работы по исследованию российской выборки семейного РЖ, демонстрируют, возможно, большую роль генов *MLH1* и *MSH2* по сравнению с геном *CDH1* в возникновении семейной формы РЖ [37].

Описанные выше и ряд других наследственных форм РЖ в обобщенном виде представлены в таблице.

Исследования ассоциаций ряда генов-кандидатов с риском развития РЖ

У большей части пациентов с РЖ не обнаруживаются патогенные мутации в описанных выше генах, хотя во многих семьях есть очевидная наследуемость риска развития онкологических заболеваний. В связи с этим для поиска причин возникновения и развития злокачественных новообразований рассматриваются и другие гены, молекулярные события в которых могут стать ключевым фактором в малигнизации клеток.

В литературе описано большое количество ассоциативных исследований генов, изменения или мутации в которых, причастны к канцерогенезу желудка, например, медиаторы клеточной пролиферации и апоптоза (например, *TP53*, *Wnt2*), ангиогенеза (например, фактор роста сосудистого эндотелия — *VEGF*), сигнальной трансдукции (например, *RAS*, *ERBB2*), клеточной адгезии (например, *CDH1*, *бета-катенин*), хромосомной сегрегации (например, *APC*) и др. [53—55]. Оценить значимость каждого из них довольно сложно, имеются трудности в определении того, какие мутации ведут к канцерогенезу, а какие являются просто случайными изменениями.

Часто изучаемыми являются гены цитокинов, генетические вариации в которых могут влиять на внутреннее индивидуальные ответы организма и восприимчивость к болезни. Гены, кодирующие про- и противовоспалительные цитокины часто рассматриваются при многих гастродуоденальных заболеваниях. Хотя связь между воспалением и РЖ хорошо установлена, механизмы, вовлеченные в этот процесс, еще остаются неясными. Про- и противовоспалительные цитокины моду-

Таблица

Наследственные формы РЖ

Наследственный синдром	Ген	Хромосома	Основные опухоли	Сопутствующие опухоли	Источник литературы
Наследственный диффузный РЖ	<i>CDH1</i>	16q22	РЖ диффузного типа	Дольковый рак молочной железы, рак толстой кишки	38-41
Синдром Ли-Фраумени	<i>TP53</i>	17p13	Рак молочной железы, остеосаркома, опухоли головного мозга, саркома мягких тканей	Рак желудка и толстой кишки, опухоли коры надпочечников, гематологические и гинекологические злокачественные новообразования	42, 43
Наследственный неполипозный рак толстой кишки (Синдром Линча)	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> , <i>MLH3</i> , <i>EPCAM</i>	3p21 2p16 2p16 7p22 14q24 2p21	Рак толстой кишки	Рак эндометрия, тела матки, желудка, тонкой кишки, мочеточника, а также переходно-клеточная карцинома	41, 44, 45
Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки	<i>APC</i> , <i>MUTYH</i>	5q21 1p34	Многочисленные аденомы и карциномы толстой кишки	Полипы фундальных желез, аденомы и карциномы желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой кишки, папилломы щитовидной железы, десмоидные опухоли, медуллобластомы и гепатобластомы	41, 46, 47
Синдром Пейтца-Егерса	<i>STK11</i>	19p13	Гамартомные полипы в тонкой кишке, иногда в толстой кишке и желудке	Желудочно-кишечные карциномы, рак поджелудочной, молочной железы, яичек, а также яичников, полипы в бронхах, мочевом и желчном пузырях, а также в мочеточнике	41, 48, 49
Ювенильный гастроинтестинальный полипоз	<i>SMAD4</i> , <i>BMPR1A</i>	18q21 10q22-23	Множественные гамартомные полипы в толстой кишке, иногда в желудке и тонкой кишке	Желудочно-кишечные карциномы	41, 50, 51
Синдром Коудена	<i>PTEN</i>	10q23	Гамартомные полипы желудочно-кишечного тракта	Аденомы и карциномы толстой кишки, рак молочной, щитовидной железы, эндометрия, рак кожи	41, 52

лируют воспалительную реакцию в слизистой оболочке желудка. Интерлейкин-1 β (IL-1 β) известен как мощный провоспалительный цитокин, а также как мощный ингибитор желудочной секреции. Провоспалительный интерлейкин-8 (IL-8) является основным медиатором, индуцирующим хемотаксис, активирует воспалительные клетки путем миграции нейтрофилов, мононуклеарных фагоцитов и тучных клеток [13]. Интерлейкин-10 (IL-10) является цитокином с выраженным противовоспалительным эффектом. IL-10 снижает активность макрофагов, является мощным фактором подавления воспалительных и опухолевых процессов путем ингибирования продукции IFN- γ и антиген-специфической Т-клеточной активации [56]. IL-10 участвует в гуморальном компоненте иммунного ответа, увеличение его концентрации в крови пациентов с опухолями — неблагоприятный признак, характерный для усиления опухолевого роста. Таким образом, баланс между про- и противовоспалительными цитокинами может влиять на степень воспаления, которое является потенциальным фактором в развитии гастрита и РЖ [56].

Gonzalez-Normazabal P. с соавторами провели у пациентов с РЖ и здоровых доноров из Чили анализ двенадцати полиморфных вариантов в восьми генах цитокинов *IL1 β* , *IL8*, *IL17A*, *IL17F*, *IL32*, *TNF- α* , *IL1RN*, *IL10*. Авторы выяснили, что генотип rs1800872*AA гена *IL10* ассоциирован с умеренно- и высокодифференцированным типом РЖ. Также в данной работе был проведен анализ межгенных взаимодействий и выявлено, что полиморфные локусы rs4073 гена *IL8* и rs28372698 гена *IL32* могут взаимодействовать по типу синергии при формировании предрасположенности к РЖ [57]. Ряд исследований, проведенных в Китае, показал ассоциацию генотипов rs4073*TA и rs4073*AA с риском развития некардиального РЖ [58], ассоциацию аллеля rs16944*T гена *IL1 β* с предраковыми изменениями желудка и пониженной секрецией желудочной кислоты в присутствии *cagA(+)/vacAs1(+)* *Helicobacter pylori* [59].

Cui X. с соавторами в 2016 году провели метаанализ, включающий данные одиннадцати независимых работ, для оценки роли однонуклеотидной замены rs1800871 гена *IL10* в развитии РЖ и установили протективную роль аллеля rs1800871*T [60]. Другая исследовательская группа, также из Китая, с использованием метаанализа выявила роль двух полиморфных вариантов гена *IL4* в развитии РЖ: авторы показали, что локус rs2243250 ассоциирован с риском развития заболевания в популяциях Азии, тогда как rs79071878 — в популяциях Европы [61]. В 2017 году были опубликованы результаты метаанализа ассоциативных исследований полиморфных локусов генов *IL1 β* и *IL8*. Полученные исследователями данные свидетельствуют о том, что rs1143627 гена *IL1 β* связан с повышенной восприимчивостью индивидов к инфекции *Helicobacter pylori*, а rs16944 гена *IL1 β* и rs4073 гена *IL8*, в свою очередь, ассоциированы с раком

и язвенной болезнью желудка в присутствии данной бактерии [62].

Особое внимание привлекает также класс генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы. Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство цинк-зависимых эндопептидаз, обладающих способностью разрушать основные компоненты экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), играют важнейшую роль в процессах его регулируемой (физиологической) деградации, то есть в тканевом морфогенезе, репарации тканей, эмбриогенезе и ангиогенезе. Ряд патологических состояний, в их числе язвенная болезнь, опухолевая инвазия и метастазирование развиваются с нарушением регуляции деградации ЭЦМ, а значит, с участием ММП [63].

Повышение уровней ММП было обнаружено в образцах ткани слизистой оболочки желудка человека при различных воспалительных заболеваниях [64]. Можно предположить, что полиморфные варианты генов ММП могут приводить к развитию заболеваний желудочно-кишечного тракта, оказывая влияние на разрушительные процессы в клетках эпителия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при развитии воспаления. Поскольку изменение активности ММП (как увеличение, так и снижение) сопутствует многим заболеваниям человека, в том числе опухолям различного рода, гены, кодирующие металлопротеиназы, могут рассматриваться в качестве вероятных генов-кандидатов в развитии хронического воспаления, способного прогрессировать в РЖ. В настоящее время уже известно, что ММП вовлечены во все этапы прогрессии опухолевого процесса при РЖ и других онкопатологиях [65].

В связи с этим исследование полиморфных локусов генов ММП и их тканевых ингибиторов при РЖ — одно из важных, клинически перспективных направлений. Наиболее часто исследуются изменения гена металлопротеиназы-1 (*MMP1*). Так, Dey S. с соавторами изучали 6 полиморфных вариантов, расположенных в промоторной области данного гена, у больных РЖ и здоровых индивидов из Индии, и выявили, что rs475007 ассоциирован с повышенным риском образования метастазов в лимфатических узлах. Авторы также показали протективную роль в отношении развития описываемой патологии трех локусов, расположенных вблизи сайта инициации транскрипции (rs475007, rs514921, rs494379) [66]. В 2017 году другим коллективом авторов было показано, что аллель *IG* полиморфного локуса rs1799750 гена *MMP1* может вносить вклад в канцерогенез желудка у жителей о. Тайвань. Исследователи пришли к выводу, что носительство аллеля *IG* в промоторной области -1607 гена *MMP1* (rs1799750) наряду с курением табака и инфицированием бактерией *Helicobacter pylori* значительно повышает риск развития злокачественных опухолей желудка у населения данного региона [67]. Gao H. с соавторами показали, что при развитии РЖ повышает

ся экспрессия генов *MMP9* и *VEGF*, а их белковые продукты вовлечены в процессы опухолевой инвазии и образования метастазов [68].

В целом, большое количество подобных исследований доказывает вклад полиморфных локусов генов цитокинов, металлопротеиназ и множества других в структуру генетической предрасположенности к РЖ, а также существование межэтнических различий в распределении частот аллелей и генотипов ДНК-локусов. Для более глубокой и достоверной оценки роли отдельных генов требуются дальнейшие молекулярно-генетические исследования их полиморфных вариантов в различных популяциях мира.

Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) при РЖ

Для выявления генов, вовлеченных в развитие РЖ, расширения представлений о молекулярных механизмах, участвующих в патогенезе, и идентификации генетических факторов риска развития заболевания широко используется метод, называемый полногеномным поиском ассоциаций (genome-wide association study, или GWAS). GWAS является инструментом исследования генетической архитектуры полигенных заболеваний человека, который применяется для выявления генетических факторов, связанных с риском развития, клиническими фенотипами и эффективностью лечения этих заболеваний. Этот метод основан на определении частот однонуклеотидных полиморфных вариантов (single nucleotide polymorphism, или SNP), распределенных по всему геному, с использованием микрочипов или других технологий, которые позволяют одновременно генотипировать от нескольких десятков тысяч до нескольких миллионов SNP в одном образце. Возможность обнаружения SNP с высокосignификантными различиями в частотах между сравниваемыми группами больных и индивидов контрольной группы сделала GWAS методом, широко используемым для изучения генетической предрасположенности к многофакторным заболеваниям, формирующимся на полигенной основе [69].

Так, группа ученых одними из первых опубликовала результаты GWAS по желудочной карциноме в Восточной Азии. Исследователи из Японии выявили статистически значимую связь полиморфных вариантов гена *PSCA* и полиморфных вариантов, расположенных в регионе 1q22, с риском развития РЖ диффузного типа [70]. Abnet C. с соавторами опубликовали результаты проведенного в Китае GWAS по аденокарциноме желудка и эзофагеальной плоскоклеточной карциноме. Авторы обнаружили статистически значимую ассоциацию полиморфных вариантов гена *PLCE1*, расположенного в локусе 10q23, с кардиальным РЖ, в то время как ассоциации изменений нуклеотидной последовательности данного региона с риском развития некардиального рака выявлено не было [71]. Это исследование показало, что локусы генетической предрасположенности могут различаться между двумя основными зона-

ми локализации злокачественных новообразований в желудке. Позже, также в Китае, методом GWAS было показано, что с некардиальным РЖ ассоциированы локусы 5p13.1 и 3q13.31, где наиболее значимые показатели достоверности были выявлены для полиморфных вариантов rs13361707 и rs9841504 соответственно [72]. Этим же коллективом авторов было проведено репликативное исследование с участием больных РЖ, у которых опухоль была локализована в кардиальном отделе желудка. Ассоциации риска развития данного вида патологии с перечисленными выше локусами выявлено не было [72].

В 2016 году Hu N. с соавторами опубликовали результаты GWAS в выборке 2350 случаев РЖ. В исследование вошли 1189 пациентов с раком кардии желудка, 1027 пациентов с некардиальным РЖ и 2708 индивидов, в качестве контрольной группы. В ходе проведенной работы исследователям удалось обнаружить значимые ассоциации SNP-локусов rs10074991 гена *PRKAA1* (регион 5p13.1) и rs4072037 гена *MUC1* (регион 1q22) с риском развития всех типов РЖ. Однонуклеотидная замена rs2294693 гена *UNC5CL* (регион 6p21.1) достоверно ассоциировалась только с риском развития некардиального РЖ [73].

Таким образом, можно заключить, что GWAS как метод исследования связей между SNP и заболеваниями человека доказал свою эффективность в выявлении генетических ассоциаций с комплексом патологических состояний. Этот подход к исследованию генома человека открыл двери для разработки потенциальных методов лечения.

Поиск новых генов, связанных с развитием РЖ, с применением методов секвенирования экзона и транскриптома

В настоящее время существует множество методов секвенирования. В их числе секвенирование по Сэнгеру, которое позволяет проводить последовательный анализ генов-кандидатов; секвенирование нового поколения (next generation sequencing, или NGS), дающее возможность проводить одномоментный анализ от нескольких десятков до нескольких сотен генов, имеющих повышенную частоту мутаций в опухолях; пиросеквенирование; секвенирование на основе лигирования и др. В современной научно-исследовательской деятельности подобные методы широко применяются для секвенирования генома, транскриптома и метилома [74].

В последнее время все чаще проводятся исследования, направленные на секвенирование не всего генома, а только его кодирующих частей. Поскольку мутации, ведущие к малигнизации клеток, в большинстве своем сосредоточены в экзонах, то данный подход представляется экономически более целесообразным [75]. Анализ секвенирования экзона позволяет выявить новые герминальные мутации и полиморфные варианты, ассоциированные с РЖ, определить спектр соматических мута-

ций и состояние микросателлитной нестабильности, идентифицировать соматические мутации и изменения числа копий генов, которые могут иметь ключевое значение для ранней диагностики, прогнозирования и лечения заболевания [76].

Wang K. с соавторами одними из первых опубликовали результаты секвенирования экзона по технологии NGS двадцати двух образцов ДНК больных РЖ. В результате данного исследования в общей сложности было идентифицировано 7036 мутаций, многие из которых локализованы в ранее не описываемых при РЖ генах. В частности, авторы обнаружили высокую частоту мутирования генов, кодирующих белки, участвующие в процессах ремоделирования хроматина. В результате проверки валидности полученных данных они подтвердили, что у больных РЖ часто встречаются мутации в гене *ARID1A* и наблюдается дефицит соответствующего белка [77].

Ген *ARID1A* (*AT-rich interactive domain 1A*) локализован в 1-й хромосоме, в позиции 1p35.3. Ген *ARID1A* является высокомутирующим геном при опухолях и не так давно был идентифицирован, как специфический опухолевый супрессор при различных типах рака, включая РЖ, рак яичников, пищевода, печени, мочевого пузыря и др. [78–80]. Белок, кодируемый геном *ARID1A*, является дополнительной субъединицей комплекса неферментативного ремоделирования хроматина SWI-SNF (SWItch/Sucrose Non-Fermentable), который участвует в процессах репарации ДНК, дифференциации и пролиферации. Избыточная экспрессия гена *ARID1A* в культуре клеток ведет к снижению пролиферации раковых клеток, а сайленсинг *ARID1A* приводит к повышению клеточной пролиферации и нарушению регуляции клеточного цикла [81]. Чаще всего мутации в гене *ARID1A* являются инактивирующими (нонсенс-мутации или сдвиг рамки считывания), это позволяет предположить, что *ARID1A* является геном-супрессором опухолевого роста. Функциональный анализ также показал, что *ARID1A* принимает участие в клеточной пролиферации. Он подавляет продукцию CCNE1 и E2F1 — белков, играющих решающую роль в контроле клеточного цикла [80, 81]. Интересно, что мутации в этом гене при РЖ ассоциированы с микросателлитной нестабильностью, вирусом Эпштейна—Барр и не встречаются одновременно с мутациями в гене *TP53* [79]. Возможно, что дисфункция комплекса ремоделирования хроматина из-за мутации в гене *ARID1A* вызывает эпигенетическую нестабильность, которая запускает канцерогенез в отсутствие генетической нестабильности, вызванной мутацией гена *TP53*. Кроме того, мутации в гене эпигенетического регулирования *ARID1A* часто обнаруживались в опухолях, имеющих микросателлитную нестабильность, доказывая тем самым тесную взаимосвязь между генетическими и эпигенетическими абберациями при РЖ [81].

Значительное понижение уровня экспрессии гена *ARID1A* у пациентов, страдающих различными типами онкозаболеваний, в настоящее время является предметом интенсивного исследования. Данные о корреляции между частотой мутирования гена *ARID1A* и клинико-патологическими характеристиками РЖ весьма противоречивы. Так, коллектив японских авторов выяснил, что частоты экспрессии данного гена различны для начальной и для более поздней стадии развития заболевания. Кроме того, они обнаружили, что утрата экспрессии гена *ARID1A* коррелирует с некоторыми параметрами агрессивности опухоли при РЖ, к ним относятся большие размеры опухоли, увеличение глубины инвазии, частые инвазии в кровяное русло, а также метастазирование в лимфатические узлы. Эти факты ясно показывают, что снижение экспрессии гена *ARID1A* ассоциировано с прогрессированием опухоли и является отрицательным показателем в выживаемости больных на поздних стадиях развития онкозаболеваний [82].

С другой стороны, Wang K. с соавторами по результатам своих исследований сообщили, что потеря экспрессии *ARID1A* была связана с лучшим прогнозом развития заболевания при РЖ [77]. В связи с этим следует отметить, что критерии уровня экспрессии гена *ARID1A* различаются в разных исследованиях. Например, некоторые исследования рассматривают пониженную экспрессию *ARID1A* при РЖ как «положительный» фактор [82, 83], в то время как другие расценивают ее же как «негативный» [79, 84].

В 2016 году исследователи из Кореи опубликовали результаты изучения паттернов экспрессии гена *ARID1A*. Авторы получили результаты, свидетельствующие о том, что снижение экспрессии белка ARID1A, вызванное генетическими мутациями, может активировать PI3K/AKT — один из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека, который отвечает за уход от апоптоза, рост и пролиферацию клеток. Тем не менее, результаты исследований показали, что снижения экспрессии белка недостаточно, чтобы играть существенную роль в прогрессировании опухоли, это дает возможность предполагать, что *ARID1A* может являться участником других механизмов, отличных от активации PI3K/AKT-пути [85].

Таким образом, ген *ARID1A* показывает различные паттерны экспрессии, и наше понимание его значимости в данный период времени весьма ограничено.

Исследователи из Сингапура, проводившие секвенирование экзона пятнадцати образцов ДНК опухолевой и нормальной ткани пораженного органа у больных РЖ, подтвердили, что в проанализированных образцах наиболее часто встречаются мутации в генах *ARID1A*, *TP53* и *PIK3CA*. Проведенный анализ также выявил наличие у пациентов с РЖ изменений нуклеотидной последовательности в гене *FAT4* [81].

Ген *FAT4* (*FAT atypical cadherin 4*) представляет собой опухолевый супрессор, который играет важную роль в клеточной адгезии. Он принадлежит к семейству генов Е-кадгерина и кодирует крупный трансмембранный белок, состоящий более чем из 5000 аминокислот. Более того, этот ген является членом сигнального пути, который оказывает значительное влияние на размеры органа. В завершающей стадии этого сигнального пути лежит транскрипционный коактиватор YAP/TAZ, способствующий пролиферации клеток, уклонению их от апоптоза, а также участвующий в контроле размеров органа, путем увеличения числа клеток-предшественников или стволовых клеток [86–88]. Поскольку *FAT4* рассматривается в качестве превентивного фактора для активации YAP/TAZ, снижение экспрессии данного гена может привести к активации этого пути и стать фактором, ведущим к трансформации здоровых клеток в раковые.

Ученые, проводившие исследования на образцах ДНК пациентов из Японии и Китая, показали, что экспрессия *FAT4* подавляется в некоторых клеточных линиях и раковых опухолях желудка [89, 90]. Существуют данные, согласно которым, частота мутаций гена *FAT4* при РЖ составляет около 5% [10, 91].

Pilehchian Langroudi M. с соавторами в 2017 году провели исследование, в котором определяли степень метилирования промоторной области гена *FAT4* и уровень его экспрессии у 30 пациентов, с установленным диагнозом *аденокарцинома желудка*. Авторы пришли к выводу, что *FAT4* имеет пониженную экспрессию и повышенную степень метилирования промоторной области гена и, следовательно, может являться одним из ключевых факторов в превращении здоровой ткани в опухолевую. Клинико-патологическая оценка продемонстрировала, что стадия опухоли, которая указывает на размеры и распространение опухоли в соседние ткани и/или органы, не выявила статистически значимой ассоциации с экспрессией гена *FAT4*. Однако снижение экспрессии гена *FAT4* было специфичным в отношении степени дифференцировки опухоли. Опухоли с низкой и умеренной степенью злокачественности имеют тенденцию расти и распространяться медленнее, чем опухоли с высокой степенью злокачественности, которые недифференцированы, либо дифференцированы слабо. С увеличением степени злокачественности опухоли, увеличивается и степень подавления экспрессии гена *FAT4* [92]. Эти данные согласуются с наблюдениями других авторов и дают основания предполагать, что *FAT4* играет роль в контроле скорости роста опухоли, что в свою очередь подчеркивает важность подавления экспрессии гена *FAT4* в развитии РЖ.

Donner I. с соавторами провели секвенирование экзона нескольких членов одной семьи с диффузным типом РЖ из Финляндии, у которых ранее не были выявлены мутации в гене *CDH1*. Были предложены 3 новых

кандидатных гена для данного типа заболевания, в которых обнаружили патогенные мутации — это ген рецептора инсулина *INSR* (p.Glu1313Lys), для которого была выявлена взаимосвязь с процессом опухолевой инвазии, ген *FBXO24* (p.Arg81Pro), и ген, относящийся к семейству металлотрансфераз *DOT1L* (p.Pro1146Leu) [93]. Еще в одном исследовании с использованием данной технологии, проведенном в Греции, авторы предложили гены *DEFB118* и *RNF43* в качестве генов-«драйверов» при РЖ [94]. В 2016 году ученые из Кореи провели секвенирование экзона у 8 пациентов с РЖ. Им удалось выявить интересную закономерность при сопутствующем малигнизированном асците: среди соматических мутаций часто встречались замены C>A. При перитонеальном карциноматозе, сопутствующем РЖ, были обнаружены часто мутирующие гены *COL4A6*, *INTS2*, *PTPN13*, *TEP1*, *PRKCD*, *BRAF*, *ERBB4* и др., а также гены, изменения в которых ассоциированы с процессами метастазирования *TNFSF12*, *L1CAM*, *DIAPH3*, *ROCK1*, *TGFBRI* и др. [95].

Таким образом, можно заключить, что благодаря технологии секвенирования экзона при исследовании РЖ удалось выявить целый ряд новых генов-кандидатов, мутации в которых могут иметь большое значение в процессах перерождения нормальных клеток желудка в раковые.

Следует отметить, что на сегодняшний день большой интерес также вызывает изучение мРНК при онкологических заболеваниях. мРНК отражает злокачественный фенотип клетки, существует в тысячах копий на клетку и тем самым может быть определена высокочувствительными методами ранней детекции, позволяет выявлять потенциальные кандидатные антигены для моноклональных антител, вакцин и адаптивной иммунотерапии. Известны работы, посвященные анализу транскриптома у больных РЖ. Одним из первых авторов, опубликовавших результаты транскриптомных исследований при РЖ, были ученые из Кореи. Исследователи подготовили 124704 клон кДНК из 37 библиотек кДНК пациентов, включая 20 полноразмерных обогащенных кДНК-библиотек клеточных линий РЖ. Было показано, что 766 генов (9,5%) присутствовали как предполагаемые альтернативно сплайсированные варианты. При подтверждении результатов методом ОТ-ПЦР было выявлено, что предсказанные изоформы представлены в опухолевых клетках, кроме того некоторые из них также встречаются в нормальных клетках слизистой оболочки желудка [96]. Альтернативный сплайсинг пре-мРНК является мощным и универсальным механизмом регуляции экспрессии генов. Подобные работы вносят весомый вклад в понимание молекулярных механизмов желудочного онкогенеза.

Yasui W. с соавторами путем анализа результатов работ, посвященных изучению экспрессии отдельных генов (SAGE-анализ), провели исследование транскрип-

тома у больных РЖ, имеющих различные стадии и гистологические типы заболевания. В качестве таргетных генов для терапевтических целей были предложены ген *RegIV*, экспрессия которого ассоциирована с интестинальным типом РЖ, и ген *GW112*, экспрессирующийся на более поздних стадиях опухоли. Также было показано, что экспрессия генов *SOX9*, *HOXA10*, *CDH17* и ингибирование экспрессии гена *claudin-18* ассоциированы с интестинальным типом РЖ [97]. Исследователи из Китая провели анализ транскриптома по технологии RNA-seq образцов опухолевой и нормальной ткани трех пациентов с РЖ и идентифицировали 114 дифференциально экспрессирующихся генов, белковые продукты которых участвуют в различных процессах, связанных с работой пищеварительной системы [98]. В 2016 году другая исследовательская группа из Китая опубликовала результаты секвенирования транскриптома тридцати трех пациентов с РЖ и тридцати трех индивидов контрольной группы. У больных РЖ 28 генов характеризовались повышенным, а 22 гена — пониженным уровнем экспрессии, по сравнению с контрольной группой. Были отобраны 5 генов для верификации результатов на большей выборке и установлено, что у пациентов *CDH1*, *COX-2* и *MMP-9* являются высокоэкспрессирующимися генами, а *DPT* и *TGFBR2* — низкоэкспрессирующимися генами [99].

В 2017 году ученые из Канады методом высокопроизводительного секвенирования РНК провели анализ образцов 295 пациентов с аденокарциномой желудка. Авторам удалось обнаружить изменения паттерна альтернативного сплайсинга около 900 генов, кодирующих онкосупрессоры, киназы, транскрипционные факторы, факторы сплайсинга и др. Кроме того, были охарактеризованы дифференциально экспрессирующиеся гены при наличии инфекции Эпштейна—Барр и показано, что экспрессия гена *EBNA1* (*Epstein-Barr nuclear antigen*) связана с контролем профиля альтернативного сплайсинга других генов [100].

В настоящее время наиболее актуальными представляются исследования, которые не ограничиваются исследованием только экзонов, а сочетают методы секвенирования экзона и транскриптома. Секвенирование транскриптома позволяет дать оценку количественному и качественному изменению уровня экспрессии генов, получить данные о составе и количественном соотношении сплайсированных изоформ зрелых мРНК генов [101, 102]. Сочетание этих методов дает возможность определить наличие или отсутствие взаимосвязи между патогенными мутациями в геноме и изменениями профиля экспрессии генов. Комплексный анализ данных секвенирования экзона и транскриптома позволяет идентифицировать опухоль-специфические мутации, которые оказывают влияние на образование изоформ зрелых мРНК в результате альтернативного сплайсинга. На сегодняшний день подобные работы единичны, в частности при РЖ Liu J. с соавторами выявили 55 мутаций

в сайтах сплайсинга, связанных с aberrантной экспрессией соответствующих генов и выявили опухоль-специфические изоформы мРНК. Авторам удалось получить интегрированные данные о геномных и транскрипционных изменениях, сопутствующих опухоли желудка [103]. Zhang J. с соавторами провели сравнительный анализ данных, полученных при полногеномном секвенировании и секвенировании транскриптома образцов ДНК и РНК от одной пациентки с РЖ, выделенных из опухолевой ткани, перитонеальных метастазов, нормальной ткани желудка и периферической крови. Авторы описали 27 генов, содержащих патогенные мутации, 8 из которых не были ранее описаны в базе данных COSMIC при РЖ (*CCDC178*, *ARMC4*, *TUBB6*, *PLIN4*, *PKLR* и др.), было выявлено, что большинство из этих генов демонстрируют пониженный уровень экспрессии в опухолевой ткани и в метастазах. Кроме того, гены *GPX4* и *MPND* в регионе 19q13.3-13.4 были охарактеризованы как новый «фьюжен-ген» [104].

Таким образом, высокопроизводительные технологии секвенирования представляются беспрецедентными инструментами для глубокого изучения генетических изменений, обнаруживаемых при РЖ. Технологии NGS стали важными подходами как для фундаментальных, так и для клинических исследований, и дают возможность изучить и понять многоуровневые отношения между различными участниками, вовлеченными в патогенез РЖ.

Поиск эпигенетических маркеров РЖ

Метилирование ДНК

и микросателлитная нестабильность при РЖ

Нарушение функционирования супрессорных генов в опухолях желудка зачастую происходит в связи с метилированием их промоторных областей. CpG-обогащенные регионы могут привести к функциональному выключению или молчанию генов опухолевых супрессоров [105]. Эпигенетическое «молчание» генов, чаще всего обусловленное метилированием, при РЖ описано для генов *p16*, *MLH1* и *CDH1*, которые причастны к увеличению метастатического потенциала и агрессивной биологии опухоли [106—108].

Метилирование CpG-динуклеотида промотора гена *CDH1*, приводящее к инактивации гена, встречается приблизительно в 50% случаев наследственных диффузных РЖ и 83% sporadических случаев [25].

Механизм метилирования может быть сопряжен с инактивацией генов мисматч-репарации ДНК, например *MLH1*, приводящей к фенотипу микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, или MSI). Микросателлиты — участки ДНК из коротких повторов длиной от 1 до 6 п.н. — разбросаны по всему геному и характеризуются индивидуальной вариабельностью вследствие происходящих в этих локусах мутаций. У пациентов с фенотипом MSI определяется вы-

сокая частота ошибок репликации (replication errors) в результате вставок/делеции нуклеотидов в микросателлитных повторах, которые возникают вследствие дефектов системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair, MMR). Инактивация или дефицит одного или нескольких генов MMR (вследствие мутаций или эпигенетических изменений), в частности, *MLH1* или *MSH2*, индуцирует развитие MSI-фенотипа, что приводит к дополнительным мутациям, или нарастанию генетической нестабильности и развитию опухоли [5, 109]. Примечательно, что пациенты с опухолями, имеющими MSI, характеризуются относительно неплохим прогнозом, как правило, показывают лучший результат лечения и имеют меньшую вероятность наличия мутации в гене *TP53*, чем другие пациенты с РЖ, не имеющие MSI [110].

МикроРНК в качестве маркеров риска развития РЖ

В качестве еще одного предполагаемого маркера РЖ рассматриваются микроРНК (miRNA).

МикроРНК — это короткие некодирующие молекулы РНК длиной 19–23 нуклеотида. Как правило, сайты связывания микроРНК находятся в межгенных участках или в интронах генов, но могут также присутствовать и в экзонах [111, 112]. Эти молекулы оказывают глубокий физиологический эффект путем регулирования экспрессии генов-мишеней. МикроРНК могут действовать через ингибирование трансляции, а также изменять статус метилирования генов. Таким образом, микроРНК представляют собой уникальный инструмент координации процессов функционирования генов. Многочисленные работы свидетельствуют о несомненной роли микроРНК в онкогенезе. Различные представители этого класса молекул могут выполнять как онкогенные, так и антионкогенные функции [113, 114]. Так, активация miR-25, miR-93, miR-106b, miR-130b, miR-150 различными способами ингибирует апоптоз, в то время как множество микроРНК (miR-15b, miR-16, miR-34, miR-181b, miR-181c, miR-497) угнетаются при опухолях [115, 116].

При РЖ дисрегуляция микроРНК встречается достаточно часто, влияет на клеточные процессы пролиферации, инвазии и метастазирования, а также на резистентность раковых клеток к апоптозу [117]. Ученые из Китая опубликовали данные метаанализа, в котором попытались дать всестороннюю оценку взаимосвязи между полиморфизмами микроРНК и риском развития РЖ. В метаанализ было включено 9044 случаев РЖ, в контрольную группу вошли 11762 индивида. Исследователи рассматривали пять наиболее изученных однонуклеотидных полиморфизмов генов микроРНК — miR-146a rs2910164, miR-196a2 rs11614913, miR-499 rs3746444, miR-149 rs2292832 и miR-27a rs895819. В результате проведенной работы авторы показали, что гомозиготный генотип rs895819*GG гена miR-27a и гетерозиготный ге-

нотип rs2292832*TC гена miR-149 ассоциированы с пониженным риском развития РЖ. Гетерозиготный генотип rs2910164*GC гена miR-146a был связан с пониженным риском, а аллель rs11614913*T гена miR-196a-2, напротив, с повышенным риском развития заболевания, но только для определенной подгруппы испытуемых. Таким образом, в данной работе авторы показали, что существует корреляция между определенными аллелями генов микро-РНК miR-27a rs895819 и miR-149 rs2292832 и пониженным риском развития РЖ [118].

В 2017 году Zhang T. с соавторами опубликовали результаты исследования, в котором определяли уровень экспрессии пяти микроРНК при РЖ. Авторы обнаружили, что уровень экспрессии микроРНК miR-132, miR-155, miR-19b, miR-204 и miR-30a при РЖ был значительно снижен в опухолевой ткани по сравнению со здоровой тканью желудка [119]. Вышеизложенные данные позволяют предположить, что изменение экспрессии микроРНК может играть роль в малигнизации опухолевых клеток и формировании их молекулярного портрета.

Заключение

Несмотря на более чем 50-летнюю историю изучения заболевания, смертность от РЖ остается на очень высоком уровне. Развитие РЖ является результатом сложнейшего взаимодействия генетических факторов и окружающей среды. Изучение генетических и молекулярных основ РЖ с целью поиска и идентификации новых диагностических, прогностических и терапевтических маркеров, ассоциированных с исследуемым заболеванием, является весьма актуальным направлением современной медицинской генетики. Открывающиеся возможности ДНК-диагностики наследственной предрасположенности к онкозаболеваниям имеют существенное значение для медико-генетического консультирования, профилактики заболевания и лечения. Появление высокопроизводительного секвенирования нового поколения привело к революционному расширению возможностей ДНК-диагностики. Благодаря данной технологии исследователям представилась возможность проводить одномоментный анализ всей генетической информации. Методом NGS проводится полномасштабный анализ генома, экзона и транскриптома. Все это позволяет выявить новые гены-кандидаты, ассоциированные с развитием и прогрессией злокачественных опухолей. Совмещая в себе диагностические и исследовательские возможности, эта технология открывает блестящие перспективы в области ДНК-диагностики наследственных заболеваний и становится важнейшим инструментом изучения наследственной патологии. Достижения молекулярной генетики последних десятилетий оказали существенное влияние на понимание природы инициализации и прогрессирования злокачественных опухолей желудка.

Список литературы

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 Mar 1; 136(5):E359-386.
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, — 2017. — 250 с.
3. Имянитов ЕН. Эпидемиология и биология РЖ. Практическая онкология. 2009;10(1):1-7.
4. Денишев РР, Чирин АС. Современные представления о факторах развития рака желудка, формирование групп риска данной онкопатологии. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2016;6(5):1043.
5. Наумова ЛА, Осипова ОН. Рак желудка: отдельные механизмы патогенеза. Фундаментальные исследования. 2015;1:1072-1079.
6. Hudler P. Genetic aspects of gastric cancer instability. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:761909.
7. West J, Bianconi G, Severini S et al. Differential network entropy reveals cancer system hallmarks. *Sci Rep*. 2012;2:802.
8. Wang K, Yuen ST, Xu J et al. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. *Nat Genet*. 2014 Jun;46(6):573-582.
9. Shi J, Qu YP, Hou P. Pathogenetic mechanisms in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 14;20(38):13804-13819.
10. McLean MH, El-Omar EM. Genetics of gastric cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Nov;11(11):664-674.
11. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(2):147-157.
12. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001 Feb 17;357(9255):539-545.
13. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002 Dec 19-26;420(6917):860-867.
14. Сельчук ВЮ, Никулин МП. Рак желудка. Русский медицинский журнал. 2003;26: 1441.
15. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
16. Белковец АВ, Решетников ОВ, Курилович СА и др. РЖ: современные молекулярно-генетические данные (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2014;2(62):56-64.
17. Shiao YH, Bovo D, Guido M et al. Microsatellite instability and/or loss of heterozygosity in young gastric cancer patients in Italy. *Int J Cancer*. 1999 Jul 2;82(1):59-62.
18. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature*. 1998 Dec 17;396(6712):643-649.
19. Egger G, Liang G, Aparicio A et al. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*. 2004 May 27;429(6990):457-463.
20. Степанов ИВ, Завьялова МВ, Григорьева ЕС и др. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности интестинального и диффузного типов карцином желудка. Сибирский онкологический журнал. 2010;4(40):55-66.
21. Baniak N, Senger JL, Ahmed S et al. Gastric biomarkers: a global review. *World J Surg Oncol*. 2016 Aug 11;14(1):212.
22. Anbiaee R, Mojir Sheibani K, Torbati P et al. Abnormal expression of E-Cadherin in gastric adenocarcinoma, and its correlation with tumor histopathology and Helicobacter pylori infection. *Iran Red Crescent Med J*. 2013 Mar;15(3):218-222.
23. Pharoah DP, Guilford P, Caldas C and The International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*. 2001 Dec;121(6):1348-1353.
24. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D et al.; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet*. 2010 Jul;47(7):436-444.
25. Grady WM, Willis J, Guilford PJ et al. Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer. *Nat Genet*. 2000 Sep;26(1):16-17.
26. Kordi-Tamandani DM, Moazeni-Roodi AK, Rigi-Ladiz MA et al. Promoter hypermethylation and expression profile of MGMT and CDH1 genes in oral cavity cancer. *Arch Oral Biol*. 2010 Oct;55(10):809-814.
27. Starska K, Forma E, Lewy-Trenda I et al. Diagnostic impact of promoter methylation and E-cadherin gene and protein expression levels in laryngeal carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2013;17(3):263-271.
28. Ibarrola-Villava M, Llorca-Cardecosa MJ, Tarazona N et al. Deregulation of ARID1A, CDH1, cMET and PIK3CA and target-related microRNA expression in gastric cancer. *Oncotarget*. 2015 Sep 29;6(29):26935-26945.
29. Цуканов АС, Поспехова НИ, Карпунин АВ. Наследственная предрасположенность к раку желудка. Медицинская генетика. 2006;4:16-21.
30. Smith MG, Hold GL, Tahara E et al. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006 May 21;12(19):2979-2990.
31. Panani AD. Cytogenetic and molecular aspects of gastric cancer: clinical implications. *Cancer Lett*. 2008 Aug 8;266(2):99-115.
32. Liu X, Meltzer SJ. Gastric Cancer in the Era of Precision Medicine. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb 20;3(3):348-358.
33. Tahara T, Shibata T, Okamoto Y et al. Mutation spectrum of TP53 gene predicts clinicopathological features and survival of gastric cancer. *Oncotarget*. 2016 Jul 5;7(27):42252-42260.
34. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):e60-70.
35. Kim JC, Kim HC, Roh SA et al. hMLH1 and hMSH2 mutations in families with familial clustering of gastric cancer and hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Cancer Detect Prev*. 2001;25(6):503-510.
36. Zhu M, Chen HM, Wang YP. Missense mutations of MLH1 and MSH2 genes detected in patients with gastrointestinal cancer are associated with exonic splicing enhancers and silencers. *Oncol Lett*. 2013 May;5(5):1710-1718.
37. Цуканов АС, Поспехова НИ, Любченко ЛН и др. Молекулярно-генетический анализ генов наследственной предрасположенности к раку желудка. Медицинская генетика. 2007;12:30-34.
38. Guilford P, Hopkins J, Harraway J et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature*. 1998 Mar 26;392(6674):402-405.
39. Oliveira C, Bordin MC, Grehan N et al. Screening E-cadherin in gastric cancer families reveals germline mutations only in hereditary diffuse gastric cancer kindred. *Hum Mutat*. 2002 May;19(5):510-517.
40. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet*. 2004 Jul;41(7):508-517.
41. Цуканов АС, Шубин ВП, Поспехова НИ и др. Наследственные раки желудочно-кишечного тракта. Практическая онкология. 2014;15(3):126-133.
42. Kleihues P, Schauble B, zur Hausen A et al. Tumors associated with p53 germline mutations: a synopsis of 91 families. *Am J Pathol*. 1997 Jan;150(1):1-13.
43. Varley JM, McGown G, Thorncroft M et al. An extended Li-Fraumeni kindred with gastric carcinoma and a codon 175 mutation in TP53. *J Med Genet*. 1995 Dec;32(12):942-945.
44. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003 Mar 6;348(10):919-932.
45. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA et al. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer*. 1997 Oct 21;74(5):551-555.

46. Jarvinen H, Nyberg M, Peltokallio P. Upper gastrointestinal tract polyps in familial adenomatosis coli. *Gut*. 1983 Apr;24(4):333-339.
47. Hofgartner WT, Thorp M, Ramus MW et al. Gastric adenocarcinoma associated with fundic gland polyps in a patient with attenuated familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 1999 Aug;94(8):2275-2281.
48. Entius MM, Westerman AM, van Velthuysen ML et al. Molecular and phenotypic markers of hamartomatous polyposis syndromes in the gastrointestinal tract. *Hepatogastroenterology*. 1999 Mar-Apr;46(26):661-666.
49. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med*. 1987 Jun 11;316(24):1511-1514.
50. Woodford-Richens K, Bevan S, Churchman M et al. Analysis of genetic and phenotypic heterogeneity in juvenile polyposis. *Gut*. 2000 May;46(5):656-660.
51. Howe JR, Bair JL, Sayed MG et al. Germline mutations of the gene encoding bone morphogenetic protein receptor 1A in juvenile polyposis. *Nat Genet*. 2001 Jun;28(2):184-187.
52. Shaco-Levy R, Jaspersion KW, Martin K et al. Gastrointestinal Polyposis in Cowden Syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Aug;51(7):e60-e67.
53. Nessling M, Solinas-Toldo S, Wilgenbus KK et al. Mapping of chromosomal imbalances in gastric adenocarcinoma revealed amplified protooncogenes MYCN, MET, WNT2, and ERBB2. *Genes Chromosomes Cancer*. 1998 Dec;23(4):307-316.
54. Werner M, Becker KF, Keller G et al. Gastric adenocarcinoma: pathomorphology and molecular pathology. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001 Apr;127(4):207-216.
55. Nardone G, Rocco A, Malfèrtheimer P. Review article: helicobacter pylori and molecular events in precancerous gastric lesions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Aug 1;20(3):261-270.
56. Howell WM, Rose-Zerilli MJ. Interleukin-10 polymorphisms, cancer susceptibility and prognosis. *Fam Cancer*. 2006;5(2):143-149.
57. Gonzalez-Hormazabal P, Musleh M, Bustamante M et al. Role of cytokine gene polymorphisms in gastric cancer risk in Chile. *Anticancer Res*. 2014 Jul;34(7):3523-3530.
58. Pan XF, Wen Y, Loh M et al. Interleukin-4 and -8 gene polymorphisms and risk of gastric cancer in a population in Southwest China. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(7):2951-2957.
59. Hong JB, Zuo W, Wang AJ et al. Helicobacter pylori Infection Synergistic with IL-1 β Gene Polymorphisms Potentially Contributes to the Carcinogenesis of Gastric Cancer. *Int J Med Sci*. 2016 Apr 8;13(4):298-303.
60. Cui X, Huang Q, Li X et al. Relationship Between Interleukin-10 Gene C-819T Polymorphism and Gastric Cancer Risk: Insights From a Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2016 Aug 12;22:2839-2845.
61. Jia Y, Xie X, Shi X et al. Associations of common IL-4 gene polymorphisms with cancer risk: A meta-analysis. *Mol Med Rep*. 2017 Jun 20 [Epub ahead of print].
62. Ma J, Wu D, Hu X et al. Associations between cytokine gene polymorphisms and susceptibility to Helicobacter pylori infection and Helicobacter pylori related gastric cancer, peptic ulcer disease: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Apr 28;12(4):e0176463.
63. Ганусевич ИИ. Роль матриксных металлопротеиназ (ММП) при злокачественных новообразованиях. I. Характеристика ММП, регуляция их активности, прогностическое значение. *Онкология*. 2010;12(1):10-16.
64. Saarialho-Kere UK, Vaalamo M, Puolakkainen P et al. Enhanced expression of matrilysin, collagenase, and stromelysin-1 in gastrointestinal ulcers. *Am J Pathol*. 1996 Feb;148(2):519-526.
65. Короткова ЕА, Иванников АА, Огнерубов НА и др. Рак желудка: молекулярно-биологические особенности. *Вестник ТГУ*. 2014;19(3):957-969.
66. Dey S, Ghosh N, Saha D et al. Matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) Promoter polymorphisms are well linked with lower stomach tumor formation in eastern Indian population. *PLoS One*. 2014 Feb 5;9(2):e88040.
67. Yang MD, Lin KC, Lu MC et al. Contribution of matrix metalloproteinases-1 genotypes to gastric cancer susceptibility in Taiwan. *Biomedicine (Taipei)*. 2017 Jun;7(2):10.
68. Gao H, Lan X, Li S et al. Relationships of MMP-9, E-cadherin, and VEGF expression with clinicopathological features and response to chemosensitivity in gastric cancer. *Tumour Biol*. 2017 May;39(5):1010428317698368.
69. Фаворова ОО, Башинская ВВ, Кулакова ОГ и др. Полногеномный поиск ассоциаций как метод анализа генетической архитектуры полигенных заболеваний (на примере рассеянного склероза). *Молекулярная биология*. 2014;48(4):573-586.
70. Study Group of Millennium Genome Project for Cancer, Sakamoto H, Yoshimura K et al. Genetic variation in PSCA is associated with susceptibility to diffuse-type gastric cancer. *Nat Genet*. 2008 Jun;40(6):730-740.
71. Abnet CC, Freedman ND, Hu N et al. A shared susceptibility locus in PLCE1 at 10q23 for gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma. *Nat Genet*. 2010 Sep;42(9):764-767.
72. Shi Y, Hu Z, Wu C et al. A genome-wide association study identifies new susceptibility loci for non-cardia gastric cancer at 3q13.31 and 5p13.1. *Nat Genet*. 2011 Oct 30;43(12):1215-1218.
73. Hu N, Wang Z, Song X et al. Genome-wide association study of gastric adenocarcinoma in Asia: a comparison of associations between cardia and non-cardia tumours. *Gut*. 2016 Oct;65(10):1611-1618.
74. Meldrum C, Doyle MA, Tothill RW. Next-generation sequencing for cancer diagnostics: a practical perspective. *Clin Biochem Rev*. 2011 Nov;32(4):177-195.
75. Ng SB, Turner EH, Robertson PD et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature*. 2009 Sep 10;461(7261):272-276.
76. Суспицын ЕН, Тюрин ВИ, Имянитов ЕН и др. Полноэкзомное секвенирование: принципы и диагностические возможности. *Педиатр*. 2016;7(4):142-146.
77. Wang K, Kan J, Yuen ST et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer. *Nat Genet*. 2011 Oct 30;43(12):1219-1223.
78. Jones S, Li M, Parsons DW et al. Somatic mutations in the chromatin remodeling gene ARID1A occur in several tumor types. *Hum Mutat*. 2012 Jan;33(1):100-103.
79. Wang DD, Chen YB, Pan K et al. Decreased expression of the ARID1A gene is associated with poor prognosis in primary gastric cancer. *PLoS One*. 2012;7(7):e40364.
80. Wu RC, Wang TL, Shih IeM. The emerging roles of ARID1A in tumor suppression. *Cancer Biol Ther*. 2014 Jun 1;15(6):655-664.
81. Zang ZJ, Cutcutache I, Poon SL et al. Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes. *Nat Genet*. 2012 May;44(5):570-574.
82. Abe H, Maeda D, Hino R et al. ARID1A expression loss in gastric cancer: pathway-dependent roles with and without Epstein-Barr virus infection and microsatellite instability. *Virchows Arch*. 2012 Oct;461(4):367-377.
83. Wiegand KC, Sy K, Kalloger SE et al. ARID1A/BAF250a as a prognostic marker for gastric carcinoma: a study of 2 cohorts. *Hum Pathol*. 2014 Jun;45(6):1258-1268.
84. Inada R, Sekine S, Taniguchi H et al. ARID1A expression in gastric adenocarcinoma: clinicopathological significance and correlation with DNA mismatch repair status. *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 21;21(7):2159-2168.

85. Kim YB, Ham IH, Hur H et al. Various ARID1A expression patterns and their clinical significance in gastric cancers. *Hum Pathol.* 2016 Mar;49:61-70.
86. Zhao B, Li L, Lei Q et al. The hippo-YAP pathway in organ size control and tumorigenesis: an updated version. *Genes Dev.* 2010 May;24(9):862-874.
87. Ito T, Taniguchi H, Fukagai K et al. Inhibitory mechanism of FAT4 gene expression in response to actin dynamics during Src-induced carcinogenesis. *PLoS One.* 2015 Feb 13;10(2):e0118336.
88. Jung HY, Cho H, Oh MH et al. Loss of FAT atypical cadherin 4 expression is associated with high pathologic T stage in radically resected gastric cancer. *J Gastric Cancer.* 2015 Mar;15(1):39-45.
89. Cai J, Feng D, Hu L et al. FAT4 functions as a tumour suppressor in gastric cancer by modulating Wnt/ β -catenin signaling. *Br J Cancer.* 2015 Dec 22;113(12):1720-1729.
90. Yoshida S, Yamashita S, Niwa T et al. Epigenetic inactivation of FAT4 contributes to gastric field cancerization. *Gastric Cancer.* 2017 Jan;20(1):136-145.
91. Sugai T, Habano W, Uesugi N et al. Three independent genetic profiles based on mucin expression in early differentiated-type gastric cancer — a new concept of genetic carcinogenesis of early differentiated-type adenocarcinomas. *Mod Pathol.* 2004 Oct;17(10):1223-1234.
92. Pilehchian Langroudi M, Nikbakhsh N, Samadani AA et al. FAT4 hypermethylation and grade dependent downregulation in gastric adenocarcinoma. *J Cell Commun Signal.* 2017 Mar;11(1):69-75.
93. Donner I, Kiviluoto T, Ristimäki A et al. Exome sequencing reveals three novel candidate predisposition genes for diffuse gastric cancer. *Fam Cancer.* 2015 Jun;14(2):241-246.
94. Lianos GD, Glantzounis GK, Bali CD et al. Identification of novel genes by whole-exome sequencing can improve gastric cancer precision oncology. *Future Oncol.* 2017 Apr;13(10):883-892.
95. Lim B, Kim C, Kim JH et al. Genetic alterations and their clinical implications in gastric cancer peritoneal carcinomatosis revealed by whole-exome sequencing of malignant ascites. *Oncotarget.* 2016 Feb 16;7(7):8055-8066.
96. Oh JH, Yang JO, Hahn Y et al. Transcriptome analysis of human gastric cancer. *Mamm Genome.* 2005 Dec;16(12):942-954.
97. Yasui W, Oue N, Sentani K et al. Transcriptome dissection of gastric cancer: identification of novel diagnostic and therapeutic targets from pathology specimens. *Pathol Int.* 2009 Mar;59(3):121-136.
98. Zhang FG, He ZY, Wang Q. Transcriptome profiling of the cancer and normal tissues from gastric cancer patients by deep sequencing. *Tumour Biol.* 2014 Aug;35(8):7423-7427.
99. Wu H-Q, Wang H-Y, Sun X-W et al. Transcriptome profiling of cancers tissue in Chinese gastric patients by high-through sequencing. *Int J Clin Exp Pathol* 2016;9(3):3537-3546.
100. Armero VES, Tremblay MP, Allaire A et al. Transcriptome-wide analysis of alternative RNA splicing events in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas. *PLoS One.* 2017 May 11;12(5):e0176880.
101. Ingolia NT, Brar GA, Rouskin S et al. The ribosome profiling strategy for monitoring translation in vivo by deep sequencing of ribosome-protected mRNA fragments. *Nat Protoc.* 2012 Jul 26;7(8):1534-1550.
102. Шувалова ЕЮ. Высокопроизводительное секвенирование транскриптома (RNA — SEQ). *Новая наука: проблемы и перспективы.* 2015;6(2):3-16.
103. Liu J, McClelland M, Stawiski EW et al. Integrated exome and transcriptome sequencing reveals ZAK isoform usage in gastric cancer. *Nat Commun.* 2014 May 8;5:3830.
104. Zhang J, Huang JY, Chen YN et al. Whole genome and transcriptome sequencing of matched primary and peritoneal metastatic gastric carcinoma. *Sci Rep.* 2015 Oct 20;5:15309.
105. Qu Y, Dang S, Hou P. Gene methylation in gastric cancer. *Clin Chim Acta.* 2013 Sep 23;424:53-65.
106. Toyota M, Ahuja N, Suzuki H et al. Aberrant methylation in gastric cancer associated with the CpG island methylator phenotype. *Cancer Res.* 1999 Nov 1;59(21):5438-5442.
107. Lee JH, Park SJ, Abraham SC et al. Frequent CpG island methylation in precursor lesions and early gastric adenocarcinomas. *Oncogene.* 2004 Jun 3;23(26):4646-4654.
108. Etoh T, Kanai Y, Ushijima S et al. Increased DNA Methyltransferase1 (DNMT1) protein expression correlates significantly with poorer tumor differentiation and frequent DNA hypermethylation of multiple CpG islands in gastric cancers. *Am J Pathol.* 2004 Feb;164(2):689-699.
109. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med.* 2016 Nov;22(11):1342-1350.
110. Iacopetta BJ, Soong R, House AK et al. Gastric carcinomas with microsatellite instability: clinical features and mutations to the TGF-beta type II receptor, IGFII receptor, and BAX genes. *J Pathol.* 1999 Mar;187(4):428-432.
111. Oszolák F, Poling LL, Wang Z et al. Chromatin structure analyses identify miRNA promoters. *Genes Dev.* 2008 Nov 15;22(22):3172-3183.
112. Monteys AM, Spengler RM, Wan J et al. Structure and activity of putative intronic miRNA promoters. *RNA.* 2010 Mar;16(3):495-505.
113. Iorio MV, Croce CM. MicroRNAs in cancer: small molecules with a huge impact. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5848-5856.
114. Di Leva G, Garofalo M, Croce CM. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:287-314.
115. Luo H, Zhang H, Zhang Z et al. Down-regulated miR-9 and miR-433 in human gastric carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009 Jun 16;28:82.
116. Белая ОФ, Волчкова ЕВ, Паевская ОА и др. Роль *Helicobacter pylori* в процессе канцерогенеза путем дисрегуляции экспрессии микроРНК. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2014;19(6):43-47.
117. Wu WK, Lee CW, Cho CH et al. MicroRNA dysregulation in gastric cancer: a new player enters the game. *Oncogene.* 2010 Oct 28;29(43):5761-5771.
118. Xu Q, Liu JW, Yuan Y. Comprehensive assessment of the association between miRNA polymorphisms and gastric cancer risk. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2015 Jan-Mar;763:148-160.
119. Zhang T, Liu C, Huang S et al. A Downmodulated MicroRNA Profiling in Patients with Gastric Cancer. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:1526981