

Юсуфова М.А., Макимбетов Э.К.

**ЖАТЫН МОЮНЧАСЫНЫН ЗАЛАЛДУУ ШИШИГИНИН
ЭПИГЕНЕТИКАСЫ (адабиятка сереп)**

Юсуфова М.А., Макимбетов Э.К.

**ЭПИГЕНЕТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ
(обзор литературы)**

М.А. Yusfova, E.K. Makimbetov

**EPIGENETICS OF CERVICAL CANCER
(literature review)**

УДК: 618.1-575.2

Жатын моюнчасынын рак оорусу дүйнө жүзүндөгү бирден бир аялдардын өмүрүн кыскарткан оорулардын бири болуп калууда. Цитоскопиялык дары-дармектердин оптималдуу айкалышуусунан, хирургиялык кийлигишүүлөрдөн жана нурланудан дагы көбүн эсе айыктыруу мүмкүнчүлүгүн алдын ала көрө билүү кыйын, ошондуктан бул залалдуу шишикти дарылоонун молекулярдык таргеттүү ыкмаларын тесктөө өтө зарыл. Жатын моюнчасынын канцерогенезинин бардык стадияларында адамдын папиллома вирусунун (ВПЧ) геномдарында да, ошондой эле ээсинин клеткаларынын геномдарында бир катар эпигенетикалык өзгөрүүлөр болот, анын ичинде ДНКнын глобалдык гипометилдешүүсүн, шишиктин негизги супрессор-гендеринин гиперметилдешүүсүн жана гистондун модификациясын камтыйт. Эпигенетикалык өзгөрүүлөрдүн кайра өзүнүн баштагы калыбына келүүчү табияты транскрипциялык дарылоо үчүн, анын ичинен ДНКнын метилдешүүсүнө жана гистондеацетилазанын ингибиторлоруна курал катары каралат. Бүгүнкү күндө ЖМР (РМШ) менен ооругандарды изилдөө шишиктин гиперметилдешкен жана басаңдаган супрессор-гендеринин экспрессиясынын кайрадан активдешүү, ошондой эле гистондеацетилаза жана деметилдешүүнүн ингибиторлору менен дарылагандан кийин шишиктүү ткандарда гистондеацетилазанын активдүүлүгүнө гиперацетилдешүү жана ингибирдешүү таасиринин мүмкүнчүлүгүн көрсөттү. Мындан тышкары цитологиялык мазоктордо эпигенетикалык өзгөрүүлөрдү таап чыгуу, ДНКнын сывороткасы жана перифериялык каны ооруну эрте билүүгө, жоопту божомолдоого жана прогноздоо жаңы биомолекулярдык маркерлерди иштеп чыгууга потенциалдуу кызыгууну туудурат.

Негизги сөздөр: жатын моюнчасы, эпигенетика, мутациялар, гендер, адамдын папиллома вирусу, геном, канцерогенез, биомолекулярдык маркер, шишик, рак.

Рак шейки матки (РШМ) остается одним из величайших «убийц» женщин во всем мире. Даже при наиболее оптимальном сочетании цитотоксических препаратов, хирургического вмешательства и облучения трудно предвидеть возможность излечения, поэтому крайне желательно

тестирование молекулярных таргетных методов лечения этой злокачественной опухоли. На всех стадиях канцерогенеза шейки матки, как в геномах вируса папилломы человека (ВПЧ), так и в геномах клеток хозяина происходит ряд эпигенетических изменений, которые включают глобальное гипометилирование ДНК, гиперметилирование ключевых генов-супрессоров опухоли и модификацию гистона. Обратимая природа эпигенетических изменений представляет собой мишень для транскрипционной терапии, а именно для метилирования ДНК и ингибиторов гистондеацетилазы. На сегодняшний день исследования у больных РШМ продемонстрировали возможность реактивации экспрессии гиперметилированных и подавленных генов супрессора опухоли, а также гиперацетилирующего и ингибирующего действия на активность гистондеацетилазы в опухолевых тканях после лечения ингибиторами деметилирования и гистондеацетилазы. Кроме того, выявление эпигенетических изменений в цитологических мазках, ДНК сыворотки и периферической крови представляет потенциальный интерес для разработки новых биомолекулярных маркеров для раннего выявления, прогнозирования ответа и прогноза.

Ключевые слова: шейка матки, эпигенетика, мутации, гены, вирус папилломы человека, геном, канцерогенез, биомолекулярный маркер, опухоль, рак.

Cervical cancer (CC) remains one of the greatest "killers" of women around the world. Even with the most optimal combination of cytotoxic drugs, surgery, and radiation, it is difficult to foresee the possibility of a cure, so it is highly desirable to test molecular targeted treatments for this malignant tumor. At all stages of cervical carcinogenesis, both in the genomes of the human papillomavirus (HPV) and in the genomes of host cells, a number of epigenetic changes occur, which include global hypomethylation of DNA, hypermethylation of key tumor suppressor genes, and histone modification. The reversible nature of epigenetic changes is a target for transcriptional therapy, namely DNA methylation and inhibitors of histone deacetylase. To date, studies in patients with CC have demonstrated the possibility of reactivating the expression of hypermethylated and suppressed tumor suppressor genes, as well as hyperacetylating and inhibiting effects on histoneacetylase activity in tumor tissues after

treatment with histoneacetylase inhibitors and demethylation. In addition, the detection of epigenetic changes in cytological smears, DNA, and peripheral blood serum is of potential interest for the development of new biomolecular markers for early detection, response prediction, and prognosis.

Key words: cervical cancer, epigenetics, mutations, genes, human papillomavirus, genom, carcinogenesis, biomolecular marker, tumor, cancer.

Введение. Рак шейки матки остается одним из величайших убийц женщин во всем мире. По данным Globocan 2012 году число пациентов с диагнозом и умерших от этого заболевания составило 527 624 и 265 672 соответственно [1]. Примечательно, что эти показатели имеют место, несмотря на то, что РШМ является моделью для раннего выявления из-за его длительной и относительно хорошо известной естественной истории, которая предоставляет прекрасную возможность для его обнаружения до того, как повреждения становятся инвазивными. В настоящее время РШМ диагностируется и лечится с рекомендациями Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO). С точки зрения лечения инвазивные заболевания можно разделить на три основные группы: 1) ранняя стадия, идущая от микроинвазивного заболевания IA1, IA2 до макроскопического заболевания, ограниченного шейкой матки и размером <4 см, IB1; 2) местнораспространенные стадии IB2-IVA и 3) IVB и рецидивирующее заболевание.

Молекулярный патогенез рака шейки матки (папилломавирусы). Современная экспериментальная и эпидемиологическая информация, несомненно, указывает на вирус папилломы человека (ВПЧ) как первичный возбудитель развития РШМ. Таким образом, изучение его канцерогенной роли по-прежнему представляет собой основное направление исследований в области молекулярной биологии РШМ с идеей о том, что профилактическое и терапевтическое применение знаний в этой области может принести пользу миллионам женщин, страдающих или подверженных риску заболеть ВПЧ-индуцированным РШМ.

Классификация ВПЧ основана на гомологии последовательностей ДНК. Было идентифицировано по меньшей мере 200 типов, и они были классифицированы на 16 групп. Генитальные ВПЧ классифицируются в зависимости от их способности вызывать злокачественную трансформацию следующим образом: типы высокого риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, и 82); вероятные типы высокого риска (26, 53 и 66) и типы низкого риска (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, и CP6108). Среди штаммов высокого риска ВПЧ 16 и 18 наиболее тесно связаны

с РШМ и встречаются в >50% и 20% плоскоклеточных карцином, соответственно [2, с. 518].

Существует мнение о том, что типы ВПЧ высокого риска (HR-HPV) обладают способностью трансформировать клетки в злокачественный фенотип. Тем не менее, лишь незначительное количество поражений шейки матки, инфицированных HR-ВПЧ, неизбежно прогрессирует до карциномы шейки матки, о чем свидетельствует частое самопроизвольное клиренсирование ВПЧ-инфекции и длительная задержка между началом персистирующей инфекции и возникновением рака.

Структура ВПЧ. Папилломавирусы человека относятся к семейству Papovaviridae. Они состоят из 72-капсомерного капсида, содержащего вирусный геном. Капсомеры состоят из двух структурных белков: L1, который составляет 80% вирусной частицы и минорного капсидного белка L2. Геном ВПЧ состоит из 8 килобазепаров (Kbp) и представляет собой двухцепочечную молекулу ДНК. Расположение 8-10 открытых рамок считывания внутри генома аналогично у всех типов папилломавирусов. Геном можно разделить на три области: область длительного контроля без кодирующего потенциала; область ранних белков (E1-E8) и область поздних белков (L1 и L2) [2, с. 520].

Ранние генные продукты. E1 и E2 кодируют белки, жизненно важные для внехромосомной репликации ДНК и завершения жизненного цикла вируса. Признаком ВПЧ-ассоциированного РШМ является потеря экспрессии вирусного белка E2 [3, с. 6]. Белок E4 экспрессируется на более поздних стадиях инфекции, когда собираются полные вирионы, и, как известно, не обладает трансформирующими свойствами; однако считается, что он играет важную роль в созревании и репликации вируса. E5 в открытой рамке считывания часто удаляется в клетках карциномы шейки матки, что указывает на то, что он не может быть существенным для поддержания злокачественной трансформации клетки-хозяина. Тем не менее, было сообщено, что белок E5 обладает слабой трансформирующей активностью. Белки E6 и E7 – наиболее важные онкогенные белки, транскрипция которых всегда происходит в карциномах шейки матки. Открытие инактивации генов-супрессоров опухоли p53 и PRB онкопротеинами E6 и E7 дало основное объяснение того, как типы ВПЧ высокого риска индуцируют свои онкогенные эффекты на клетки шейки матки [4, с. 896].

Интеграция ДНК. ДНК ВПЧ обычно является экстрахромосомной или эписомальной при доброкачественных поражениях шейки матки. Раковые ткани

могут содержать как эписомальные, так и интегрированные ДНК ВПЧ одновременно, хотя интеграция, по-видимому, происходит чаще при ВПЧ 18 типе, чем при ВПЧ 16-ом. Во время интеграции ДНК с ВПЧ вирусный геном обычно разрывается в области E1/E2. Разрыв обычно приводит к потере областей E1 и E2. Потеря E2 приводит к неконтролируемой и повышенной экспрессии онкогенных белков E6 и E7. В то же время было отмечено, что повышенная экспрессия E6 и E7 приводит к злокачественной трансформации клеток хозяина и образованию опухоли [5, с. 82].

Эпигенетика. Эпигенетику можно определить, как изучение функции генома, которая содержится вне самой ДНК и посредством которой устанавливаются устойчивые изменения в экспрессии генов. Эпигенетика – это хорошо известный феномен, который играет важную роль в разнообразии биологических процессов, таких как эмбриональное развитие, биология рака, реакция иммунной системы и многие другие. Двумя наиболее широко изученными эпигенетическими изменениями являются метилирование ДНК и ацетилирование гистонов [6, с. 463].

Метилирование ДНК. Оно представляет собой ковалентную химическую модификацию, которая происходит в цитозиновом кольце, приводя к добавлению метильной (CH₃) группы в положении углерода. В соответствии с тем фактом, что ДНК состоит из четырех оснований и что, следовательно, возможны 16 комбинаций динуклеотидов, частота CpG-динуклеотидов должна составлять 6%. Однако фактическое присутствие составляет лишь 5-10% от его прогнозируемой частоты. Геном человека не метилирован равномерно и содержит участки не метилированных сегментов, перемежающихся метилированными участками. Идентифицированы по меньшей мере три функциональные ДНК-метилтрансферазы; наиболее распространенным является DNMT1, который преимущественно метилирует гемиметилированную ДНК. Другими известными функциональными метилтрансферазами являются DNMT3a и DNMT3b, которые отвечают за метилирование *de novo* в процессе эмбриогенеза. Метилирование ДНК может непосредственно вмешиваться в связывание транскрипционных факторов и таким образом ингибировать репликацию [7, с. 21].

Гистоны и посттрансляционные модификации. То, как двухцепочечная ДНК упаковывается в динамическую структуру хроматина, имеет решающее значение для процесса транскрипционного контроля путем регулирования доступности фактора транскрипции к регуляторным последовательностям ДНК.

Хроматин состоит из нуклеосом, которые состоят из 146 пар оснований ДНК, обернутых вокруг ядра из двух копий каждого из H2A, H2B, H3 и H4 гистоновых белков. Эти белки претерпевают посттрансляционные модификации, которые играют заметную роль в регуляции экспрессии генов и сигнальных путей трансдукции, таких как метилирование, ацетилирование и фосфорилирование, которые определяют архитектуру хроматина и, в конечном счете, транскрипцию генов [8, с. 169].

Наиболее широко изученной модификацией является ацетилирование. Добавление нейтрализующих заряд ацетильных групп к остаткам лизина на гистонах нарушает взаимодействие с ДНК, что приводит к декомпактизации хроматина, большему доступу ДНК к транскрипционным факторам и наличию транскрипционно активного геномного локуса.

Метилирование гистонов может происходить на остатках лизина и аргинина, давая клетке еще один слой регуляторных вариантов, например, лизин 9 в гистоне H3. В настоящее время известно, что метилирование гистонов аргинина более динамично, хорошо коррелируя с активацией гена и его потерей из целевых аргининов в H3 и H4 при инактивации гена.

Фосфорилирование – еще одна важная и давно признанная модификация гистонов, часто связанная с конденсацией хромосом/хроматина, которая включает митоз, мейоз, апоптоз и повреждение ДНК, события, регулируемые различными гистоновыми киназами.

Эпигенетические изменения при раке. Из-за тесного взаимодействия между метилированием ДНК и модификациями гистонов ожидается, что оба механизма действуют в таких безвредных процессах, как рак; тем не менее, для большинства типов опухолей эпигенетические дефекты могут быть лишь одним из многих молекулярных клеточных изменений, которые приводят к злокачественному фенотипу.

Метилирование ДНК и рак. Аномалии метилирования ДНК уже давно ассоциированы с раком. Как гипо-, так и гиперметилирование играют заметную роль в канцерогенезе, и их вклад показывает определенные границы. Давно известно, что в раковых клетках сосуществуют оба изменения: злокачественные опухоли проявляют глобальное гипометилирование и региональное гиперметилирование. Должно ли одно предшествовать другому или оба должны начинаться в одно и то же время, еще предстоит выяснить. С точки зрения канцерогенеза, первые наблюдения фактически были сделаны на гипометилировании [9, с. 320]; позднее наибольшее внимание привлекло открытие

регионарного гиперметилирования как средства подавления экспрессии генов-супрессоров опухоли.

Гиперметилирование гена. Наблюдения о том, что гены-супрессоры опухоли могут инактивироваться не только за счет структурных изменений (мутации, делеции), но и за счет недостаточной экспрессии вследствие гиперметилирования промотора, позиционируют эпигенетическое подавление гена-супрессора опухоли как устоявшийся онкогенный процесс [10, с. 30]. Первым супрессорным геном, который, как известно, гиперметируется и подавляется, был ген ретинобластомы (RB), за которым последовали многочисленные публикации, описывающие аналогичные результаты для различных опухолевых супрессорных генов, среди которых p16, MLH1, VHL и E-кадгерин [11, с. 4160].

Гипометилирование и активация генов. Известно, что опухолевые клетки имеют глобальное гипометилирование ДНК, которое может быть на 60% меньше, чем у их нормальных аналогов. Это гипометилирование происходит главным образом в теле генов (кодирующих областях и интронах), а также в перичентромерных областях хромосом, богатых повторяющимися последовательностями ДНК [11, с. 4165].

Наконец, в некоторых сообщениях подчеркивается тот факт, что многие CpG-островки обычно метилируются в соматических тканях, и что деметилирование может привести к активации соседних генов, таких как HRAS. Действительно, существует экспериментальная демонстрация того, что гипометилирование приводит к активации генов, важных для развития рака, включая деметилирование промотора CpG и гиперэкспрессию 14-3-3sigma, maspin, гепараназы и S100A4 в нескольких типах опухолей [12, с. 2899].

Хроматин и рак. Все классические генетические изменения – например, мутации в онкогенах или генах-супрессорах опухолей злокачественных клеток – в конечном счете влияют на транскрипцию генов (мутантные RAS, амплификации HER2) или сами по себе являются транскрипционными факторами (с-тус, p53). Среди ацетилаз гистона, кодирующие гены p300 / CBP были найдены измененными в некоторых новообразованиях (легких, пищевода, яичников и желудка) [12, с. 2902]. Поскольку для развития РШМ необходима инфекция высокорисковыми типами ВПЧ, важно учитывать эпигенетические изменения, происходящие в вирусном геноме, которые могут влиять на управляемый вирусом канцерогенный процесс, а также эпигенетические изменения в геноме хозяина.

Гены, связанные с апоптозом. В настоящее время установлено, что неспособность клеток к апоптозу

имеет решающее значение для развития и прогрессирования рака, но самое главное это явление участвует в врожденной или приобретенной устойчивости раковых клеток к химиотерапии и облучению. Идентификация точек апоптотического пути, в которых происходит нарушение регуляции, потенциально открывает новые терапевтические возможности в ситуациях, когда традиционные методы лечения рака оказываются неэффективными.

Исследования, анализирующие связь апоптоза и генов, которые могут быть инактивированы метилированием при РШМ, ограничены. Показано, что рецепторы-приманки DcR1 и DcR2 могут быть мишенью для аномального метилирования, что приводит к их подавлению. Эти молекулы являются членами суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, которое включает TNFR1, Fas и рецепторы-приманки для TRAIL. При взаимодействии с соответствующими лигандами TNFR1 и FAS рекрутируют молекулы-адаптеры и активируют каскад ферментов каспаз [13, с. 2160].

Гены, связанные с клеточным циклом. Хорошо известно, что раковые клетки развиваются частично за счет нарушения нормальной регуляции клеточного цикла. Нормальная прогрессия клеточного цикла зависит от способности клетки переводить внеклеточные сигналы, такие как сигналы, производимые стимуляцией рецепторов фактора роста и внеклеточных матриц, чтобы эффективно реплицировать ДНК и делиться. Правильная регуляция клеточного цикла имеет важное значение для клеток и требует участия циклин-зависимых киназ и их партнеров по связыванию с природными ингибирующими молекулами.

Wnt путь. Сигнальный путь Wnt, названный в честь его, наиболее восходящих лигандов, Wnts, участвует в различных событиях дифференцировки во время эмбрионального развития и приводит к образованию опухоли при aberrантной активации. В этом пути есть ряд молекул, и этот путь регулируется мультипротеиновым комплексом, состоящим из членов β -катенина, ключевого компонента аденоматозного полипоза толстой кишки. В отсутствие стимуляции Wnt β -Катенин накапливается в цитозоле, чтобы затем быть транслоцированным в ядро, что приводит к транскрипции генов-мишеней. Этот путь также участвует в кальцийзависимой клеточной адгезии благодаря взаимодействию между β -катенином и кадерином [14, с. 100].

Исследования РШМ показали, что гиперметилирование этих генов не является редкостью. Исследование 62 случаев плоскоклеточного рака показало,

что в то время как мутации белка PTEN (гомолог фосфатазы и тензина) отсутствовали, промоторное метилирование было обнаружено в 58% случаев. Интересно, что пациенты с персистирующим заболеванием или пациенты, умершие от этого заболевания, имели значительно более высокий процент метилирования PTEN, чем пациенты без признаков рецидива. PTEN является важным значимым предиктором как общей, так и безрецидивной выживаемости после контроля возраста, степени дифференцировки и клинической стадии [15, с. 1162]. Репарация ДНК. Алкилирующие агенты индуцируют Об-алкилгуанины, которые могут привести к мутациям и гибели клеток, если их не восстанавливать. Основным путем репарации включает перенос алкильной группы из ДНК в участок акцептора цистеина в белке Об-алкилгуанин-ДНК-алкилтрансфераза.

Алкилтрансфераза осуществляет этот перенос без необходимости в кофакторах, и ДНК полностью восстанавливается под действием одного белка, но сайт акцептора цистеина не регенерируется, и число Об-алкилгуанинов, которые могут быть восстановлены, равно числу активных молекул алкилтрансферазы. Значительная часть опухолевых клеточных линий человека не экспрессируют ген алкилтрансферазы, поэтому они гораздо более чувствительны к мутагенезу и гибели алкилирующими агентами.

Заключение. Генетические дефекты очень важны для развития и прогрессирования злокачественных заболеваний. При РШМ выявлен ряд эпигенетических изменений, происходящих на всех стадиях канцерогенеза шейки матки как в геномах вируса папилломы человека, так и в геномах клеток хозяина. К ним относятся глобальное гипометилирование ДНК, гиперметилирование ключевых генов-супрессоров опухоли и модификации гистона. С диагностической точки зрения, поскольку эпигенетические аномалии возникают очень рано в канцерогенном процессе, они потенциально могут быть использованы в качестве молекулярных маркеров для раннего обнаружения. В этом смысле идентификация набора генов, гиперметилированных в цитологических мазках, могла бы предложить новые средства для скрининга. Оценка гиперметилированных генов в первичной опухоли или в ДНК сыворотки крови может служить прогностическим фактором или средством прогнозирования ответа на облучение, химиотерапию и транскрипционные агенты. В терапевтической области транскрипционная терапия является очень перспективной формой лечения рака, которая в настоящее время ак-

тивно изучается. Еще слишком рано оценивать полезность. Однако в настоящее время доказано, что ингибиторы метилирования ДНК и гистоновые деацетилазы могут реактивировать экспрессию генов-супрессоров опухоли и индуцировать гиперацетилирование гистонов в опухолях больных раком шейки матки после лечения этими препаратами.

Литература:

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. и др. Globocan 2012 v1.0. (заболеваемость раком и смертность в мире: онкологическая база МАИР №11 [Интернет]. Лион: Международное агентство по исследованию рака) 2013. <http://globocan.iarc.fr>.
2. Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S., et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer (Международное агентство по изучению рака Многоцентровое исследование по изучению рака шейки матки. Эпидемиологическая классификация типов вируса папилломы человека, связанных с раком шейки матки) // N Engl J Med. 2003. Vol.348. P. 518-527.
3. Dueñas-González A., Lizano M., Candelaria M., et al. Epigenetics of cervical cancer. An overview and therapeutic perspectives (Эпигенетика рака шейки матки. Обзор и терапевтические перспективы). // Mol Cancer. 2005. vol. 25. P.4-38.
4. Thierry F., Benotmane M.A., Demeret C. et al. A genomic approach reveals a novel mitotic pathway in papillomavirus carcinogenesis (Геномный подход обнаруживающий новый митотический путь в канцерогенезе вируса папилломы). // Cancer Res. 2004. Vol. 64. P. 895-903.
5. Jablonka E., Lamb M.J. The changing concept of epigenetics (Меняющаяся концепция эпигенетики). // Ann N Y Acad Sci. 2002. vol. 981. P. 82-96.
6. Egger G., Liang G., Aparicio A., Jones P.A. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy (Эпигенетика при заболеваниях человека и перспективы эпигенетической терапии). // Nature. 2004. Vol. 429. P. 457-463.
7. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory (Паттерны метилирования ДНК и эпигенетическая память). //Genes Dev. 2000. Vol. 16. P. 6-21.
8. Trievel R.C. Structure and function of histone methyltransferases (Структура и функция гистоновых метилтрансфераз). //Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2004. vol. 14. P. 147-169.
9. Szyf M., Targeti N.G. DNA methylation in cancer (Метилирование ДНК при раке). // Ageing Res Rev. 2003. Vol. 2. P. 299-328.
10. Dunn B.K. Hypomethylation: one side of a larger picture (Гипометилирование: одна сторона большей картины). //Ann N Y Acad Sci. 2003. Vol.983. P. 28-42.

-
11. Sato N., Maitra A., Fukushima N., et al. Frequent hypomethylation of multiple genes overexpressed in pancreatic ductal adenocarcinoma (Частое гипометилирование множества генов, сверхэкспрессируемых при аденокарциноме протоков поджелудочной железы). // *Cancer Res.* 2003. Vol.63. P. 4158-4166.
 12. Harris S.L., Levine A.J. The p53 pathway: positive and negative feedback loops (Путь p53: петли положительной и отрицательной обратной связи). // *Oncogene.* 2005. Vol. 24. P. 2899-2908.
 13. Van Noesel M.M., van Bezouw S., Salomons G.S., et al. Tumor-specific down-regulation of the tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand decoy receptors DcR1 and DcR2 is associated with dense promoter hypermethylation. (Опухолеспецифическое подавление связанного с фактором апоптоза фактора некроза опухоли рецепторов лиганд-ловушки DcR1 и DcR2 связано с плотным промоторным гиперметилированием). // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62. P. 2157-2161.
 14. Thorstensen L., Lind G.E., Lovig T., et al. Genetic and epigenetic changes of components affecting the WNT pathway in colorectal carcinomas stratified by microsatellite instability (Генетические и эпигенетические изменения компонентов, влияющих на путь WNT в колоректальных карциномах, стратифицированных микросателлитной нестабильностью). // *Neoplasia.* 2005. Vol. 7. P. 99-108.
 15. Persad S., Troussard A.A., McPhee T.R., et al. Tumor suppressor PTEN inhibits nuclear accumulation of beta-catenin and T cell/lymphoid enhancer factor 1-mediated transcriptional activation (Опухолевый супрессор PTEN ингибирует ядерное накопление бета-катенина и Т-клеточного / лимфоидного фактора-1, опосредованного активацией транскрипции). // *J Cell Biol.* 2001. Vol. 153. P. 1161-1174.
-