

Д.Ю. Гвалдин, Е.П. Омельчук, Н.Н. Тимошкина,  
В.С. Трифанов, Ю.С. Сидоренко

## Современные представления о молекулярных механизмах в онкогенезе гастроинтестинальных стромальных опухолей

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,  
г. Ростов-на-Дону

Ассоциация генетических драйверных изменений в гастроинтестинальных стромальных опухолях (ГИСО) с клиническими последствиями является наиболее изученным аспектом в биологии солидных опухолей. Генотипирование отдельных экзонов *cKIT* и *PDGFRA* вошло в стандартную практику диагностики и лечения ГИСО. В обзоре проведен анализ современных представлений о молекулярно-генетических механизмах и маркерах, лежащих в основе профилирования ГИСО. Особый интерес представляют опухоли дикого типа по *c-KIT* и *PDGFRA*, в которых обнаруживают активирующие мутации онкогенов *RAS*, *BRAF* и *EGFR*, ассоциированные с ранними стадиями прогрессирования заболевания. Приведены данные исследований генетических и эпигенетических изменений при ГИСО, выявивших прогностическое значение инактивации *CDKN2A* и *p53*, делеций 22q, 1p и 15q, CpG-гиперметилирования. Описаны новые факторы, определяющие высокий риск прогрессирования ГИСО: инактивация дистрофина, гипометилирование ДНК, изменение экспрессии микроРНК и *HOTAIR*. Достигнутый прогресс в понимании молекулярных механизмов ГИСО открывает возможность разработки и эффективного применения новых терапевтических подходов, расширения спектра молекулярно-генетических маркеров, определяющих тактику ведения больных.

**Ключевые слова:** гастроинтестинальные стромальные опухоли, *cKIT*, *PDGFRA*, *CDKN2A*, *TP53*, дистрофин

### Введение

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) — наиболее распространенные злокачественные субэпителиальные новообразования желудочно-кишечного тракта с частотой встречаемости от 4,3 до 22 случаев на миллион человек [1]. Агрессивность заболевания коррелирует с размером опухоли, митотической активностью

и анатомическим происхождением — эти три клинико-патологических признака составляют основу используемых в настоящее время систем стратификации риска [2-3].

Основным способом лечения локализованного ГИСО остается хирургический, успешно лечивающий в 45–60% случаев [2-4]. Местнораспространенные или метастатические ГИСО, как известно, невосприимчивы к обычной химиотерапии или облучению. Открытие тирозинкиназного рецептора *KIT*, а затем взаимосключающих активирующих мутаций генов *KIT* и *PDGFRA* [5] привело к изменению классификации, диагностики и, что наиболее важно, тактики лечения ГИСО. Углубленное исследование опухолей с отрицательным мутационным статусом в указанных генах, так называемые опухоли «дикого типа» (WT), идентифицировало множество других маркеров (изменения в генах *BRAF*, *NF1*, *SDH*, *PI3K3CA*, *KRAS*, *CDKN2A*, *P53*, *DMD* и др.).

Большинство ГИСО являются спорадическими, но примерно у 5% пациентов диагностируют наследственные синдромы, включая синдром Карни — Стратакиса, триаду Карни, нейрофиброматоз 1 типа и первичный семейный ГИСО-синдром. При этом синдром Карни — Стратакиса и триада Карни характеризуются мутациями и изменениями метилирования генов, кодирующих субъединицы сукцинат-дегидрогеназы (SDH), что приводит к глобальному дефициту SDH, в то время как опухоли, связанные с нейрофиброматозом и семейным ГИСО-синдромом, остаются SDH-компетентными [6-9].

В итоге рутинное генотипирование гастроинтестинальных стромальных опухолей стало неотъемлемой частью диагностики и контроля эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ (TKI) [3].

Цель этого обзора — отразить современные представления о молекулярно-генетических механизмах и маркерах, лежащих в основе профилирования ГИСО, а также осветить прогностическую значимость хорошо охарактеризованных и вновь описанных aberrантных изменений в опухолях этого типа.

### Характеристика основных онкогенов ГИСО: c-KIT и PDGFRA

c-Kit и PDGFRA, — трансмембранные гликопротеины, относятся к семейству тирозинкиназных рецепторов (ТКР) III типа. Структура белков данного семейства гомологична и включает экстрацеллюлярный сегмент с пятью иммуноглобулин-подобными доменами, трансмембранный сегмент, внутриклеточный домен с подмембранным доменом, домен протеинкиназы, разделенный надвое короткой аминокислотной последовательностью (киназная вставка) и карбокситерминальный «хвост» (рис. 1) [10]. Три первых домена связываются с лигандом [11], что вызывает конформационное изменение иммуноглобулин-подобных доменов 4 и 5. В отсутствие лиганда внутриклеточная часть рецептора имеет конформацию, предотвращающую доступ субстрата к каталитическому карману. Подмембранный домен также участвует в этом процессе, взаимодействуя с ключевыми остатками протеинкиназного домена I.

Гены *c-KIT* и *PDGFRA* локализованы на длинном плече 4 хромосомы (4q11–4q13 и 4q12 соответственно). *c-KIT* кодирует рецептор фактора роста тучных и стволовых клеток (SCFR). c-Kit (молекулярная масса 145 кДа) экспрессируется преимущественно в гемопоэтических стволовых клетках, но встречается также в половых, тучных клетках, меланоци-

тах и в интерстициальных клетках Кахаля. Приблизительно 30% CD4, CD8, CD3 клеток экспрессируют c-Kit. Следует отметить, что в нормальных физиологических условиях de novo синтезированный c-Kit подвергается процессингу в эндоплазматическом ретикулуме, затем через аппарат Гольджи переносится на цитоплазматическую мембрану, где в последствии связывается с определенными лигандами [12]. Лиганд c-Kit, фактор роста тучных и стволовых клеток (SCF), способен индуцировать гомологичную димеризацию и активировать соответствующий сигнальный путь, через который реализуются вышеупомянутые функции SCFR [13]. Известно, что рецептор играет ключевую роль в регуляции продукции эритроцитов, пролиферации лимфоцитов, развитии тучных клеток и дифференцировки стволовых клеток.

Молекулярная масса зрелого рецептора фактора роста тромбоцитов  $\alpha$  PDGFRA составляет приблизительно 170 кДа. Активность PDGFRA имеет значение для развития тканей и органов во время эмбриогенеза, для их нормального функционирования во время онтогенеза, играет важную роль в заживлении ран [14].

Активированные c-Kit и PDGFRA инициируют сходные нисходящие пути, важные для регуляции критичных клеточных функций, таких как пролиферация и апоптоз: JAK-STAT3, пути фосфатидилинозитид-3-киназы (PI3K)-АКТ-mTOR, RAS-MAPK, Src и PLC- $\gamma$  (таблица).

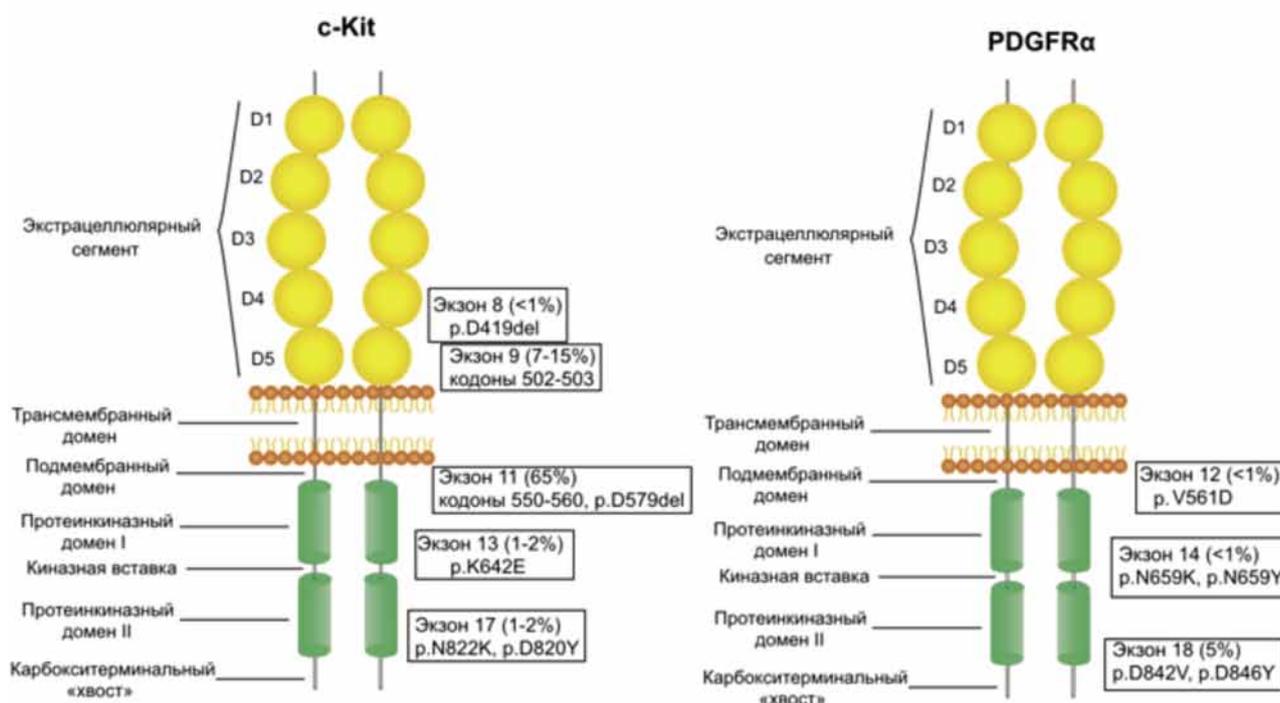


Рис. 1. Строение c-Kit и PDGFRA и частота мутаций в экзонах соответствующих генов. D1-5 — иммуноглобулин-подобные домены

Таблица. Участие *c-Kit* и *PDGFR $\alpha$*  в сигналинге клетки

Сигнальный путь	Биологическая роль	Механизм участия <i>c-Kit</i> и <i>PDGFR<math>\alpha</math></i>	Ссылки
RAS/ERK	Дифференцировка, выживание клеток	<i>c-Kit</i> рекрутирует фактор SOS на ГТФазу Ras, с последующим фосфорилированием Ras и активацией сигнального каскада Raf-1/Mek1/ Mek2/ Erk1 / Erk2	[66]
		Функциональная активация <i>PDGFR<math>\alpha</math></i> с помощью Gli1 приводит к ассоциации PI3-K с активированным рецептором и фосфорилированию тирозина p85	[67]
PI3K/Akt/mTOR	Блокирование апоптоза, выживание, пролиферация, ангиогенез, адгезия, синтез ДНК, клеточный рост и метаболизм	Димеризация PI3K после активации <i>c-Kit</i> в итоге приводит к повышению экспрессии циклинов D1, D2, D3, Glut1, CD25, CD123, IL- $\alpha$ , SOX1-3; через Akt- катализ реализуется фосфорилирование /инактивация проапоптотического фактора Bad	[68]
		Активация <i>PDGFR<math>\alpha</math></i> (в том числе через VEGF) приводит к постоянной активации Akt и снижению уровня p53.	[69]
JAK/STAT	Дифференцировка, пролиферация, выживание, трансформация фибробластов	Взаимодействие <i>c-Kit</i> с JAK2 провоцирует последующее фосфорилирование/активацию JAK2	[70]
		PDGF-опосредованная активация STAT3, инициированная FER-адаптором, необходима для трансформации фибробластов	[71]
PLC- $\gamma$ /PKC	Пролиферация, выживание клеток, синтез липидов, метаболизм Ca <sup>2+</sup>	Аутофосфорилирование <i>c-Kit</i> вызывает SCF, что способствует взаимодействию с фосфолипазой $\gamma$ 1	[72]
		PDGF-опосредованное рекрутирование фосфолипазы C повышает цитоплазматические уровни Ca <sup>2+</sup>	[73, 74]
SRC/ABL	Клеточный цикл, хемотаксис и пролиферация	Фактор роста тучных и стволовых клеток SCF как лиганд <i>c-Kit</i> запускает прогрессирование клеточного цикла через SRC-фосфорилирование тирозинкиназы <i>c-ABL</i> . Src-сигнальный через активность Akt контролирует выживаемость клеток.	[67, 74]
Rho/WASP	Полимеризация актина, клеточная адгезия, миграция и дегрануляция	Киназы Src семейства опосредуют активацию FAK/Pyk2 киназ, которые являются частью Rho/WASP сигнального каскада	[67]

### Роль мутаций гена *c-Kit* в онкогенезе ГИСО

Большинство гастроинтестинальных неоплазий несет активирующие мутации в гене *c-Kit* (до 80-85% случаев), которые классифицируются на делеции, дупликации, инсерции и точечные мутации, и насчитывают более 300 типов. Сайты мутаций чаще всего локализованы во внутриклеточном домене (экзон 11 — 65%), и во внеклеточном домене (экзон 9), редко встречаются в киназном (экзон 13 и экзон 17) и АТФ-связывающем (экзон 14) доменах (рис. 1). Крайне редко встречаются мутации в 8 экзоне, и обычно они не подвергаются скринингу [15]. У нескольких семей были идентифицированы герминальные мутации гена *c-Kit* [2].

В подавляющем большинстве случаев происходят делеции или замены 550–560 кодонов 11 экзона. Генетические изменения в 11 экзоне нарушают авто-ингибирующую функцию и запускают лиганд-независимую активацию рецептора тирозинкиназы [16]. Делеции 557-558 кодонов 11 экзона гена *c-Kit* регистрируются в 28% случаев ГИСО. Они представлены либо конкретными делециями p.W557\_K558, либо как часть более крупных делеций. Исследования показали, что такие мутации связаны с повышенным риском метастазирования, рецидивов и указывают на плохой прогноз [17]. Почти все ГИСО, несущие делецию 10 интрона/11 экзона гена *c-Kit* (делеция p.K550\_K558) входят в группу высокого риска прогрессирования заболевания или

имеют явную злокачественность, что указывает на более агрессивное клиническое проявление опухолей с такой делецией [17]. В 12–15 % случаев заболевания имеются точечные замены (миссенс-мутации) в строго определенных сайтах в 11-м экзоне (p.W557R, p.V559D/A/G/I, p.V560D, p.L576P) [18]. Дупликации в 11 экзоне чаще всего возникают у пациентов женского пола с желудочной локализацией ГИСО и связаны с благоприятным прогнозом [17]. На 3'-конце 11-го экзона гена *c-Kit* чаще других встречается замена p.L576P и очень редко делеция (del D579) [18]. Опухоли с заменой в 11 экзоне имеют средний размер меньше 5 сантиметров и обладают низкой митотической активностью, из чего следует лучшая пятилетняя выживаемость таких пациентов по сравнению с пациентами, имеющими делеции или дупликации [19]. Хотя большинство ГИСО, несущие мутации, являются гетерозиготными, примерно в 15% опухолей аллель дикого типа 11 экзона теряется, что влечет за собой повышение митотической активности и гиперэкспрессию топоизомеразы II [20].

Мутации в 9 экзоне встречаются в 7-15% случаев ГИСО и характерны для опухолей тонкой кишки (рис. 1). Считается, что эти мутации имитируют конформационные изменения, которые претерпевает внеклеточный рецептор *c-Kit* при связывании лиганда. Мутации 9 экзона *c-Kit*, характеризующиеся дупликациями кодонов A502-Y503, почти всегда обнаруживаются при ГИСО с кишечной

локализацией, и долгое время они ассоциировались с более агрессивным фенотипом [21]. Позднее было показано, что первичная локализация опухолей, несущих мутации в 9 экзоне *c-KIT*, находится в желудке или прямой кишке; значительно чаще обнаруживают метастазы в брюшину, что, однако, не имеет прогностической значимости, так как не связано с риском метастазирования [17].

Редкие мутации в 13 и 17 экзонах (1-2%) чаще всего возникают вторично, на фоне приема таргетных препаратов, вызывая резистентность к последним. Мутации в 17 экзоне, по-видимому, стабилизируют активную конформацию белка. Первичные мутации, такие как p.K642E в 13 экзоне, кодирующем АТФ-связывающую область, встречаются крайне редко и предположительно влияют на физиологическую аутоингибирующую функцию подмембранного домена. Опухоли, имеющие мутации в 13 и 17 экзонах, чаще встречаются в тонкой кишке, и они представлены веретеновидными клетками. Интересно, что опухоли, несущие мутации в 13 экзоне, с локализацией в желудке имеют более высокий риск метастазирования и прогрессирования заболевания, в то время как опухоли в тонкой кишке с мутациями в 13 и 17 экзонах по прогнозу не отличаются от других ГИСО тонкой кишки [22].

### Роль мутаций гена *PDGFRA* в онкогенезе ГИСО

Лиганды и рецепторы PDGF являются протонкогенами, которые могут быть активированы различными типами генетических изменений в раковых клетках. Согласно данным клинических популяционных испытаний III фазы мутации гена *PDGFRA* регистрируются в 1,6–2,7% случаев у пациентов на поздних стадиях ГИСО и в 12,9–14% случаев — на ранних стадиях [23]. Опухоли с мутационным статусом гена *PDGFRA* часто имеют доброкачественный характер и/или более медленное течение болезни. Наиболее распространены мутации в 18-м экзоне *PDGFR $\alpha$* , а именно замена p.D842V (рис. 1). Она обнаруживается в 60–65% ГИСО с мутацией *PDGFRA* [22] и ассоциирована с благоприятным прогнозом: пятилетняя выживаемость без прогрессирования достигает 75% [17]. Кроме того, в 18 экзоне встречаются делеции D842-H845 либо I843-D846, точечные замены Y849 и делеции/инсерции различной длины (9-15 п.н.). Реже обнаруживают замены в 14 экзоне и делеции в 12 экзоне подмембранного домена [18].

ГИСО, несущие мутацию гена *PDGFRA*, почти всегда (90-93%) локализованы в желуд-

ке. Часть из них с мутацией в 14 экзоне имеет эпителиоидноклеточный вариант строения и меньшую агрессивность [22]. Мутации в 14 и 18 экзонах как правило возникают в ответ на таргетную терапию и обуславливают вторичную устойчивость к препаратам.

Мутации генов *PDGFRA* и *c-KIT* являются взаимоисключающими и передают сигнал по сходным нижележащим каскадам (табл.), последние могут быть активированы и через другие механизмы.

### Аберрантная активация сигнального пути RAS/ERK

Белки RAS функционируют как молекулярные переключатели, осуществляя переход из активного ГТФ-связанного состояния в неактивное ГДФ-связанное состояние. Данный механизм высоко консервативен, и переход из неактивной формы в активную опосредован факторами обмена нуклеотида гуанина (GEF), в то время как обратный переход обусловлен белками, активируемыми ГТФазой (GAP).

Известно, что замена глицина в 12 или 13 кодоне *RAS* предотвращает инактивацию, опосредуемую GAP, и приводит к активации RAS/ERK сигнального пути в отсутствие внешних стимулов. Генотипирование 60-ти образцов ГИСО выявило в 3 случаях (5%) мутации, локализованные в кодонах 12 и/или 13 (p.G12D, p.G13D и p.G12A /p.G13D) гена *KRAS*. Опухоли, несущие SNP p.G12D и p.G12A/p.G13D обладали также делециями в 11 экзоне *c-KIT*, тогда как в опухолевом образце с мутацией p.G13D была выявлена однонуклеотидная замена p.D842V в 18 экзоне *PDGFRA* [24].

Киназы семейства RAF, активируемые белками RAS, — важные элементы сигнального пути RAS/ERK, изменения структуры которых играет критичную роль во многих типах злокачественных опухолей. В многочисленных исследованиях описывали случаи ГИСО дикого типа по *c-KIT* и *PDGFRA*, но с мутацией p.V600E *BRAF*. В результате конститутивно активированный BRAF бесконтрольно взаимодействует с Rac1b, АКТ3 и другими сигнальными молекулами, повышая жизнеспособность и пролиферацию опухолевых клеток [25]. Анализ 444 ГИСО (272 образца с мутантным статусом *c-KIT/PDGFRA* и 172 ГИСО дикого типа) позволил обнаружить мутации *BRAF* в семи опухолях (3,9% от ГИСО дикого типа) [26]. Несмотря на редкость, предполагается, что генетические изменения *BRAF* являются ранними событиями в онкогенезе, поскольку обнаруживаются в небольших по размеру опухолях (диаметром до 4 мм) [27].

### Дисрегуляция CDKN2A/P53

*CDKN2A* (ингибитор циклинзависимой киназы 2A) — ген онкосупрессор, кодирующий белки p16 и p14. p16 подавляет циклинзависимые киназы 4 и 6 (CDK4 и CDK6) и, таким образом, через активацию белка ретинобластомы (Rb) ингибирует клеточный цикл на стадии G1/S-перехода. p14 активирует опухолевый супрессор p53 [28].

В ряде исследований было показано, что у прогрессирующих опухолей наблюдается инактивация *CDKN2A* на фоне делеции хромосомы 9p21, которая может быть биаллельной и/или сочетаться с другими мутациями, метилированием промотора. Кроме того, была установлена связь «замолкания» p16 с инактивацией транскрипционного регулятора MAX. И напротив, индукция MAX восстанавливала экспрессию p16 и подавляла пролиферацию ГИСО [29].

Белок p53, кодируемый геном *TP53*, также выполняет роль опухолевого супрессора. Он участвует во многих биологических процессах, включая клеточный цикл, запрограммированную гибель клеток и репарацию ДНК. Инактивирующие мутации в гене *TP53* часто встречаются в новообразованиях. Большинство мутаций *TP53* сосредоточены в 4-8 экзонах, которые являются наиболее консервативными у позвоночных. Они обуславливают изменения в центральном ДНК-связывающем домене [28].

Pantaleo et al. в результате полноэкзомного секвенирования девяти образцов ГИСО дикого типа по *c-KIT/PDGFR/RAS* обнаружили 3 патогенные соматические мутации *TP53*. Исследователи установили, что частота мутаций *TP53* сопоставима с частотой мутаций *MEN1* и *MAX* [30]. Позже было установлено, что нарушение экспрессии p53, часто сопровождающееся высоким митотическим индексом, характерно для прогрессирующих ГИСО и связано с неблагоприятным прогнозом [31].

### Инактивация дистрофина

Дистрофин, кодируемый геном *DMD*, представляет собой белок, участвующий в образовании комплекса, поддерживающего связь между цитоскелетом мышечного волокна и окружающим внеклеточным матриксом. *DMD* состоит из 79 кодирующих экзонов, которые охватывают 2,2 Мб генома, с множеством изоформ. При онкогенезе дистрофин препятствует развитию миграции, инвазии и безъякорному росту клеток. Одной из основных причин прогрессирования ГИСО является делеция в гене *DMD*, которая предотвращает экспрессию миогенной изоформы с молекулярной массой 472 кДа, в то

время как экспрессия изоформы с молекулярной массой 71 кДа, необходимой для поддержания жизнеспособности клеток, сохраняется [32]. Несмотря на локализацию *DMD* на X-хромосоме, частота мутаций гена не различается у пациентов разного пола. Делеции *DMD* увеличивают метастатический потенциал ГИСО: сообщалось об инактивации дистрофина в 96% метастазирующих ГИСО [33], в связи с чем представляется перспективным выявление делеций в гене *DMD* и/или экспрессии дистрофина у больных с ГИСО для прогнозирования риска метастазирования [33].

### Спектр выявленных патогенных мутаций в ГИСО

В дополнение к мутациям в известных драйверных генах недавние исследования позволили идентифицировать генетические изменения других локусов, связанные с онкогенезом ГИСО. Например, мутации *EGFR* обнаружены в 0,93% (3/323) первичных опухолей и не встречаются в образцах с мутациями в *c-KIT*, *PDGFRA*, *KRAS* или *BRAF* [34].

В результате исследования 24 образцов ГИСО дикого типа по *c-KIT/PDGFR/RAS* было выделено 7 наиболее часто мутирующих генов — *ARID1B*, *ATR*, *FGFR1*, *LTK*, *SUFU*, *PARK2* и *ZNF217* [33]. В двух образцах было найдено слияние генов *FGFR1* (*FGFR1-HOOK3* и *FGFR1-TACCI*) и в еще одном образце — слияние *ETV6-NTRK3* [34]. Химерный транскрипт *ETV6-NTRK3* кодирует домен димеризации типа «спираль-петля-спираль» *ETV6*, слитый с тирозинкиназным доменом белка *NTRK3* и то же слияние генов было обнаружено при раке молочной железы [35].

Toda-Ishii et al. обнаружили инактивирующие мутации в гене *PPP2R1A*, кодирующем протеинфосфатазу 2A (PP2A). Из 94 образцов опухолей 17 (18%) были мутантными по *PPP2R1A*, причем большинство из них (16 из 17) содержали также мутации в генах *KIT*, *PDGFRA* или *RAS*, а в оставшемся случае выявлен дефицит *SDH* [36].

Отличительным молекулярным событием при прогрессировании ГИСО является дисрегуляция сплайсинга. Heinrich et al. при исследовании 29 образцов ГИСО впервые идентифицировали мутации в генах *SF3A2*, *U2AF2*, *RBMX*, *RBMXL3*, *PRPF18*, *SNRP200*, участвующих в регуляции сплайсинга и формировании сплайсосомы [32].

### Хромосомные перестройки

Хромосомные перестройки являются одним из наиболее распространенных событий в онко-

генезе ГИСО (60%-70%). Чаще всего наблюдают изменения в 14 хромосоме, в том числе потерю 14q и моносомию [37]. Потеря 14q сопряжена с локализацией опухоли в желудке, с преимущественно стабильным кариотипом и благоприятным исходом.

Кроме того, почти в половине случаев ГИСО встречается потеря длинного плеча 22 хромосомы. Сообщалось также о потерях 1p, 9p, 10q, 11p, 13q, 15q и 17p, которые регистрируют с меньшей частотой [38]. Утрата 1p ассоциирована с локализацией опухоли в кишечнике, повышенной предрасположенностью к сложным цитогенетическим аномалиям и неблагоприятным прогнозом. Потери 9p, 11p и 17p коррелируют с высоким риском злокачественности ГИСО [39]. Функциональное значение для онкогенеза утраты части генетического материала объясняет локализация в этих областях онкосупрессоров [37]. Например, на длинном плече хромосомы 14 локализован *PARP2*, поддерживающий стабильность генома и регулирующий репарацию ДНК и апоптоз [40], *APEX1*, кодирующий фермент эксцизионной репарации оснований [41], проапоптозный ген *NDRG2*, также ингибирующий пролиферацию опухолевых клеток [42], проапоптозный *SIVA*, который связывается с рецептором фактора некроза опухоли CD27 [43]. Кроме того, *MAX* (14q23.3), упоминавшийся ранее, кодирует основной транскрипционный фактор по типу «спираль-петля-спираль», который посредством лейциновой молнии взаимодействует с MYC [38]. Отметим также локализованный на 22 хромосоме и также часто утраченный в ГИСО ген *NF2* (22q12.2), одноименный белок подавляет рост опухолевых клеток, ингибируя активность RAS и RAC [44].

В гастроинтестинальных неоплазиях присутствует и обратный процесс — амплификация ДНК, провоцирующая гиперэкспрессию онкогенов. Амплификация генов в 8q (в том числе, *MYC*) и 17q (включая *ERBB2*) существенно коррелирует с метастазированием ГИСО, в то время как амплификация генов в 20q (*AIB1*, *AIB3*, *PTPN1* и *MYBL2*) часто встречается в злокачественных первичных и метастазирующих ГИСО [45].

### Эпигенетические механизмы онкогенеза ГИСО

*CpG*-метилирование в регуляторных областях — важный механизм регуляции транскрипции генов, в процессе онкогенеза отмечается aberrантное гиперметилирование опухолевых супрессоров. Saito et al. проанализировали серию репрезентативных *CpG*-островков в ГИСО и обнаружили метилирование генов *MLH1*, *p73*,

*p15*, *p16*, *CDH1*, *MGMT*, *MINT1* и *MINT2*, независимо от наличия мутаций в *c-KIT* или *PDGFRA*. *CpG*-гиперметилирование было отмечено в 57% образцов опухолей [46]. Позднее было выделено шесть генов (*MGMT*, *p16*, *RASSF1A*, *CDH1*, *MLH1* и *APC*), которые наиболее часто подвергаются метилированию в ГИСО. Кроме того, метилирование гена *CDH1* оказалось ассоциировано с ранним рецидивом и неблагоприятным прогнозом для больных с желудочной локализацией ГИСО [47].

Другим примером «транскрипционного замолкания», связанного с развитием ГИСО, является онкосупрессор *PTEN*, который оказывается гиперметилирован при длительном лечении сунитинибом, что приводит к снижению активности *PTEN* и развитию химиорезистентности опухоли [48]. Известно, что 70%-80% *PDGFRA*-мутантных опухолей с желудочной локализацией являются иммуногистохимически позитивными относительно гематопоэтического маркера CD34, экспрессия которого зависит также от уровня метилирования соответствующего гена [49]. Мишенью для aberrантного метилирования служат многие гены микроРНК, таким образом, например, снижается уровень проапоптозных *miR-34a* и *miR-335* [50].

Обратный процесс — гипометилирование ДНК — связан с активацией онкогенов и хромосомной нестабильностью при различных онкопатологиях. ENDOGLIN/CD105 (кодируемый геном *ENG*), трансмембранный гликопротеин и вспомогательная субъединица рецептора трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), сверхэкспрессируется в *c-KIT*-положительных ГИСО. Повышенная экспрессия *ENG* опосредована гипометилированием, характерна для злокачественных ГИСО и тесно связана с высоким риском прогрессирования [51]. Показано, что гипометилирование LINE-1 (long interspersed nuclear element-1), как интегрального показателя уровня метилирования генома, коррелирует с клинической агрессивностью ГИСО и изменением числа копий ДНК [52].

Одним из механизмов регуляции транскрипции генов является метилирование гистонов. SETD2 — метилтрансфераза гистонов катализирует метилирование гистона H3 по лизину в 36 положении (H3K36), в то время как триметилирование H3K36 (H3K36me3) необходимо для элонгации транскрипции и репарации ДНК. Мутации SETD2 возникают, как правило, в ГИСО с высоким риском прогрессирования. Экспрессия aberrантного SETD2 сопряжена с гипометилированием гистонов и неблагоприятным прогнозом для выживаемости пациентов [53].

Некодирующие РНК, в том числе микроРНК и длинные некодирующие РНК (lncRNAs), играют

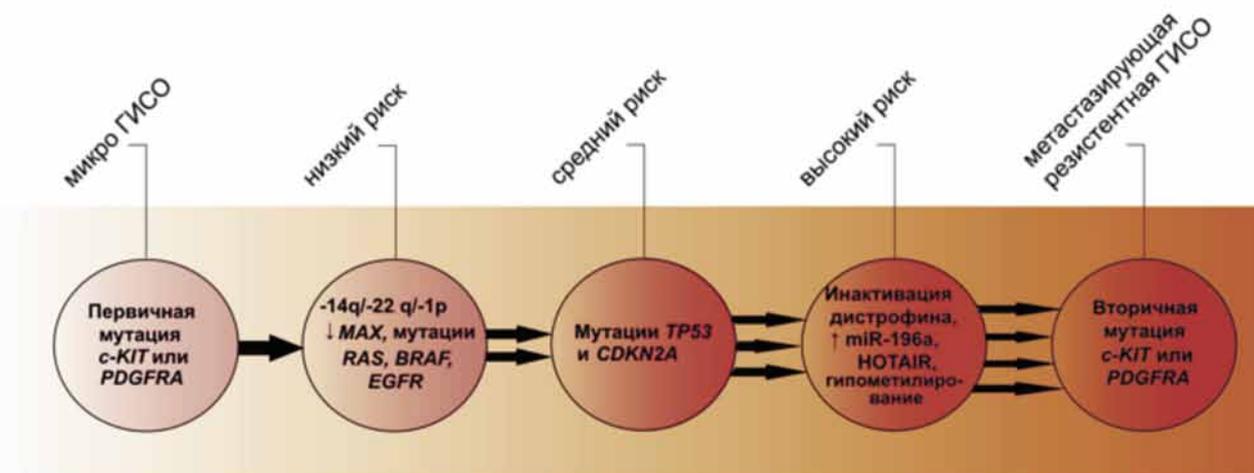


Рис. 2. Основные молекулярно-генетические механизмы в прогрессировании ГИСО. Символами «↑» и «↓» обозначено повышение и снижение экспрессии соответственно

важную роль в онкогенезе различных неоплазий. МикроРНК представляют собой небольшие молекулы РНК длиной около 22 нуклеотидов. Зрелые микроРНК встраиваются в RISC-комплексы и участвуют в расщеплении комплементарной матричной РНК или предотвращают трансляцию путем связывания с короткой комплементарной 3'-UTR-областью. МикроРНК участвуют в регуляции пролиферации, дифференцировки и апоптоза и зачастую выступают в качестве онкогенов и опухолевых супрессоров [54].

Паттерны экспрессии микроРНК демонстрируют специфичность в зависимости от локализации опухоли, риска прогрессирования и мутационного статуса *c-KIT/PDGFR* гастроинтестинальных стромальных опухолей. Так, экспрессия miR-509-3p и miR-215-5p зависит от типа клеток и уровня риска прогрессии заболевания [55]. В другом исследовании было показано, что экспрессия miR-133b снижается, в то время как наблюдается сверхэкспрессия целевого гена, фасцин-1, в ГИСО с высоким риском прогрессирования [56]. Сообщалось, что повышение экспрессии miR-196a характерно для опухолей высокой степени злокачественности, а снижение экспрессии miR-186 коррелирует с послеоперационным рецидивом [37]. Поскольку наибольший кластер микроРНК находится в 14q32.31, частая при ГИСО делеция 14q сопряжена со снижением экспрессии данных микроРНК [57].

Исследователи обнаруживают взаимосвязь между экспрессией микроРНК и экспрессией *c-KIT* в ГИСО. Так, экспрессия miR-221 и miR-222 обладают обратной корреляционной зависимостью относительно экспрессии *c-KIT*. Предполагается, что *c-KIT* является мишенью для miR-221 и miR-222 [58]. В других исследованиях было установлено, что miR-17-92 и miR-221/222 нацелены на *c-KIT* и *ETV1* [59], а miR-494 — на

*c-KIT* [60]. Эти результаты свидетельствуют о терапевтическом потенциале микроРНК.

LncRNA обычно называют транскрибируемые некодирующие РНК длиной более 200 нуклеотидов. LncRNA взаимодействуют с клеточными биомолекулами (ДНК, РНК и белками) и, таким образом, опосредованно участвуют в сигнальных путях, ассоциированных с онкозаболеваниями [61]. HOTAIR (HOX transcript antisense intergenic RNA) является одной из наиболее широко изученных онкогенных lncRNAs [61]. HOTAIR связывается с поликомб-репрессивным комплексом 2 (PRC2) через его 5'-концевой связывающий домен и способствует H3K27me3-опосредованному «замолканию» генов [63]. Ранее было показано, что сверхэкспрессия HOTAIR коррелирует с агрессивностью ГИСО, в то время как нокдаун HOTAIR предотвращает инвазию опухолевых клеток [64]. HOTAIR индуцирует SUZ12-зависимое гиперметилирование промотора гена протокадгерина 10 (PCDH10) в клетках ГИСО, что дополнительно подтверждает роль HOTAIR в злокачественности ГИСО [65]. Вклад различных генетических и эпигенетических событий в картину прогрессирования ГИСО отражен на рис. 2.

### Заключение

Молекулярно-генетические исследования внесли существенный вклад в наше понимание механизмов онкогенеза ГИСО и продемонстрировали тесную взаимосвязь между генетическими и клинико-патологическими особенностями данного онкозаболевания. В современных рекомендациях ESMO и RUSSCO в качестве показателя, определяющего терапию гастроинтестинальных стромальных опухолей, указано генетическое исследование статуса *c-KIT* и *PDGFRA*. Благо-

даря полногеномным скрининговым работам появилась возможность расширения спектра биомаркеров и мишеней, от которых будет зависеть выбор терапевтической стратегии при лечении прогрессирующих и метастазирующих опухолей. Достигнутый прогресс в изучении генетических и эпигенетических профилей и молекулярных механизмов прогрессирования ГИСО в перспективе ведет к появлению новых терапевтических подходов, эффективных при лечении опухолей дикого типа по *c-KIT* и *PDGFRA* и опухолей, резистентных по отношению к известным ингибиторам тирозинкиназ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Søreide K., Sandvik O.M., Søreide J.A. et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies // *Cancer epidemiology*. — 2016. — Vol. 40. — P. 39-46.
2. Yamamoto H., Oda Y. Gastrointestinal stromal tumor: recent advances in pathology and genetics // *Pathology international*. — 2015. — Vol. 65(1). — P. 9-18.
3. Rossi S., Miceli R., Messerini L. et al. Natural history of imatinib-naive GISTs: a retrospective analysis of 929 cases with long-term follow-up and development of a survival nomogram based on mitotic index and size as continuous variables // *The American journal of surgical pathology*. — 2011. — Vol. 35(11). — P. 1646-1656.
4. Кит О.И., Колесников Е.Н., Снежко А.В. и др. Случай успешного лечения рецидивной гастроинтестинальной стромальной опухоли двенадцатиперстной кишки с инвазией в нижнюю полую вену // *Онкология. Журнал им. П.А.Герцена*. — 2016. — № 4. — С.58-62. [Kit OI, Kolesnikov E.N., Snezhko A.V. et al. The case of successful treatment of recurrent gastrointestinal stromal tumor of the duodenum with invasion into the inferior vena cava // *Oncology. Journal them. P.A. Herzen*. — 2016- Vol.4 — P. 58-62. (In Russ.)] doi: 10.17116/onkolog201654?-
5. Hemming M.L., Heinrich M.C., Bauer S., George S. Translational insights into gastrointestinal stromal tumor and current clinical advances // *Annals of Oncology*. — 2018. — Vol. 29(10). — P. 2037-2045.
6. Carney J.A., Stratakis C.A. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad // *American journal of medical genetics*. — 2002. — Vol. 108(2). — P. 132-139.
7. Gopie P., Mei L., Faber A.C. et al. Classification of gastrointestinal stromal tumor syndromes // *Endocrine-related cancer*. — 2018. — Vol. 25(2). — P. R49-R58.
8. Burgoyne A.M., Somaiah N., Sicklick J.K. Gastrointestinal stromal tumors in the setting of multiple tumor syndromes // *Current opinion in oncology*. — 2014. — Vol. 26(4). — P. 408-414.
9. Forde P.M., Cochran R.L., Boikos S.A. et al. Familial GI Stromal Tumor With Loss of Heterozygosity and Amplification of Mutant KIT // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. — 2016. — Vol. 34(3). — P. e13.
10. Roskoski Jr. R. The role of small molecule Kit protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment of neoplastic disorders // *Pharmacological research*. — 2018. — Vol. 133. — P. 35-52.
11. Ahmad F., Lad P., Bhatia S., Das B.R. et al. Molecular spectrum of c-KIT and PDGFRA gene mutations in gastro-intestinal stromal tumor: Determination of frequency, distribution pattern and identification of novel mutations in Indian patients // *Medical Oncology*. — 2015. — Vol. 32(1). — P. 424.
12. Obata Y., Horikawa K., Takahashi T. et al. Oncogenic signaling by Kit tyrosine kinase occurs selectively on the Golgi apparatus in gastrointestinal stromal tumors // *Oncogene*. — 2017. — Vol. 36(26). — P. 3661-3672.
13. Babaei M.A., Kamalidehghan B., Saleem M. et al. Receptor tyrosine kinase (c-Kit) inhibitors: a potential therapeutic target in cancer cells // *Drug design, development and therapy*. — 2016. — Vol. 10. — P. 2443-2459.
14. Andrae J., Gallini R., Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev*. — 2008. — Vol. 22. — P. 1276-1312.
15. Liang J., Wu Y.L., Chen B.J. et al. The C-kit receptor-mediated signal transduction and tumor-related diseases // *International journal of biological sciences*. — 2013. — Vol. 9(5). — P. 435-443.
16. Gajiwala K.S., Wu J.C., Christensen J. et al. KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2009. — Vol. 106(5). — P. 1542-1547.
17. Wozniak A., Rutkowski P., Schffski P. et al. Tumor genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: a european multicenter analysis based on ConticaGIST // *Clinical cancer research*. — 2014. — Vol. 20(23). — P. 6105-6116.
18. Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В. Молекулярно-генетические особенности и маркеры гастроинтестинальных стромальных опухолей // *Успехи молекулярной онкологии*. — 2015. — № 2. — С. 29-40.
19. Steigen S.E., Eide T.J., Wasag B. et al. Mutations in gastrointestinal stromal tumors—a population based study from Northern Norway // *Apmis*. — 2007. — Vol. 115(4). — P. 289-298.
20. Chen L.L., Holden J.A., Choi H et al. Evolution from heterozygous to homozygous KIT mutation in gastro-intestinal stromal tumour correlates with the mechanism of mitotic nondisjunction and significant tumour progression // *Mod. Pathol*. — 2008. — Vol. 21. — P. 826-836.
21. Antonescu C.R., Sommer G., Sarran L. et al. Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors // *Clinical Cancer Research*. — 2003. — Vol. 9(9). — P. 3329-3337.
22. Lasota J., Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) // *Seminars in diagnostic pathology*. — 2006. — Vol. 23(2). — P. 91-102.
23. Szucs Z., Thway K., Fisher C. et al. Molecular subtypes of gastrointestinal stromal tumors and their prognostic and therapeutic implications // *Future Oncology*. — 2017. — Vol. 13(1). — P. 93-107.
24. Miranda C., Nucifora M., Molinari F. et al. KRAS and BRAF mutations predict primary resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors // *Clinical cancer research*. — 2012. — Vol. 18(6). — P. 1769-1776.
25. Melzer C., Hass R., Lehnert H., Ungefroren H. RAC1B: A Rho GTPase with versatile functions in malignant transfor-

- mation and tumor progression // *Cells*. — 2019. — Vol. 8(1). — P. 21.
26. Huss S., Pasternack H., Ihle M.A. et al. Clinicopathological and molecular features of a large cohort of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and review of the literature: BRAF mutations in KIT/PDGFRA wild-type GISTs are rare events // *Human pathology*. — 2017. — Vol. 62. — P. 206-214.
  27. Mou Y., Wang Q., Li B. The "Wild"-type gastrointestinal stromal tumors: Heterogeneity on molecule characteristics and clinical features // *Cancer Translational Medicine*. — 2018. — Vol. 4(3). — P. 75-82.
  28. Li K., Cheng H., Li Z. et al. Genetic progression in gastrointestinal stromal tumors: mechanisms and molecular interventions // *Oncotarget*. — 2017. — Vol. 8(36). — P. 60589-60604.
  29. Schaefer I.-M., Wang Y., Liang C.-W. et al. MAX inactivation is an early event in GIST development that regulates p16 and cell proliferation // *Nature communications*. — 2017. — Vol. 8. — P. 14674-14679.
  30. Pantaleo M.A., Urbini M., Indio V. et al. Genome-wide analysis identifies MEN1 and MAX mutations and a neuroendocrine-like molecular heterogeneity in quadruple WT GIST // *Molecular Cancer Research*. — 2017. — Vol. 15(5). — P. 553-562.
  31. Ihle M.A., Huss S., Jeske W. et al. Expression of cell cycle regulators and frequency of TP53 mutations in high risk gastrointestinal stromal tumors prior to adjuvant imatinib treatment // *PloS one*. — 2018. — Vol. 13(2). — P. e0193048.
  32. Heinrich M.C., Patterson J., Beadling C. et al. Genomic aberrations in cell cycle genes predict progression of KIT-mutant gastrointestinal stromal tumors (GISTs) // *Clinical Sarcoma Research*. — 2019. — Vol. 9(1). — P. 3.
  33. Wang Y., Fletcher J. A. Cell cycle and dystrophin dysregulation in GIST // *Cell Cycle*. — 2015. — Vol. 14(17). — P. 2713-2714.
  34. Shi E., Chmielecki J., Tang C.M. et al. FGFR1 and NTRK3 actionable alterations in "Wild-Type" gastrointestinal stromal tumors // *Journal of translational medicine*. — 2016. — Vol. 14(1). — P. 339.
  35. Amatu A., Sartore-Bianchi A., Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types // *ESMO open*. — 2016. — Vol. 1(2). — P. e000023.
  36. Toda-Ishii M., Akaike K., Suehara Y. et al. Clinicopathological effects of protein phosphatase 2, regulatory subunit A, alpha mutations in gastrointestinal stromal tumors // *Modern Pathology*. — 2016. — Vol. 29(11). — P. 1424-1432.
  37. Niinuma T., Kai M., Kitajima H. et al. Downregulation of miR-186 is associated with metastatic recurrence of gastrointestinal stromal tumors // *Oncology letters*. — 2017. — Vol. 14(5). — P. 5703-5710.
  38. Schaefer I.M., Mariño-Enríquez A., Fletcher J.A. What is new in gastrointestinal stromal tumor? // *Advances in anatomical pathology*. — 2017. — Vol. 24(5). — P. 259-267.
  39. Ricci R., Saragoni L. Everything you always wanted to know about GIST (but were afraid to ask) // *Pathologica*. — 2016. — Vol. 108. — P. 90-103.
  40. Fouquin A., Guirouilh-Barbat J., Lopez B. et al. PARP2 controls double-strand break repair pathway choice by limiting 53BP1 accumulation at DNA damage sites and promoting end-resection // *Nucleic acids research*. — 2017. — Vol. 45(21). — P. 12325-12339.
  41. Pei D.S., Jia P.P., Luo J.J. et al. AP endonuclease 1 (Apex1) influences brain development linking oxidative stress and DNA repair // *Cell death & disease*. — 2019. — Vol. 10(5). — P. 348-361.
  42. Xu X., Li J., Sun X., Guo Y. et al. Tumor suppressor NDRG2 inhibits glycolysis and glutaminolysis in colorectal cancer cells by repressing c-Myc expression // *Oncotarget*. — 2015. — Vol. 6(28). — P. 26161-26176.
  43. Brull A., Morales Rodriguez B., Bonne G. et al. The pathogenesis and therapies of striated muscle laminopathies // *Frontiers in physiology*. — 2018. — Vol. 9. — P. 1533.
  44. Petrilli A.M., Fernández-Valle C. Role of Merlin/NF2 inactivation in tumor biology // *Oncogene*. — 2016. — Vol. 35(5). — P. 537-548.
  45. Iorio N., Sawaya R.A., Friedenberg F.K. The biology, diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumours // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. — 2014. — Vol. 39(12). — P. 1376-1386.
  46. Saito K., Sakurai S., Sano T. et al. Aberrant methylation status of known methylation-sensitive CpG islands in gastrointestinal stromal tumors without any correlation to the state of c-kit and PDGFRA gene mutations and their malignancy // *Cancer science*. — 2008. — Vol. 99(2). — P. 253-259.
  47. Kojima K., Nakamura T., Oizumi Y. et al. Clinical significance of cancer specific methylation of the CDO1 gene in small bowel cancer // *PloS one*. — 2019. — Vol. 14(1). — P. e0211108.
  48. Yang J., Ikezoe T., Nishioka C. et al. Long-term exposure of gastrointestinal stromal tumor cells to sunitinib induces epigenetic silencing of the PTEN gene // *International journal of cancer*. — 2012. — Vol. 130(4). — P. 959-966.
  49. Bure I., Braun A., Kayser C. et al. The expression of hematopoietic progenitor cell antigen CD34 is regulated by DNA methylation in a site-dependent manner in gastrointestinal stromal tumours // *International journal of cancer*. — 2017. — Vol. 141(11). — P. 2296-2304.
  50. Isosaka M., Niinuma T., Nojima M. et al. A screen for epigenetically silenced microRNA genes in gastrointestinal stromal tumors // *PloS one*. — 2015. — Vol. 10(7). — P. e0133754.
  51. Basilio-de-Oliveira R.P., Pannain V.L.N. Prognostic angiogenic markers (endoglin, VEGF, CD31) and tumor cell proliferation (Ki67) for gastrointestinal stromal tumors // *World journal of gastroenterology: WJG*. — 2015. — Vol. 21(22). — P. 6924-6930.
  52. Haller F., Zhang J.D., Moskalev E.A. et al. Combined DNA methylation and gene expression profiling in gastrointestinal stromal tumors reveals hypomethylation of SPP1 as an independent prognostic factor // *International journal of cancer*. — 2015. — Vol. 136(5). — P. 1013-1023.
  53. Huang K.K., McPherson J.R., Tay S.T. et al. SETD2 histone modifier loss in aggressive GI stromal tumours // *Gut*. — 2016. — Vol. 65(12). — P. 1960-1972.
  54. Vidigal J. A., Ventura A. The biological functions of miRNAs: lessons from in vivo studies // *Trends in cell biology*. — 2015. — Vol. 25(3). — P. 137-147.
  55. Gyvyte U., Juzenas S., Salteniene V. et al. MiRNA profiling of gastrointestinal stromal tumors by next-generation sequencing // *Oncotarget*. — 2017. — Vol. 8(23). — P. 37225-37238.
  56. Yamamoto H., Kohashi K., Fujita A., Oda Y. et al. Fascin-1 overexpression and miR-133b downregulation in the

- progression of gastrointestinal stromal tumor // *Modern Pathology*. — 2013. — Vol. 26(4). — P. 563-571.
57. Akakaya P., Caramuta S., Hlen J. et al. MicroRNAs and gastrointestinal stromal tumor // *microRNA: Cancer*. — 2015. — P. 51-70.
  58. Koelz M., Lense J., Wrba F. et al. Down-regulation of miR-221 and miR-222 correlates with pronounced Kit expression in gastrointestinal stromal tumors // *International journal of oncology*. — 2011. — Vol. 38(2). — P. 503-511.
  59. Gits C.M., van Kuijk P.F., Jonkers M.B. et al. MiR-17-92 and miR-221/222 cluster members target KIT and ETV1 in human gastrointestinal stromal tumours // *British journal of cancer*. — 2013. — Vol. 109(6). — P. 1625-1635.
  60. Kim W.K., Park M., Kim Y.K. et al. MicroRNA-494 down-regulates KIT and inhibits gastrointestinal stromal tumor cell proliferation // *Clinical cancer research*. — 2011. — Vol. 17(24). — P. 7584-7594.
  61. Fang Y., Fullwood M. J. Roles, functions, and mechanisms of long non-coding RNAs in cancer // *Genomics, proteomics & bioinformatics*. — 2016. — Vol. 14(1). — P. 42-54.
  62. Tang Q., Hann S. S. HOTAIR: an oncogenic long non-coding RNA in human cancer // *Cellular Physiology and Biochemistry*. — 2018. — Vol. 47(3). — P. 893-913.
  63. Bhan A., Mandal S. S. LncRNA HOTAIR: A master regulator of chromatin dynamics and cancer // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. — 2015. — Vol. 1856(1). — P. 151-164.
  64. Niinuma T., Suzuki H., Nojima M. et al. Upregulation of miR-196a and HOTAIR drive malignant character in gastrointestinal stromal tumors // *Cancer research*. — 2012. — Vol. 72(5). — P. 1126-1136.
  65. Lee N.K., Lee J.H., Kim W.K. et al. Promoter methylation of PCDH10 by HOTAIR regulates the progression of gastrointestinal stromal tumors // *Oncotarget*. — 2016. — Vol. 7(46). — P. 75307-75318.
  66. Jiang M.C. CAS (CSE1L) signaling pathway in tumor progression and its potential as a biomarker and target for targeted therapy // *Tumour Biol*. 2016. — Vol. 37(10). — P. 13077-13090.
  67. Lowell C.A. Src-family and Syk kinases in activating and inhibitory pathways in innate immune cells: signaling cross talk // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. — 2011. — Vol. 3(3). — P. a002352.
  68. Cardoso H.J., Figueira M.I., Socorro S. The stem cell factor (SCF)/c-KIT signalling in testis and prostate cancer // *J. Cell Commun Signal*. — 2017. — Vol. 11(4). — P. 297-307.
  69. Pennock S., Kim L.A., Kazlauskas A. Vascular Endothelial Cell Growth Factor A Acts via Platelet-Derived Growth Factor Receptor  $\alpha$  To Promote Viability of Cells Enduring Hypoxia // *Mol Cell Biol*. — 2016. — Vol. 36(18). — P. 2314-2327.
  70. Imura M., Kojima Y., Kubota Y. et al. Regulation of cell proliferation through a KIT-mediated mechanism in benign prostatic hyperplasia // *Prostate*. — 2012. — Vol. 72(14). — P. 1506-1513.
  71. Lennartsson J., Rönstrand L. Stem cell factor receptor/c-Kit: from basic science to clinical implications // *Physiol Rev*. — 2012. — Vol. 92(4). — P. 1619-1649.
  72. Plattner R., Irvin B.J., Guo S. et al. A new link between the c-Abl tyrosine kinase and phosphoinositide signalling through PLC-gamma1 // *Nat Cell Biol*. — 2003. — Vol. 5(4). — P. 309-319.
  73. Schlessinger J., Mohammadi M., Margolis B., Ullrich A. Role of SH2-containing proteins in cellular signaling by receptor tyrosine kinases // *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. — 1992. — Vol. 57. — P. 67-74.
  74. Berridge M.J. *Cell Signalling Biology*. — 2014. — doi:10.1042/csb0001012.

Поступила в редакцию 17.06.2019 г.

*D.Yu. Gvaldin, E.P. Omelchuk, N.N. Timoshkina,  
V.S. Triphanov, U.S. Sidorenko*

### **Current understanding of the molecular mechanisms in oncogenesis of gastrointestinal stromal tumors**

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don

The association of genetic driver changes in gastrointestinal stromal tumors (GIST) with clinical implications is the most studied aspect in all solid tumors. Genotyping of particular exons *c-KIT* and *PDGFRA* included in the standard practice of diagnosis and treatment of GIST. The review analyzes the current understanding of the molecular-genetic mechanisms and markers that underlie the GIST profiling. Of particular interest are wild-type tumors of *c-KIT* and *PDGFRA*, in which activating mutations of the *RAS*, *BRAF* and *EGFR* oncogenes are found, associated with the early stages of disease progression. The data of studies of genetic and epigenetic changes in GIST, which revealed the prognostic value of inactivation of *CDKN2A* and *p53*, deletions of 22q, 1p and 15q, CpG hypermethylation are presented. New factors that determine a high risk of progression of GISTs are described: inactivation of dystrophin, DNA hypomethylation, increased expression of miRNAs and HOTAIR. The progress achieved in understanding the molecular mechanisms of GISTs give the opportunity of developing and effectively applying new therapeutic approaches, expanding the range of molecular genetic markers that determine patient surveillance.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, *c-KIT*, *PDGFRA*, *CDKN2A*, *TP53*, dystrophin