

 pismavavilov.ru

DOI 10.18699/letvjgb-2024-10-11

Обзор

Новая-старая эпигенетическая парадигма канцерогенеза

Н.А. Попова^{1,2}✉, В.П. Николин¹, Т.И. Меркулова¹

*Посвящается памяти
Василия Ивановича Каледина,
исповедовавшего эпигенетическую
парадигму канцерогенеза*

Аннотация: На протяжении многих лет рак рассматривался как такое же универсальное заболевание, как инфекционное, метаболическое или генетическое. С момента признания открытия вируса саркомы Рауса широкое распространение получила концепция вирусного происхождения опухолей. Впоследствии выяснилось, что раковые заболевания характеризуются высоким уровнем нестабильности генома, которая связана с повышенной частотой мутаций, вызываемых как онкогенными вирусами, так и различными канцерогенными факторами. Мутационная теория оставалась основной парадигмой, объясняющей канцерогенез, обусловленный мутациями ДНК. Однако еще много лет назад предполагалось, что опухолевый фенотип вполне может сформироваться также и за счет эпигенетических изменений. Исследования, проведенные за последние годы, продемонстрировали важность эпигенетических механизмов на различных стадиях развития рака, что явилось основанием для признания эпигенетической дисрегуляции при раке ключевым фактором злокачественности. Эпигенетические изменения модифицируют хроматин и механизмы, влияющие на регуляцию генов без изменения последовательности нуклеотидов в ДНК. Эти механизмы, включая широкий круг процессов, таких как метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов и регуляция, опосредованная некодирующими РНК, модулируют биологические события, которые имеют решающее значение для развития рака. Многие из признаков рака (злокачественное самообновление, блокада дифференцировки, уклонение от гибели клеток и тканевая инвазия) находятся под глубоким влиянием изменений в эпигеноме. Растущее количество фактических данных свидетельствует о том, что механизмы эпигенетической модификации, нарушенные при раке, могут быть мишенями при лечении онкозаболеваний.

Ключевые слова: онковирусы; мутационная теория; эпигенетика; метилирование; некодирующие РНК; транспозоны.

Для цитирования: Попова Н.А., Николин В.П., Меркулова Т.И. Новая-старая эпигенетическая парадигма канцерогенеза. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;10(2):99-104. DOI 10.18699/letvjgb-2024-10-11

Финансирование: Работа выполнена в рамках бюджетного проекта FWNR-2022-0016.

Review

The new is the old epigenetic paradigm of carcinogenesis



N.A. Popova^{1,2}✉, V.P. Nikolin¹, T.I. Merkulova¹

*It is dedicated to the memory of Vasily Ivanovich Kaledin,
who professed the epigenetic paradigm of carcinogenesis*

Abstract: For many years, cancer has been regarded as the same universal disease as infectious, metabolic or genetic. Since the recognition of the discovery of the Rous sarcoma virus, the concept of the viral origin of tumors has become widespread. Subsequently, it turned out that cancer diseases are characterized by a high level of genome instability, which is associated with a high frequency of mutations caused by oncogenic viruses or various carcinogenic factors. Mutation theory was the main paradigm explaining the carcinogenesis caused by DNA mutations. However, many years ago it was assumed that the tumor phenotype may well be formed due to epigenetic changes. Studies conducted in recent years have revealed the importance of epigenetic mechanisms at various

¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия
Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

 nelly@bionet.nsc.ru © Попова Н.А., Николин В.П., Меркулова Т.И., 2024

stages of cancer development, providing a basis for the recognition of epigenetic dysregulation in cancer as a key factor of malignancy. Epigenetic changes modify chromatin and mechanisms that affect gene regulation without altering the DNA sequence itself. These mechanisms, including a wide range of processes such as DNA methylation, posttranslational modifications of histones and non-coding RNAs, modulate biological events that are crucial for the development of cancer. Many of the signs of cancer – malignant self-renewal, differentiation blockade, evasion of cell death and tissue invasion – are profoundly influenced by changes in the epigenome. A growing body of evidence suggests that epigenetic modification mechanisms disrupted in cancer may be targets in the treatment of oncological diseases.

Key words: oncoviruses; mutational theory; epigenetics; methylation; non-coding RNAs; transposons.

For citation: Popova N.A., Nikolin V.P., Merkulova T.I. The new is the old epigenetic paradigm of carcinogenesis. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;10(2):99-104. DOI 10.18699/letvjgb-2024-10-11 (in Russian)

Funding: This work was supported by the budget project FWNR-2022-0016.

Вирусогенетическая парадигма канцерогенеза

Заболевания человека злокачественными опухолями известны с глубокой древности. Упоминания об этом заболевании встречаются в древнем папирусе, датированном XVI в. до нашей эры (Breasted, 1922). Первая концепция, объясняющая причины возникновения злокачественных опухолей на основании экспериментальных данных, появилась в первой половине XX в., после того, как в 1911 г. П. Раус (Rous, 1911) обнаружил вирус, способный вызывать саркомы у кур. Потом были открыты многие онкогенные вирусы животных, особенно лабораторных мышей. У человека первый онкогенный вирус (вирус лимфомы Беркетта) был описан в 1964 г. (Epstein et al., 1964). Затем были найдены и другие онкогенные вирусы: вирус герпеса типа 8, вызывающий саркому Капоши, вирус гепатита С, причастный к развитию гепатомы, вирусы папилломы типов 16 и 18, обуславливающие развитие рака шейки матки, вирус агрессивного рака кожи Меркеля и вирус Т-клеточного лейкоза. В результате была сформулирована вирусогенетическая теория канцерогенеза, в развитии которой большую роль сыграл наш соотечественник Л.А. Зильбер (Зильбер, 1968). Согласно этой теории, онкогенный вирус не является инфекционным агентом, а служит переносчиком нуклеиновой кислоты, которая, встраиваясь в геномную ДНК клетки, трансформирует ее, создавая опухолевый фенотип. Вирусогенетическая теория происхождения опухолей не стала всеобщей концепцией канцерогенеза, но, заложив основы иммунологии рака, сыграла большую роль в борьбе с опухолевыми заболеваниями. Идентификация онкогенных вирусов позволила создать на основе вакцинации методы профилактики, снижающие риск возникновения опухолей (Баранов и др., 2017).

Несмотря на меры общественного здравоохранения, онкогенные вирусы остаются важными факторами, вызывающими множественные типы рака. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), семь онкогенных вирусов, вызывающих образование 20 типов опухолей, обуславливают развитие 13–20 % всех опухолей у человека. Причинно-следственная связь между опухолями и указанными вирусами установлена на основании результатов многочисленных клинических, экспериментальных и эпидемиологических исследований (Schiller, Lowy, 2021). Были сделаны выводы, что в результате хронической вирусной инфекции через большой промежуток времени после первичного инфицирования вирус может вызывать развитие злокачественных опухолей в тканях, соответствующих его тропизму.

Понимание того, как онкогенные вирусы вызывают рак, стало более конкретным в связи с исследованием роли в канцерогенезе эпигенетических механизмов (Flanagan, 2007). Развитие опухоли может как быть результатом непосредственного встраивания вирусной ДНК в геном клеток (инсерционный мутагенез), так и обуславливаться экспрессией специфических вирусных генов, продукты которых вызывают дисрегуляцию генов хозяина, критических для злокачественной трансформации клеток (Murphy et al., 2022; MacLennan, Marra, 2023).

Мутационная парадигма канцерогенеза

В настоящее время общепринятой является мутационная теория канцерогенеза, основоположником которой считается германский ученый-биолог Т. Бовери. В 1914 г. Т. Бовери высказано предположение, что причина злокачественной трансформации клеток – хромосомные мутации (Balmain, Harris, 2000). На протяжении последующих лет ученые находили подтверждения того, что возникновение злокачественных опухолей является следствием любого типа геномных мутаций. Одним из доказательств роли генетических мутаций в канцерогенезе служили так называемые наследственные опухоли, развивающиеся вследствие мутаций в половых клетках и передающиеся по наследству по аутосомно-доминантному типу в семьях из поколения в поколение. Частота таких опухолей среди всех неоплазий составляет 3–10 % (Knudson, 1971; Baudi, 2013). Наследственный рак молочной железы – самая частая разновидность семейных опухолевых заболеваний. Гены *BRCA1* и *BRCA2*, продукты которых играют роль в репарации повреждений ДНК, признаны генами предрасположенности к раку молочной железы. Так, средние кумулятивные риски для носителей мутаций в гене *BRCA1* достигают 87 % в отношении развития рака молочной железы и 47 % – рака яичника (Любченко и др., 2014).

Всеобщее принятие мутационной теории рака научным миром сопровождалось постоянными дискуссиями относительно фактов, не укладывавшихся в ее постулаты или противоречащих им. В частности, это касалось наличия негенотоксических, или немутагенных канцерогенов (Zeiger, 2001; Barnes et al., 2018), что противоречило основному постулату мутационной теории, согласно которому рак начинается с иницирующей мутации после воздействия ДНК-повреждающего агента. Абсолютизация представления о мутационном действии канцерогенов привлекала исследователей также и возможностью раннего обнаружения

опасных веществ в краткосрочных тестах на мутагенность. Однако в этих тестах зачастую неканцерогенные вещества проявляли мутагенную активность, а многие канцерогены не обладали мутагенной активностью. По мнению некоторых исследователей (Bouck et al., 1984), немутагенные канцерогены влияют на экспрессию генов, не вызывая мутаций, но делая клетку более чувствительной к мутагенам.

Факт, что канцерогены могут напрямую связываться с белками, и уровень связывания коррелирует с их канцерогенной активностью, высказывался онкологами Э. и Дж. Миллерами более 50 лет назад (Miller, 1978; Miller E.C., Miller J.A., 1981). Подобное утверждение вполне согласуется с современными представлениями о том, что опухолевый фенотип может сформироваться за счет эпигенетических изменений в процессе дифференцировки клетки. Это делает клетку автономной и фактически враждебной организму, так как приводит к утрате ее нормальных функций и обеспечивает накопление эгоистических функций (Каледин, 2015). При этом может стимулироваться и пролиферативная активность.

Результаты международного проекта «Геном человека» сделали возможным сравнение геномов нормальных и опухолевых клеток (Garraway, Lander, 2013). Было показано, что в опухолевых клетках мутации возникают в десятки раз чаще, чем в нормальных клетках. Выделены две группы генов – онкогены и гены-супрессоры опухолей. Онкогены – потенциальные индукторы онкогенеза. Это нормальные клеточные гены, мутации и последующая гиперэкспрессия которых вызывают нарушение контроля клеточного деления, что приводит к аномальной пролиферации и в конечном итоге – к образованию опухоли. Как правило, это гены ростовых факторов, гены рецепторов ростовых факторов и гормонов и другие, причастные к запуску белковых каскадов, ответственных за клеточное деление и неконтролируемую пролиферативную активность. Гены-супрессоры опухолей кодируют белки, сдерживающие пролиферацию клеток, способные остановить клеточный цикл, пока не прошла репарация ДНК, или вызвать апоптоз клеток с поврежденной ДНК. В злокачественных опухолях наблюдаются активация экспрессии онкогенов и подавление экспрессии генов-супрессоров. Практически каждая опухоль содержит мутации в генах-супрессорах в форме как делеций, так и микромутаций, причем инактивирующие повреждения супрессорных генов встречаются гораздо чаще, чем активирующие мутации в онкогенах. К 2013 г. уже было известно более 30 генов онкосупрессоров и 100 онкогенов (Майборода, 2013).

Мутации в онкогенах – весомый аргумент в пользу мутационной теории канцерогенеза. По данным международного консорциума по геному рака, около 10 млн мутаций ассоциированы с опухолями (Ledford, 2015). Вместе с тем изучение сети мутаций в геномах опухолей показывает, что их частота зависит также и от тканевых особенностей транскрипции генов (Iranzo et al., 2018). Специфичность канцерогенов может определяться специфическими наборами белков, характерных для данной ткани у данного вида, что свидетельствует об участии эпигенетических механизмов в эффектах канцерогенов (Soto, Sonnenschein, 2004).

Эпигенетическая парадигма канцерогенеза

Совершенно очевидно, что онкогенные вирусы, а также множественные канцерогенные факторы являются причинами индукции злокачественных опухолей. Как вирусы, так и канцерогены могут индуцировать мутации, изменяющие экспрессию критических генов, отвечающих за регуляцию клеточного цикла, репарацию ДНК, апоптоз, дифференцировку и пролиферацию. Однако такие же нарушения могут быть вызваны не только мутациями, но и эпигенетическими изменениями. Основной принцип онкологии: рак – это заболевание, инициируемое и вызываемое генетическими аномалиями, остается неоспоримым, но при этом важную роль в онкогенезе играют также эпигенетические пути. Об этом свидетельствует множество мутаций в эпигенетических регуляторах, включая хроматин-ремоделирующие комплексы. Многие из признаков рака, такие как злокачественное самообновление, блокада дифференцировки, уклонение от гибели клеток и тканевая инвазия, находятся под глубоким влиянием изменений в эпигеноме (Dawson, Kouzarides, 2012).

Информация, полученная с помощью протеомных и геномных методов, подтвердила многие гипотезы относительно молекулярных причин рака и поставила под сомнение другие гипотезы. В научной литературе накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что мутации не являются единственным и обязательным условием злокачественной трансформации, важную роль в канцерогенезе играют эпигенетические факторы. Эпигенетические механизмы без изменения структуры ДНК обеспечивают нормальное развертывание программы экспрессии генов при дифференцировке клеток. Эпигенетические изменения временны и обратимы. Предполагается, что своеобразный эпигенетический ландшафт может стать начальным событием канцерогенеза с последующей генетической нестабильностью, приводящей к всплеску мутаций (Dawson, Kouzarides, 2012). Именно эпигенетические события контролируют включение и выключение онкогенов и генов-супрессоров. Наряду с мутациями эпигенетические изменения приводят к перестройкам хроматинового ландшафта, что и определяет aberrантный транскриптом и поддерживает канцерогенез (Wang et al., 2007a, b; Karaman et al., 2023).

События клеточного перепрограммирования, такие как переход эпителия в мезенхиму и стволовость рака, не только обеспечивают раковым клеткам обратимую фенотипическую пластичность и преимущество в выживаемости при цитотоксическом воздействии, но также приводят к агрессивности, метастазированию, клинической резистентности и рецидиву опухоли. Временный и обратимый характер процессов клеточного перепрограммирования и их контролируемое взаимодействие с эпигенетическими регуляторными комплексами убедительно подтверждают участие динамической эпигенетической регуляторной сети в управлении клеточным перепрограммированием и связанной с ним приобретенной химиорезистентностью (Ponnusamy et al., 2019).

В механизмы эпигенетической регуляции генов вовлечены многочисленные типы некодирующих РНК. Все больше накапливается данных о ключевой роли РНК в процессах ре-

пликации и репарации ДНК, удлинении теломер, регуляции экспрессии широкого спектра генов, регуляции структуры хромосом и формировании динамических структур хроматина (Murashko et al., 2021). В раковых клетках наблюдаются изменения в экспрессии генов, вызываемые регуляторными микроРНК (миРНК), которые регулируют пролиферацию, гибель и выживание. Их экспрессия усиливается в опухолевых клетках и в микроокружении опухоли.

МиРНК обладают способностью стимулировать канцерогенез посредством подавления генов-супрессоров опухолей и, следовательно, ингибирования путей клеточной гибели, таких как апоптоз (Caserta et al., 2023). Обычно миРНК являются негативными регуляторами экспрессии генов. Взаимодействуя с комплементарными участками информационных РНК, они либо приводят к деградации матрицы, либо препятствуют их трансляции в рибосомах. В зависимости от того, работу какого гена подавляет миРНК, эффект ее может быть сходным с действием онкогенов и генов-супрессоров и имитировать мутации в них. Недавние сообщения показали, что миРНК влияют на признаки рака, не только действуя как опухолевые супрессоры и промоторы, но также повышая и понижая регуляцию различных сигнальных путей опухолевых стволовых клеток (Sonawala et al., 2022).

Нарушения в работе генов, обусловленные миРНК, обнаружены при многих заболеваниях. При этом все больше фактов указывает на большое значение дерегуляции миРНК в инициации и прогрессировании опухолей. Эпигенетическое подавление генов миРНК путем aberrантного метилирования ДНК – частое событие в раковых клетках (Vrba et al., 2013).

Мысль об эпигенетической природе рака высказывалась неоднократно много лет назад (Каледин, 1986; MacLeod, 1996): допускалось, что опухолевый фенотип вполне может сформироваться за счет эпигенетических изменений. Понимание сложности и пластичности эпигенетической регуляции стало более глубоким за последние годы в связи с разработкой новейших биотехнологий. Одним из описанных эпигенетических механизмов регуляции генов является механизм ковалентной модификации ДНК – метилирование по 5-му положению пиримидинового кольца цитозина углеродных остатков цитозина (5mC) в динуклеотидах CpG (Robertson, 2005; Baylin, Jones, 2011). При этом гиперметилирование CpG-островков приводит к возрастанию частоты мутаций вследствие нестабильности 5-метилцитозина с заменой пар G-C на A-T.

Aberrантное метилирование CpG-островков – раннее событие в процессе возникновения опухоли. На основании составления общегеномных карт метилирования ДНК в нормальном эпиландшафте (метилом ДНК) делается заключение о том, что в нормальных клетках метилирование затрагивает центромеры, теломеры, X-хромосому у женских особей млекопитающих, повторяющиеся элементы, транспозоны (Robertson, 2005). У млекопитающих 70 % CpG-обогащенных последовательностей ДНК метилировано (Li, Zhang, 2014).

В опухолевых клетках в основном наблюдается глобальное гипометилирование, в то же время область промоторов многих генов гиперметилирована (Jones, Baylin, 2002). Вопреки существовавшей догме о подавлении экспрессии

генов метилированием ДНК выяснено, что при этом важны контекст и состояние конформации хроматина. Так, многие высокоэкспрессирующиеся гены имеют высокий статус метилирования. Сайты метилированной ДНК привлекают ДНК-связывающие белки, а те в свою очередь привлекают хроматин-ремоделирующие белки. Последние изменяют ландшафт хроматина, делая отдельные его участки доступными или недоступными для реализации информации и влияя, таким образом, на экспрессию генов; это, в принципе, может оказывать тот же эффект, что и мутации. Как показали результаты полногеномного анализа различных типов рака, метилирование ДНК и модификации гистонов оказывают влияние на глобальное регулирование миРНК, а те в свою очередь контролируют соответствующие компоненты эпигенетической системы (Samantarrai et al., 2013).

Предполагается, что участниками этой регуляторной эпигенетической сети являются также и транспозоны, одни из главных источников инсерционного механизма генетической геномной нестабильности (Мустафин, Хуснутдинова, 2017). Активность транспозонов может затронуть экспрессию любого гена. Дисбаланс эпигенетического контроля транспозиций мобильных элементов наблюдается в наиболее агрессивных опухолях с высоким метастатическим потенциалом. Кроме этого, транспозоны регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне путем продукции регуляторных миРНК (Gim et al., 2014). В совокупности эпигенетические механизмы модифицируют структуру и стабильность хроматина, подобно драйверным мутациям, и вместе с ними программируют канцерогенез. Они обеспечивают дифференциальную и потенциально обратимую экспрессию генов без изменения последовательности ДНК.

Эпигенетическая парадигма возникновения злокачественных опухолей становится все более популярной среди онкологов (Butera et al., 2021). Признание участия эпигенетических механизмов в индукции и прогрессии опухолей открывает новую стратегию в лечении злокачественных новообразований – возможность восстановления репрограммирования нарушенной эпигеномной регуляции и восстановления нормального эпигенетического ландшафта. В разработке находятся эпигенетические препараты, действие которых направлено на эпигенетические мишени, – это ингибиторы метилирования ДНК, метилирования и ацетилирования гистонов, миРНК (Miranda Furtado et al., 2019).

Ранее в экспериментах на мышах с опухолью LS нами показано, что запуск апоптоза химиопрепаратом в чувствительных к нему опухолевых клетках является одним из наиболее перспективных путей в лечении злокачественных опухолей (Николин и др., 2002; Каледин и др., 2018). Есть основания полагать, что запуск апоптоза в опухоли может быть осуществлен при использовании эпигенетических препаратов, восстанавливающих активность генов апоптоза. Так, согласно данным (Karlic et al., 2014), деметилирование промоторов генов *FAS* и *DAPK1* (медиаторов апоптоза) способствует повышению их экспрессии и увеличению апоптоза в линиях лейкозных клеток (HL-60, KG1). Два гипометилирующих агента одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения пациентов с миелодиспластическим син-

дромом, а также пациентов с острым миелоидным лейкозом (Navada et al., 2014). Сообщалось также о терапевтической активности и апоптотических эффектах ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, таких как аналоги цитозинового нуклеозидов, 5-аза-2'-дезоксцитидин (децитабин, DAC), 5-азацитидин (азациитидин, 5AC) и пиримидин-2-ОН рибофуранозид (зебуларин, Zeb), при различных видах рака (Flotho et al., 2009; Sanaei, Kavoosi, 2023).

Дальнейшая разработка подобных эпигенетических препаратов, включая оптимизацию продолжительности лечения, способа введения и поиск рациональных комбинаций, даст представление о том, как эти препараты могут быть использованы более эффективно.

Заключение

Изучение молекулярных основ канцерогенеза демонстрирует разные механизмы в индукции злокачественной опухоли, развитие которой в конечном итоге является следствием генетических и эпигенетических изменений. Индуцируемые различными факторами изменения в геноме приводят к его нестабильности, гетерогенности и пластичности клеток, что обуславливает их неограниченную пролиферацию, инвазию, метастазирование, репликативное бессмертие и другие свойства, в совокупности представляющие собой все признаки злокачественного роста. Такой же конечный результат может давать нестабильность 5mC в составе CpG-динуклеотидов, приводящая к эпимутациям. Это значит, что метилирование, являясь эпигенетической модификацией ДНК, в случае нарушения может приводить к аналогичным изменениям в геноме, делая очевидной взаимосвязь между генетическими и эпигенетическими процессами при возникновении и развитии опухоли.

Исследование роли генетических и эпигенетических событий в индукции злокачественной трансформации клеток, а также роли клеточного микроокружения в этом процессе – главная задача, от решения которой зависит разработка новых методов лечения онкозаболеваний, – сочетания репрограммирования генома с химио- и иммунотерапией. Все больший интерес вызывает необходимость использования биомаркеров опухоли для диагностики и выбора стратегии лечения. С медицинской точки зрения нарушение паттерна метилирования, проявляющееся на ранних стадиях злокачественной трансформации, открывает возможности для ранней диагностики и лечения заболевания, тем более что, в отличие от мутаций, эпигенетически обусловленные модификации ДНК принципиально обратимы.

Список литературы / References

Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Вишнёва Е.А., Федосеенко М.В., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С., Лобзин Ю.В., Харит С.М., Брико Н.И., Лопухов П.Д., Сухих Г.Т., Уварова Е.В., Прилепская В.Н., Поляков В.Г., Гомберг М.А., Краснополянский В.И., Зароченцева Н.В., Костинов М.П., Белоцерковцева Л.Д., Мельникова А.А., Батыршина Л.Р. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: позиции доказательной медицины. Обзор клинических рекомендаций. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(2):107-117. DOI 10.15690/vsp.v16i2.1711
[Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatchenko V.K., Vishneva E.A., Fedoseenko M.V., Selimzianova L.R., Chemakina D.S., Lobzin Yu.V., Kharit S.M., Briko N.I., Lopukhov P.D., Sukhikh G.T.,

Uvarova E.V., Prilepskaya V.N., Polyakov V.G., Gomberg M.A., Krasnopol'skiy V.I., Zarochentseva N.V., Kostinov M.P., Belotserkovtseva L.D., Melnikova A.A., Batoryshina L.R. Vaccinal prevention of the diseases caused by human papillomavirus: evidence-based medicine. Review of clinical guidelines. *Voprosy Sovremennoy Peditrii = Current Pediatrics*. 2017;16(2):107-117. DOI 10.15690/vsp.v16i2.1711 (in Russian)]
Зильбер Л.А. Вирусно-генетическая теория возникновения опухолей. М.: Наука, 1968
[Silber L.A. The Virogenetic Theory of the Occurrence of Tumors. Moscow: Nauka Publ., 1968 (in Russian)]
Каледин В.И. К вопросу о сущности изменений, лежащих в основе опухолевого роста. В: IV Всесоюзный съезд онкологов. Тезисы докладов. Ленинград, 1986;468-470
[Kaledin V.I. On the question of the essence of the changes underlying tumor growth. In: IV All-Union Congress of Oncologists. Abstracts of Reports. Leningrad, 1986;468-470 (in Russian)]
Каледин В.И. Канцерогенез: новая – старая – парадигма. В: I международная мультидисциплинарная конференция «Актуальные проблемы науки XXI века». Часть 1. М.: Cognitio, 2015;5-10
[Kaledin V.I. Carcinogenesis: a new – the old – paradigm. In: I World Multidisciplinary Conference "Current Problems of Science of the 21st Century". Moscow: Cognitio, 2015;5-10 (in Russian)]
Каледин В.И., Николин В.П., Попова Н.А. Индукция апоптоза как условие радикализации химиотерапии опухолей. *Письма в Вавилонский журнал*. 2018;4(1):1-7
[Kaledin V.I., Nikolin V.P., Popova N.A. Induction of apoptosis as a possible mean for radicalization of cancer chemotherapy. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal*. 2018;4(1):1-7 (in Russian)]
Любченко Л.Н., Батенева Е.И., Воротников И.К., Портной С.М., Крохина О.В., Соболевский В.А., Жукова Л.Г., Хайденко В.А., Тюляндин С.А. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска. *Успехи молекулярной онкологии*. 2014;(2):16-24
[Lyubchenko L.N., Bateneva E.I., Vorotnikov I.K., Portnoy S.M., Krokhi-na O.V., Sobolevskiy V.A., Zhukova L.G., Khaylenko V.A., Tyulyandin S.A. Hereditary breast cancer: genetic and clinical heterogeneity, genetic testing, prophylactic surgery. *Uspekhi Molekulyarnoy Onkologii = Advances in Molecular Oncology*. 2014;(2):16-24 (in Russian)]
Майборода А.А. Гены и белки онкогенеза. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;(2):132-138
[Mayboroda A.A. Genes and proteins of carcinogenesis. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2013;(2):132-138 (in Russian)]
Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Эпигенетика канцерогенеза. *Креативная хирургия и онкология*. 2017;7(3):60-64. DOI 10.24060/2076-3093-2017-7-3-60-67
[Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Epigenetics of carcinogenesis. *Kreativnaya Khirurgiya i Onkologiya = Creative Surgery and Oncology*. 2017;7(3):60-64. DOI 10.24060/2076-3093-2017-7-3-60-67 (in Russian)]
Николин В.П., Каледин В.И., Баймак Т.Ю., Галямова М.Р., Попова Н.А., Войццкий В.Е. Апоптоз-индуцированная и противоопухолевая эффективность циклофосфана, платина и адриомидина при их раздельном применении и в комбинации у мышей с лимфомой LS. *Вопросы онкологии*. 2002;48(2):211-215
[Nikolin V.P., Kaledin V.I., Baïmak T.Ju., Galiamova M.R., Popova N.A., Voitsitskii V.E. Apoptosis-inducing and anti-tumor effect of cyclophosphamide, cisplatin and adriamycin used separately or combined in murine lymphosarcoma LS. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2002;48(2):211-215 (in Russian)]
Balmain A., Harris C.C. Carcinogenesis in mouse and human cells: parallels and paradoxes. *Carcinogenesis*. 2000;21(3):371-377. DOI 10.1093/carcin/21.3.371
Barnes J.L., Zubair M., John K., Poirier M.C., Martin F.L. Carcinogens and DNA damage. *Biochem. Soc. Trans.* 2018;46(5):1213-1224. DOI 10.1042/BST20180519
Baudi F. Hereditary tumours. *Biomed. Res. Int.* 2013;2013:490357. DOI 10.1155/2013/490357
Baylin S.B., Jones P.A. A decade of exploring the cancer epigenome – biological and translational implications. *Nat. Rev. Cancer*. 2011;11(10):726-734. DOI 10.1038/nrc3130

- Bouck N., Kokkinakis D., Ostrowsky J. Induction of a step in carcinogenesis that is normally associated with mutagenesis by nonmutagenic concentrations of 5-azacytidine. *Mol. Cell. Biol.* 1984;4(7):1231-1237. DOI 10.1128/mcb.4.7.1231-1237.1984
- Breasted J.N. The Edwin Smith Papyrus: Some Preliminary Observations. Librairie Ancienne Honoré Champion, Edward Champion, 1922
- Butera A., Melino G., Amelio I. Epigenetic "Drivers" of cancer. *J. Mol. Biol.* 2021;433(15):167094. DOI 10.1016/j.jmb.2021.167094
- Caserta S., Gangemi S., Murdaca G., Allegra A. Gender differences and miRNAs expression in cancer: implications on prognosis and susceptibility. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(14):11544. DOI 10.3390/ijms241411544
- Dawson M.A., Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell.* 2012;150(1):12-27. DOI 10.1016/j.cell.2012.06.013
- Epstein M.A., Achong B.G., Barr Y.M. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet.* 1964;1(7335):702-703. DOI 10.1016/s0140-6736(64)91524-7
- Flanagan J.M. Host epigenetic modifications by oncogenic viruses. *Br. J. Cancer.* 2007;96(2):183-188. DOI 10.1038/sj.bjc.6603516
- Flotho C., Claus R., Batz C., Schneider M., Sandrock I., Ihde S., Plass C., Niemeyer C.M., Lübbert M. The DNA methyltransferase inhibitors azacitidine, decitabine and zebularine exert differential effects on cancer gene expression in acute myeloid leukemia cells. *Leukemia.* 2009;6(10):1019-1028. DOI 10.1038/leu.2008.397
- Garraway L.A., Lander E.S. Lessons from the cancer genome. *Cell.* 2013;153(1):17-37. DOI 10.1016/j.cell.2013.03.002
- Gim J., Ha H., Ahn K., Kim D.S., Kim H.S. Genomewide identification and classification of microRNAs derived from repetitive elements. *Genomics Inform.* 2014;12(4):261-267. DOI 10.5808/GI.2014.12.4.261
- Iranzo J., Martincorena I., Koonin E.V. Cancer-mutation network and the number and specificity of driver mutations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018;115(26):E6010-E6019. DOI 10.1073/pnas.1803155115
- Jones P.A., Baylin S.B. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat. Rev. Genet.* 2002;3(6):415-428. DOI 10.1038/nrg816
- Karaman E.F., Abudayyak M., Ozden S. The role of chromatin-modifying enzymes and histone modifications in the modulation of *p16* gene in fumonisin B₁-induced toxicity in human kidney cells. *Mycotoxin Res.* 2023;39(3):271-283. DOI 10.1007/s12550-023-00494-2
- Karlic H., Herrmann H., Varga F., Thaler R., Reitermaier R., Spitzer S., Ghanim V., Blatt K., Sperr W.R., Valent P., Pfeilstöcker M. The role of epigenetics in the regulation of apoptosis in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2014;90(1):1-16. DOI 10.1016/j.critrevonc.2013.10.003
- Knudson A.G. Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1971;68(4):820-823. DOI 10.1073/pnas.68.4.820
- Ledford H. End of cancer-genome project prompts rethink. *Nature.* 2015;517(7533):128-129. DOI 10.1038/517128a
- Li E., Zhang Y. DNA methylation in mammals. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014;6(5):a019133. DOI 10.1101/cshperspect.a019133
- MacLennan S.A., Marra M.A. Oncogenic viruses and the epigenome: how viruses hijack epigenetic mechanisms to drive cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(11):9543. DOI 10.3390/ijms24119543
- MacLeod M.C. A possible role in chemical carcinogenesis for epigenetic, heritable changes in gene expression. *Mol. Carcinog.* 1996;15(4):241-250. DOI 10.1002/(SICI)1098-2744(199604)15:4<241:AID-MC1>3.0.CO;2-J
- Miller E.C. Some current perspectives on chemical carcinogenesis in humans and experimental animals: presidential address. *Cancer Res.* 1978;38(6):1479-1496
- Miller E.C., Miller J.A. Searches for ultimate chemical carcinogens and their reactions with cellular macromolecules. *Cancer.* 1981;47(10):2327-2345. DOI 10.1002/1097-0142(19810515)47:10<2327::aid-cnrcr2820471003>3.0.co;2-z
- Miranda Furtado C.L., Dos Santos Luciano M.C., Silva Santos R.D., Furtado G.P., Moraes M.O., Pessoa C. Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment. *Epigenetics.* 2019;14(12):1164-1176. DOI 10.1080/15592294.2019.1640546
- Murashko M.M., Stasevich E.M., Schwartz A.M., Kuprash D.V., Uvarova A.N., Demin D.E. The role of RNA in DNA breaks, repair and chromosomal rearrangements. *Biomolecules.* 2021;11(4):550. DOI 10.3390/biom11040550
- Murphy S.A., Mapes N.J. Jr., Dua D., Kaur B. Histone modifiers at the crossroads of oncolytic and oncogenic viruses. *Mol. Ther.* 2022;30(6):2153-2162. DOI 10.1016/j.ymthe.2022.02.006
- Navada S.C., Steinmann J., Lübbert M., Silverman L.R. Clinical development of demethylating agents in hematology. *J. Clin. Invest.* 2014;124(1):40-46. DOI 10.1172/JCI69739
- Ponnusamy L., Mahalingaiah P.K.S., Chang Y.W., Singh K.P. Role of cellular reprogramming and epigenetic dysregulation in acquired chemoresistance in breast cancer. *Cancer Drug Resist.* 2019;2(2):297-312. DOI 10.20517/cdr.2018.11
- Robertson K.D. DNA methylation and human disease. *Nat. Rev. Genet.* 2005;6(8):597-610. DOI 10.1038/nrg1655
- Rous P. A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. *J. Exp. Med.* 1911;13(4):397-411. DOI 10.1084/jem.13.4.397
- Samantarrai D., Dash S., Chhetri B., Mallick B. Genomic and epigenomic cross-talks in the regulatory landscape of miRNAs in breast cancer. *Mol. Cancer Res.* 2013;11(4):315-328. DOI 10.1158/1541-7786
- Sanaei M., Kavooosi F. Effect of zebularine on apoptotic pathways in hepatocellular carcinoma cell lines. *Int. J. Prev. Med.* 2023;14:63. DOI 10.4103/ijpvm.ijpvm_191_21
- Schiller J.T., Lowy D.R. An introduction to virus infections and human cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2021;217:1-11. DOI 10.1007/978-3-030-57362-1
- Sonawala K., Ramalingam S., Sellamuthu I. Influence of long non-coding RNA in the regulation of cancer stem cell signaling pathways. *Cells.* 2022;11(21):3492. DOI 10.3390/cells11213492
- Soto A.M., Sonnenschein C. The somatic mutation theory of cancer: growing problems with the paradigm? *BioEssays.* 2004;26(10):1097-1107. DOI 10.1002/bies.20087
- Vrba L., Muñoz-Rodríguez J.L., Stampfer M.R., Futscher B.W. miRNA gene promoters are frequent targets of aberrant DNA methylation in human breast cancer. *PLoS One.* 2013;8(1):e54398. DOI 10.1371/journal.pone.0054398
- Wang G.G., Allis C.D., Chi P. Chromatin remodeling and cancer. Part I: Covalent histone modifications. *Trends Mol. Med.* 2007a;13(9):363-372. DOI 10.1016/j.molmed.2007.07.003
- Wang G.G., Allis C.D., Chi P. Chromatin remodeling and cancer. Part II: ATP-dependent chromatin remodeling. *Trends Mol. Med.* 2007b;13(9):373-380. DOI 10.1016/j.molmed.2007.07.004
- Zeiger E. Mutagens that are not carcinogens: faulty theory or faulty tests? *Mutat. Res.* 2001;492(1-2):29-38. DOI 10.1016/s1383-5718(01)00153-x. Erratum in: *Mutat. Res.* 2001;498(1-2):219

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 19.02.2024. После доработки 02.05.2024. Принята к публикации 08.05.2024.