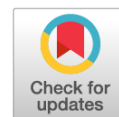


DOI: <https://doi.org/10.17816/onco699838>

EDN: ZADBIV



Прогностическая роль молекулярно-генетических альтераций при гепатоцеллюлярной карциноме: ретроспективное наблюдательное исследование

М.А. Камалова, П.В. Шегай, В.С. Трифанов, П.А. Шаталов, М.Б. Потиевский

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Несмотря на то, что методы лечения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) значительно усовершенствовались, прогноз при этом заболевании по-прежнему неблагоприятный: общая пятилетняя выживаемость после резекции печени составляет примерно 30%. В век развития молекулярно-генетических исследований возрастает интерес к идентификации генов-супрессоров опухоли и онкогенов, которые участвуют в развитии и прогрессировании ГЦК, но наши знания о клеточных и молекулярных путях, лежащих в основе её прогрессирования, остаются ограниченными. Следовательно, необходимо выяснить роль и механизмы действия этих генов в росте, инвазии и метастазировании ГЦК.

Цель. Оценить влияние молекулярно-генетических аспектов гепатоцеллюлярной карциномы на непосредственные и отдалённые результаты хирургического лечения.

Методы. В исследование были включены 39 пациентов с клиническим диагнозом «гепатоцеллюлярный рак» после радикального хирургического лечения, проведённого в условиях МНИОИ им. П.А. Герцена с 2010 по 2024 г. Динамическое наблюдение за пациентами, включёнными в исследование, проводилось каждые 3 месяца с регистрацией эпизодов рецидива и случаев летального исхода по основному заболеванию.

Результаты. У 39 пациентов был проведён анализ мутационного профиля опухоли. Наиболее часто встречались мутации в следующих генах: *IRS4* — у 12 пациентов (30%), *KDM6A* — у 10 пациентов (29%), реже определялись изменения в генах *TERT*, *TP53* — у 9 пациентов (23%), *FAT1* — у 5 пациентов (12,8%). Мутация в гене *ARID1A* выявлена у 8 пациентов (20,5%). По данным нашего исследования установлено, что наличие мутации в гене *ARID1A* не влияет на показатели общей и безрецидивной выживаемости. Отмечена положительная корреляция с наличием мутации в гене *FAT1* и увеличением показателей общей выживаемости (выраженное снижение медианных значений в группе без мутаций, статистическая значимость различий подтверждена в группе сравнения общей выживаемости; $p=0,046$ по критерию Манна–Уитни). Показатели медианных значений безрецидивной выживаемости снижены в группе с наличием мутации в гене *IRS4*, статистическая значимость различий подтверждена в группе сравнения безрецидивной выживаемости ($p=0,048$ по критерию Манна–Уитни). Показатели медианных значений безрецидивной выживаемости в группе без мутаций в гене *RAD17* снижены, статистическая значимость различий подтверждена в группе сравнения общей выживаемости ($p=0,022$ по критерию Манна–Уитни).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что мутации, выявленные методом NGS, влияют на показатели общей и безрецидивной выживаемости, а именно: наличие мутации в гене *FAT1* является благоприятным, а наличие мутаций в генах *RAD1*, *IRS4* — неблагоприятным фактором прогноза при гепатоцеллюлярной карциноме.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома; инсулиноподобный фактор роста 1; сигнальные пути.

Как цитировать:

Камалова М.А., Шегай П.В., Трифанов В.С., Шаталов П.А., Потиевский М.Б. Прогностическая роль молекулярно-генетических альтераций при гепатоцеллюлярной карциноме: ретроспективное наблюдательное исследование // Российский онкологический журнал. 2025. Т. 30, № 4. С. 283–294. DOI: 10.17816/onco699838 EDN: ZADBIV

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco699838>

EDN: ZADBIV

Prognostic Role of Molecular Genetic Alterations in Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective, Observational Study

Milyausha A. Kamalova, Petr V. Shegai, Vladimir S. Trifanov, Petr A. Shatalov, Michael B. Potievsky

Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Despite substantial advances in the treatment of hepatocellular carcinoma, the prognosis of this disease remains poor: the overall five-year survival rate after liver resection is approximately 30%. In the era of molecular genetic research, there is growing interest in identifying tumor suppressor genes and oncogenes involved in the development and progression of hepatocellular carcinoma; however, current knowledge of the cellular and molecular pathways underlying its progression remains limited. Therefore, it is necessary to clarify the role and mechanisms of action of these genes in tumor growth, invasion, and metastasis of hepatocellular carcinoma.

AIM: This study aimed to evaluate the impact of molecular genetic characteristics of hepatocellular carcinoma on short-term and long-term outcomes of surgical treatment.

METHODS: The study included 39 patients with a clinical diagnosis of hepatocellular carcinoma who underwent radical surgical treatment at the Herzen Moscow Oncology Research Institute between 2010 and 2024. Patients were followed up every three months, with registration of tumor recurrence and disease-specific mortality.

RESULTS: Mutational profiling of tumor tissue was performed in all 39 patients. The most frequently detected mutations were in the following genes: *IRS4* in 12 patients (30%), *KDM6A* in 10 patients (29%), and less frequently *TERT* and *TP53* in 9 patients (23%), as well as *FAT1* in 5 patients (12.8%). Mutations in the *ARID1A* gene were identified in 8 patients (20.5%). According to the results of the study, the presence of *ARID1A* mutations did not affect overall survival or recurrence-free survival. A positive association was observed between *FAT1* mutations and improved overall survival (with a pronounced decrease in median survival values in the non-mutated group; in the overall survival comparison group, the difference was significant; $p = 0.046$, Mann–Whitney U test). Median recurrence-free survival values were reduced in the group with *IRS4* mutations, with significant differences confirmed in the recurrence-free survival comparison group ($p = 0.048$, Mann–Whitney U test). Median recurrence-free survival was also reduced in patients without *RAD17* mutations, with significant differences observed in the overall survival comparison group ($p = 0.022$, Mann–Whitney U test).

CONCLUSION: The findings indicate that mutations identified by NGS influence overall and recurrence-free survival in patients with hepatocellular carcinoma. Specifically, the presence of *FAT1* mutations represents a favorable prognostic factor, whereas mutations in *RAD17* and *IRS4* genes are associated with an unfavorable prognosis.

Keywords: hepatocellular carcinoma; insulin-like growth factor 1; signaling pathways.

To cite this article:

Kamalova MA, Shegai PV, Trifanov VS, Shatalov PA, Potievsky MB. Prognostic Role of Molecular Genetic Alterations in Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective, Observational Study. *Russian Journal of Oncology*. 2025;30(4):283–294. DOI: 10.17816/onco699838 EDN: ZADBIV

ОБОСНОВАНИЕ

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространённой формой рака печени, на которую приходится около 90% случаев первичных заболеваний печени [1].

По данным исследования «Глобальное бремя болезней» (GBD) 2021 года, в 2021 году было зарегистрировано более 529 000 новых случаев заболевания и 483 800 смертей, связанных с раком печени [2]. За последние два десятилетия заболеваемость раком печени возросла на 53,7%, в то время как смертность увеличилась на 48,0%. Стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости и смертности значительно различаются в зависимости от страны [3], при этом самые высокие показатели заболеваемости и смертности зарегистрированы в Африке и Западно-Тихоокеанском регионе. Рак печени преимущественно диагностируется у лиц среднего и пожилого возраста, средний возраст которых на момент постановки диагноза составляет 62 года, тем не менее 14,7% случаев инцидента также приходится на молодых людей в возрасте 15–49 лет [4–6]. Несмотря на улучшение с течением времени, прогноз при раке печени остаётся плохим, с пятилетней общей выживаемостью ниже 20% [7].

Роль эпигенетики в прогрессировании рака подчёркивается с тех пор, как было введено полногеномное секвенирование опухолевых клеток, которое выявило значительные изменения в генах, ответственных за модификацию структуры хроматина. Гены ремоделирования хроматина, такие как богатый АТ-взаимодействующий домен, содержащий белок 1A (ARID1A) и BRCA1-ассоциированный белок 1 (BAP1), наряду с другими известными генами, такими как *TERT*, *TP53* и *CTNNB1*, часто мутируют при широком спектре типов рака [8, 9].

Принимая во внимание актуальность проблемы рецидивирования ГЦК после хирургического лечения, исследователями из Московского научно-исследовательского онкологического института (МНИОИ) им. П.А. Герцена была поставлена задача оценки роли молекулярно-генетических изменений рецидивирования ГЦК.

ЦЕЛЬ

Оценить влияние молекулярно-генетических аспектов гепатоцеллюлярной карциномы на непосредственные и отдалённые результаты хирургического лечения.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено ретроспективное наблюдательное исследование с проспективной оценкой исходов.

Условия проведения исследования

В исследование были включены пациенты с клиническим диагнозом «гепатоцеллюлярный рак» после радикального хирургического лечения, проведённого в условиях МНИОИ им. П.А. Герцена с 2010 по 2024 г. Динамическое наблюдение за пациентами, включёнными в исследование, проводилось каждые 3 месяца с регистрацией эпизодов рецидива и случаев летального исхода по основному заболеванию. В когорте из 39 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой были проанализированы мутации в панели из 637 онкогенов. В результате секвенирования и биоинформационного анализа выявлены соматические изменения в 95 различных генах.

Критерии соответствия (отбора)

Критерии включения:

- возраст больных от 18 до 75 лет;
- пациенты обоих полов;
- инструментально подтверждённый гепатоцеллюлярный рак (ГЦР): наличие данных ультразвукового исследования, компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии брюшной полости с внутривенным контрастированием, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с рентгеновской компьютерной томографией;
- гистологически подтверждённый гепатоцеллюлярный рак: наличие опухолевых клеток при плановом и срочном дооперационном и интраоперационном цитологическом или гистологическом исследовании;
- способность пациента выполнять процедуры исследования и предоставить письменное информированное согласие на участие в исследовании, соответствующее принципам GCP и законодательству РФ.

Критерии невключения:

- тяжёлая сопутствующая патология в стадии обострения или субкомпенсации (нарушение функции печени и почек, нарушение функции костного мозга, тяжёлые заболевания сердца, недавно перенесённый острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения, тяжёлые нарушения сердечного ритма);
- наличие синхронных отдалённых метастазов ГЦР;
- любые иные клинические состояния, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать безопасному выполнению протокола;
- участие в других исследованиях;
- отказ больного от проведения лечения.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Показатели общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия мутаций в исследуемых генах.

Методы измерения целевых показателей

Приготовление библиотек для высокопроизводительного параллельного секвенирования

Соматическую ДНК выделяли из FFPE-образцов опухолевой ткани с использованием набора Qiagen QIAamp DNA FFPE Tissue Kit, QIAGEN (Германия) в соответствии с инструкцией производителя.

Библиотеки для секвенирования подготавливали с использованием набора VAS Universal Plus DNA Library Prep Kit v2, Vazyme (Китай) с ферментативной фрагментацией и последующим size-selection. После лигирования адаптеров проводили PCR-амплификацию и нормализацию библиотек.

Таргетное обогащение и секвенирование

Таргетное обогащение выполняли с помощью панели Nanodigmbio NanOnco Plus Panel v3.0 (637 генов), Nanodigmbio (Китай). Секвенирование проводили на платформе MGI в режиме парных чтений 2×100 п.н.

Контроль качества

Концентрацию ДНК измеряли флуориметрически с использованием Qubit dsDNA HS Assay Kit (Thermo Fisher Scientific) (США). Чистоту оценивали спектрофотометрически с помощью Nanodrop (спектрофотометр).

Биоинформатическую обработку данных осуществляли с использованием стандартного пайплайна, похожего с GATK BestPractice (GATK, Broad Institute). Качество исходных прочтений оценивали с помощью FastP, после чего выполняли обрезку адаптерных и низкокачественных последовательностей. Полученные чтения выравнивали на референсный геном человека hg19 с помощью BWA-MEM2. Результирующие BAM-файлы обрабатывались путём маркирования дубликатов (STREAMMD), фильтрации и сортировки (Sambamba), а также выполнялась рекалибровка качества оснований (BaseRecalibrator + ApplyBQSR, GATK).

Выявление соматических вариантов проводили с помощью Mutect2 в режиме анализа без герминального образца (single-sample mode) с применением панели нормальных образцов (Panel of Normals, PoN) и баз данных артефактов секвенирования для фильтрации ложноположительных результатов. Фильтрацию и аннотацию вариантов выполняли с использованием FilterMutectCalls (GATK) и инструментов аннотации (VEP, OpenCravat).

Для повышения точности интерпретации результатов исключали варианты, расположенные в участках с низким качеством картирования (GQ <30, DP <20). Фильтрация по частотам популяционных баз данных (gnomAD) позволяла исключить вероятные герминальные полиморфизмы. Окончательная валидация клинически значимых находок проводилась путём экспертного пересмотра.

Анализ чувствительности

Анализ чувствительности является разведочным. В когорте из 39 пациентов исследовано влияние молекулярно-генетических аспектов на процессы рецидива в послеоперационном периоде.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Независимым советом по этике при МНИОИ им. П.А. Герцена — филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, выписка № 1019 из протокола № 115, заседание Совета по этике от 21.06.24 г.

Статистический анализ

Запланированный размер выборки

В исследование были включены 39 пациентов с клиническим диагнозом ГЦР, прооперированных в МНИОИ им. П.А. Герцена в 2010–2024 гг.

Статистические методы

Первичная база данных была создана в программе Microsoft Excel 2010. Статистическая обработка результатов клинического исследования была произведена с помощью программы IBM SPSS Statistics 25 (IBM). Анализ выживаемости пациентов проводили методом Каплана–Мейера, для сравнения кривых выживаемости использовали логарифмический ранговый критерий. Все статистические расчёты выполнялись с оценкой 95% доверительного интервала. Различия считались статистически значимыми, если индекс достигнутой значимости был меньше 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки

Формирование выборки представлено на рис. 1.

Характеристики выборки

В работу включены результаты молекулярно-генетических исследований 39 пациентов (соотношение мужчин и женщин — 25:14), прооперированных по поводу ГЦР в условиях МНИОИ им. П.А. Герцена с 2010 по 2024 г., медиана возраста которых составила 66 лет (см. рис. 1). В исследование были включены 39 пациентов, которым были проведены хирургические вмешательства в следующих объёмах: атипичные резекции — 3 (атипичная резекция S5–S6 сегментов — 1, атипичная резекция II–III сегментов печени — 1, атипичная резекция V сегмента печени — 1), анатомические резекции печени — 19 (резекция S5–S6 сегментов печени — 3, резекция III сегмента печени — 1, резекция S6–S7 — 3, резекция S4 — 2, резекция S7 — 1, резекция S5 сегмента печени — 1, резекция S6 сегмента печени — 1,

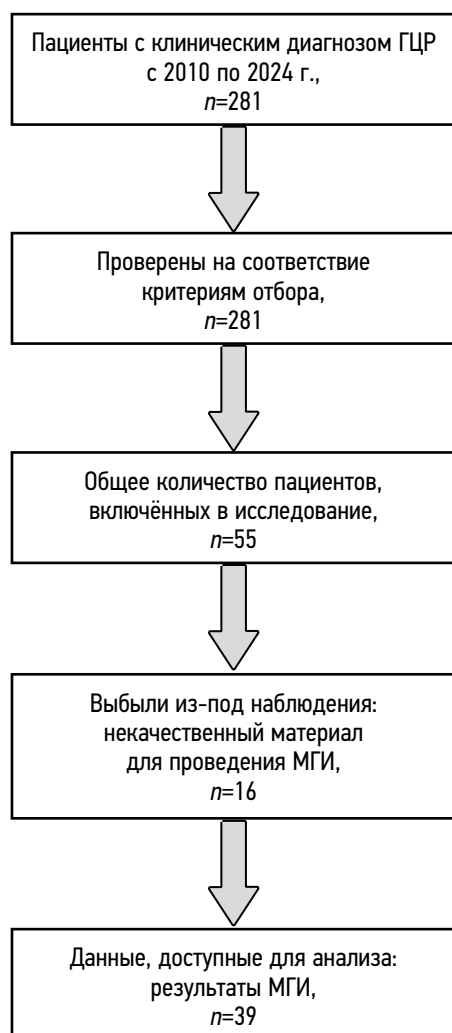


Рис. 1. Последовательность формирования выборки исследования. ГЦР — гепатоцеллюлярный рак, МГИ — молекулярно-генетическое исследование.

Fig. 1. The sequence of formation of the study sample. ГЦР — hepatocellular cancer, МГИ — molecular genetic research.

резекция S6-S7 сегментов печени — 2, резекция S5-S6-S7 сегментов печени — 1, резекция S4A сегмента печени — 1, резекция II-IVA сегментов печени — 1, резекция S6-S7-S8 сегментов печени — 1, резекция II-III сегментов печени — 1), правосторонняя задняя секционэктомия — 1, медианная резекция — 2, правосторонняя гемигепатэктомия — 8, расширенная правосторонняя гемигепатэктомия — 1, правосторонняя расширенная комбинированная гемигепатэктомия — 1, левосторонняя гемигепатэктомия — 4 (рис. 2 и 3).

Для оценки молекулярно-генетических аспектов прогрессирования были экстрагированы ДНК из парафиновых блоков пациентов, прооперированных с 2010 по 2024 г.

Основные результаты исследования

Выполнен статистический анализ полученных данных при исследовании наличия мутаций в панели из 637 онкогенов. В когорте из 39 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой выявлены соматические изменения в 95 различных генах. Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие мутаций в ряде генов, выявленных методом NGS, влияет на показатели общей и безрецидивной выживаемости, а именно: наличие мутации в гене *FAT1* является благоприятным, а наличие мутаций в генах *RAD1*, *IRS4* — неблагоприятным фактором прогноза при гепатоцеллюлярной карциноме.

Интерпретация результатов исследования

В когорте из 39 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой были проанализированы мутации в панели из 637 онкогенов. В результате секвенирования и биоинформационного анализа выявлены соматические изменения в 95 различных генах.

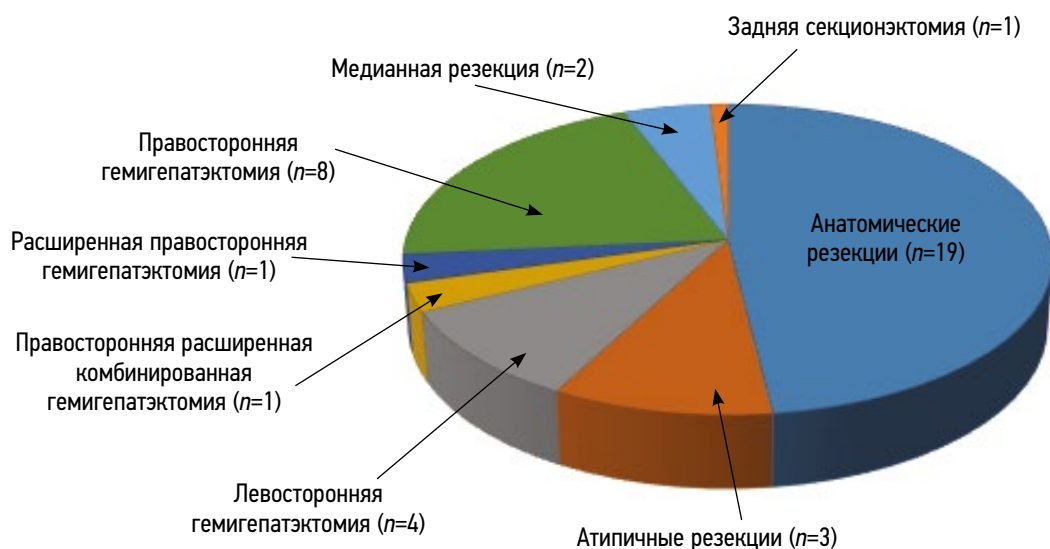


Рис. 2. Распределение пациентов по объёмам хирургического вмешательства.

Fig. 2. The distribution of patients by volume of surgical intervention.

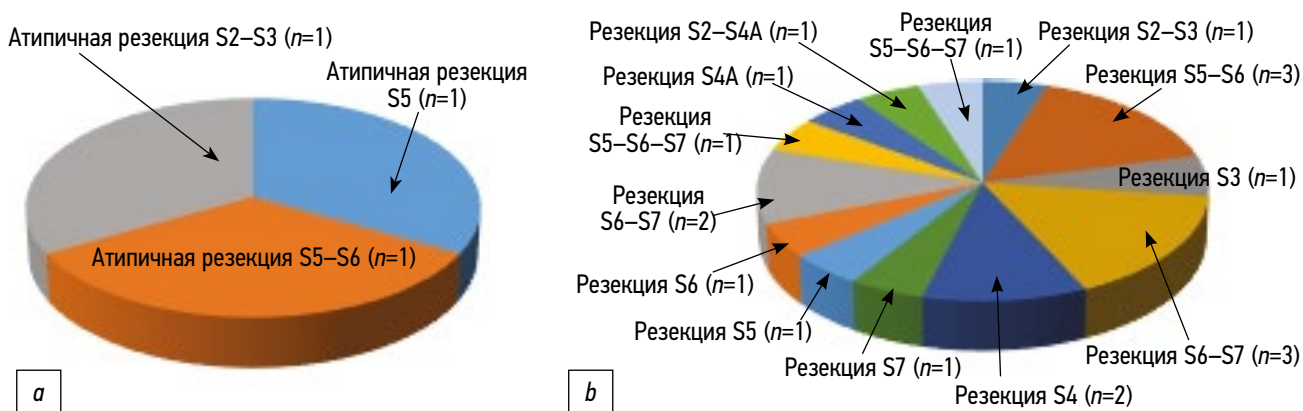


Рис. 3. Распределение пациентов по объёмам атипичных резекций (a) и анатомических резекций (b).

Fig. 3. The distribution of patients by volume of atypical resections (a) and anatomical resections (b).

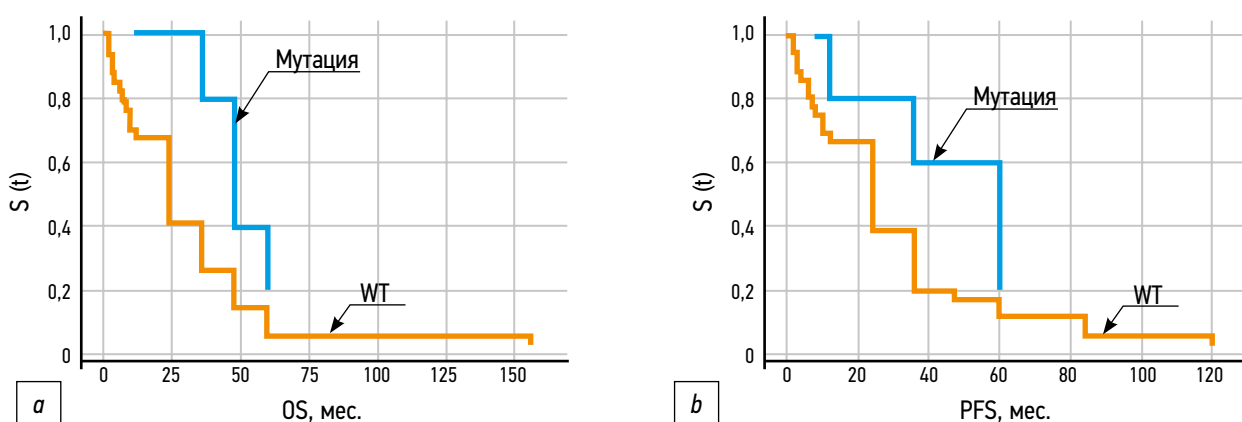


Рис. 4. Кривые Каплана–Мейера по общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия мутации в гене *FAT1*: a — общая выживаемость, b — безрецидивная выживаемость.

Fig. 4. Kaplan–Mayer curves for overall and relapse—free survival depending on the presence of a mutation in the *FAT1* gene: a — overall survival, b — relapse-free survival.

У 39 пациентов был проведён анализ мутационного профиля опухоли (см. рис. 3 a). По типам вариантов распределение мутаций в генах оказалось следующим: миссенс-мутации (missense variant) — 290 случаев, сдвиги рамки считывания (frameshift variant) — 16 случаев, мутации, приводящие к преждевременному стоп-кодону (stop gained) — 10 случаев, варианты в донорных сайтах сплайсинга (splice donor variant) — 9 случаев, варианты в акцепторных сайтах сплайсинга (splice acceptor variant) — 4 случая, инфрейм-делеции (inframe deletion) — 6 случаев.

Наиболее часто мутации встречались в следующих генах: *IRS4* — у 12 пациентов (30%), *KDM6A* — у 10 пациентов (29%), реже определялись изменения в генах *TERT*, *TP53* — у 9 пациентов, что составило 23%, *FAT1* — у 5 пациентов, что составило 12,8%. Мутация в гене *ARID1A* выявлена у 8 пациентов (20,5%). По данным нашего исследования выявлено, что наличие мутации в гене *ARID1A* не влияет на показатели общей и безрецидивной выживаемости.

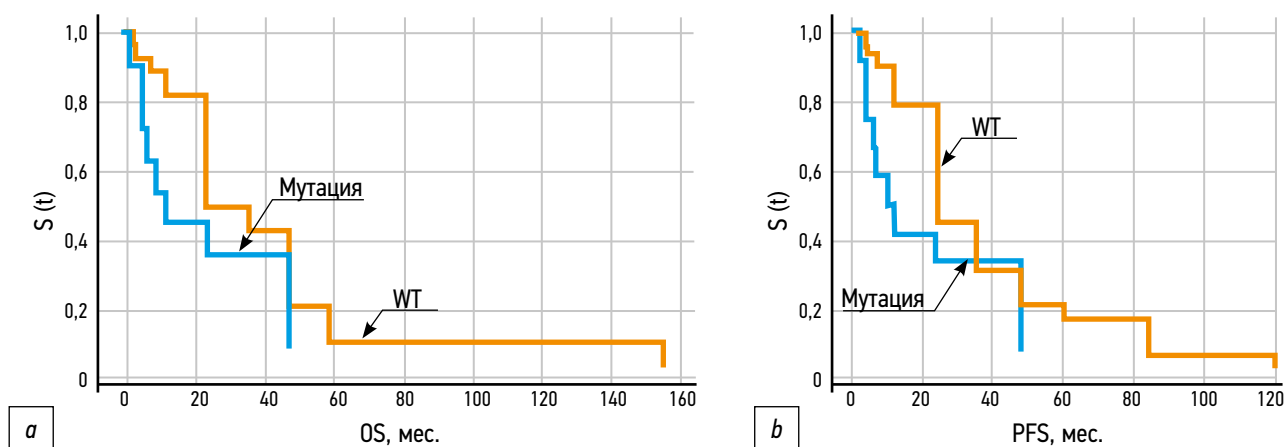
Сравнение пациентов без мутаций и с наличием мутации в гене *FAT1* (рис. 4) показало различия в медианах общей выживаемости (12 против 36 месяцев) и выживаемости без рецидива (12 против 36 месяцев). Установлена положительная корреляция с наличием мутации в гене *FAT1* и увеличением показателей общей выживаемости. Отмечено выраженное снижение медианных значений в группе без мутаций, статистическая значимость различий подтверждена в группе сравнения общей выживаемости ($p=0,046$ по критерию Манна–Уитни) (табл. 1).

Сравнение пациентов без мутаций и с наличием мутации в гене *IRS4* (рис. 5) показало различия в медианах общей выживаемости (18 против 10 месяцев) и выживаемости без рецидива (12 против 8,5 месяца). Установлена положительная корреляция с наличием мутации в гене *IRS4* и ухудшением показателей безрецидивной выживаемости. Отмечено выраженное снижение безрецидивной выживаемости медианных значений в группе с наличием мутации в гене *IRS4*,

Таблица 1. Сравнение онкологических результатов при наличии или отсутствии наиболее часто встречаемых мутаций (составлена авторами по результатам данного исследования)**Table 1.** Comparison of oncological results in the presence or absence of the most common mutations (compiled by the authors based on the results of this study)

Ген	Медиана ОВ		Медиана БВ		Индекс Хазарда для ОВ	Уровень значимости по критерию Манна–Уитни при сравнении подгрупп	
	При наличии мутации в гене	При отсутствии мутации	При наличии мутации	При отсутствии мутации		С высокой ОВ	С низкой ОВ
<i>ARID1A</i>	9	12	6	12	1,136	0,426	0,204
<i>ARID1B</i>	18	12	18	12	1,131	0,937	0,911
<i>DLC1</i>	12	12	12	12	1,098	0,966	0,968
<i>FAT1</i>	36	12	36	12	0,546	0,046	0,250
<i>IRS4</i>	10	18	8,5	12	2,019	0,050	0,048
<i>KDM6A</i>	12	12	12	12	1,410	0,354	0,442
<i>MAP2K4</i>	36	12	24	12	0,568	0,318	0,285
<i>NRG1</i>	36	12	12	12	0,870	0,405	0,400
<i>RAD17</i>	36	12	42	12	0,445	0,068	0,022
<i>RANBP2</i>	24	12	24	12	0,872	0,487	0,318
<i>RBM10</i>	12	12	10	12	1,680	0,231	0,230
<i>TERT</i>	10	12	10	12	1,662	0,283	0,484
<i>TP53</i>	24	12	12	12	0,699	0,504	0,610

Примечание. ОВ — общая выживаемость, БВ — безрецидивная выживаемость.

**Рис. 5.** Кривые Каплана–Мейера по общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия мутации в гене *IRS4* (составлен авторами по результатам данного исследования): *a* — общая выживаемость, *b* — безрецидивная выживаемость.**Fig. 5.** Kaplan–Mayer curves for overall and relapse–free survival depending on the presence of a mutation in the *IRS4* gene: *a* — overall survival, *b* — relapse-free survival.

статистическая значимость различий подтверждена в группе сравнения безрецидивной выживаемости ($p=0,048$ по критерию Манна–Уитни) (см. табл. 1).

Сравнение пациентов без мутаций и с наличием мутации в гене *RAD17* (рис. 6) показало различия в медианах общей выживаемости (12 против 36 месяцев)

и выживаемости без рецидива (12 против 42 месяцев). Отмечено выраженное снижение медианных значений в группе без мутаций, статистическая значимость различий подтверждена в группе сравнения общей выживаемости ($p=0,022$ по критерию Манна–Уитни) (см. табл. 1).

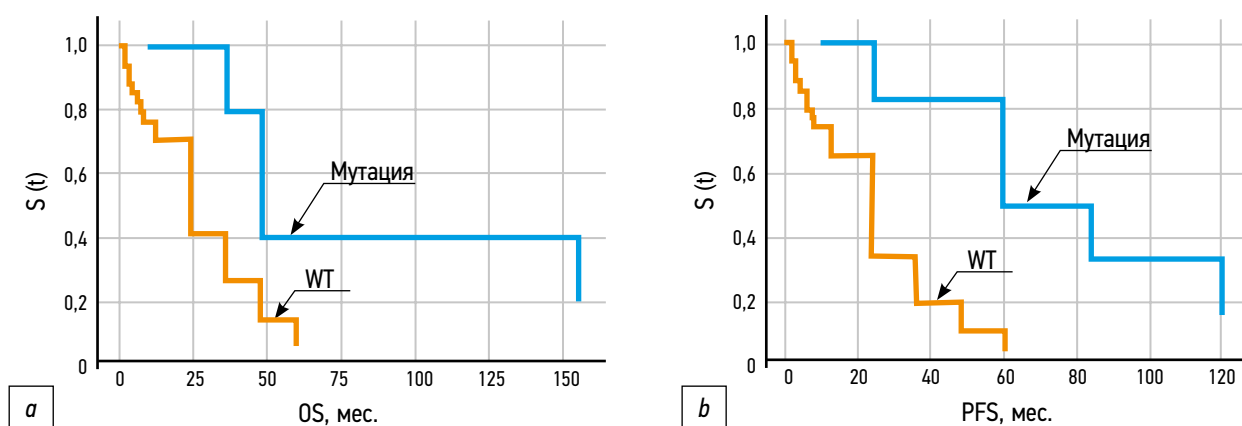


Рис. 6. Кривые Каплана–Мейера по общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия мутации в гене *RAD17* (составлен авторами по результатам данного исследования): *a* — общая выживаемость, *b* — без рецидивная выживаемость.

Fig. 6. Kaplan–Mayer curves for overall and relapse—free survival depending on the presence of a mutation in the *RAD17* gene: *a* — overall survival, *b* — relapse-free survival.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Наличие мутаций в ряде генов, выявленных методом NGS, влияет на показатели общей и безрецидивной выживаемости, а именно: наличие мутации в гене *FAT1* является благоприятным, а наличие мутаций в генах *RAD1*, *IRS4* — неблагоприятным фактором прогноза при гепатоцеллюлярной карциноме.

Обсуждение основного результата исследования

Ген субстрата-4 рецептора инсулина

Ген субстрата-4 рецептора инсулина (*IRS4*) находится на X-хромосоме [10] и относится к семейству IRS, которое участвует в передаче сигналов от рецепторов инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) к нижестоящим эффекторам в печени [11]. Недавно было проведено полное секвенирование 7416 [12] и 1220 [13] геномов раковых клеток человека, которое выявило нарушение регуляции гена *IRS4* в опухолевых клетках. Кроме того, полученные данные указывают на то, что *IRS4* способствует росту опухоли [12]. Другие исследования показали, что экспрессия *IRS4* в нормальных тканях значительно ниже [11, 14].

В неопухолевых клетках широко экспрессируются белки семейства IRS, такие как *IRS1* и *IRS2*, поскольку они необходимы для передачи сигналов инсулина [15]. *IRS1* и *IRS2* играют важную роль в регуляции углеводного обмена инсулином [15]. При активации рецептора белки IRS быстро фосфорилируются по остаткам тирозина, а затем привлекают нижестоящие молекулы, которые активируют каскады АКТ и MAPK, что приводит к последующей активации эффекторов [16]. Однако *IRS4*

способен постоянно активировать сигнальный путь АКТ, поскольку не может быть ингибирован тирозинфосфатазой SHP-2 [17].

Имеются данные, что *IRS4* стимулирует сигнальный путь ERK через воздействие на протеинкиназу C [18]. Нарушение регуляции сигнальных путей АКТ и ERK связано с канцерогенезом при некоторых видах рака у человека. Несмотря на связь между *IRS-4* и нарушением регуляции клеточного цикла, онкогенный механизм *IRS-4* остаётся неясным.

Ранее М.С. Cantarini и соавт. [19] показали повышение уровня мРНК *IRS4* в 80% проанализированных образцов ГЦК. Кроме того, группа учёных ранее изучала роль *IRS4* в пролиферации печени крыс после частичной гепатэктомии [20], а также в пролиферации клеток HepG2, стимулируемой IGF-1 [20]. Таким образом, данные, указывающие на роль *IRS4* в пролиферации раковых клеток, а также на широкую распространённость ГЦК, побудили авторов провести пилотное исследование с использованием как образцов пациентов, так и экспериментальных условий *in vitro*, чтобы выяснить возможную роль *IRS4* в канцерогенезе печени.

В исследовании L.G. Guijarro и соавт. (Испания) впервые продемонстрированы сверхэкспрессия ядерного *IRS4* при ГЦК человека и его участие в пролиферации клеток рака печени, а также в адгезии коллагеновых клеток и подвижности клеток. Полученные результаты позволяют предположить, что экспрессия ядерного *IRS4* может быть интересным биомаркером ГЦК, поскольку она коррелирует с классическими маркерами канцерогенеза (PCNA и Ki-67). Любопытно, что низкий уровень ядерного *IRS4* и Ki-67 был связан с большей вероятностью развития мультифокального фенотипа ГЦК. Некоторые молекулы, такие как циклин D1 и Ki-67, активируют клеточный цикл и могут быть обратно связаны с инвазивностью опухолей определённого типа.

Фактически онкоген циклин D1 высоко экспрессируется при многих видах рака и, несмотря на его свойства, активирующие пролиферацию, был связан с менее злокачественным фенотипом [21]. Согласно этим наблюдениям, клетки гепатоцеллюлярной карциномы вторгаются во время фазы G1 клеточного цикла [22]. Таким образом, по-видимому, эпителиально-мезенхимальный переход, наблюдаемый при различных типах рака, может быть связан с остановкой клеточного цикла на стадии G1/G0 [23]. *IRS4* может участвовать в этом процессе, способствуя пролиферации опухоли в определённых областях и снижая инвазивную способность на инвазивном фронте опухоли, что может объяснить тот факт, что у пациентов с более низким уровнем *IRS4* и Ki-67 наблюдается большее количество очагов.

В экспериментах с нокадауном *IRS4* в клетках HepG2 авторы наблюдали снижение образования стрессовых волокон и клеточной адгезии из-за подавления экспрессии интегрина $\alpha 2$, а также повышение подвижности клеток, вызванное хемотаксисом. Эти данные свидетельствуют о том, что *IRS4* оказывает ингибирующее действие на эпителиально-мезенхимальный переход. Кроме того, мы наблюдали повышение выработки металлопротеиназы 2 (ММП-2) в клетках с дефицитом *IRS4*. Недавнее исследование показало, что снижение уровня *IRS4* приводит к уменьшению количества E-кадгерина, ещё одного признака активации эпителиально-мезенхимального перехода [24]. Более того, клетки с пониженным уровнем *IRS4* реагировали на хемотаксические стимулы (коллаген I типа и эпидермальный фактор роста) эффективнее, чем контрольные клетки.

В настоящее время точный молекулярный механизм, с помощью которого *IRS4* влияет на комплекс FAK-P13K, неизвестен. Предварительные результаты демонстрируют, что *IRS4* может дестабилизировать связь между FAK и p85-P13K. Кроме того, предыдущие исследования показывают, что *IRS4* связывается с фосфатазой Slingshot-1 (SSH-1) и активирует её, а также способствует дефосфорилированию кофилина — важному процессу в миграции клеток. Кроме того, снижение уровня *IRS4*, по-видимому, активирует фосфорилирование FAK по нескольким тирозиновым остаткам (576, 577, 861 и 925), которые необходимы для приобретения инвазивного клеточного фенотипа [25].

В двух независимых полногеномных исследованиях ассоциаций (GWAS) с использованием ДНК 7416 и 1220 доноров с различными типами рака *IRS4* был выявлен как один из наиболее вероятных кандидатов, участвующих в развитии канцерогенеза [13, 26]. Очевидно, что роль *IRS4* в клеточных процессах, связанных с канцерогенезом, заслуживает пристального внимания. Сверхэкспрессия *IRS4* в клетках HepG2 приводит к активации АКТ, фосфорилированию GSK3 и повышению уровня β -катенина / циклина D1, которые необходимы для завершения перехода G1/S. Аналогичные результаты

наблюдались при сверхэкспрессии *IRS4* в RKO, клеточной линии рака толстой кишки [27]. На сегодняшний день наши результаты свидетельствуют о том, что *IRS4* ведёт себя так же, как циклин D1 и Ki-67, которые являются надёжными маркерами пролиферации опухоли. Однако для того, чтобы опухолевые клетки приобрели способность к инвазии, необходима остановка клеточного цикла, которая зависит от снижения уровня циклина D1 и Ki-67 в передней части опухоли [28–30].

Ген *FAT1*

Ген *FAT1* человека был клонирован из клеточной линии T-клеточного острого лимфобластного лейкоза в 1995 году. Он расположен на хромосоме 4q34-35 и состоит из 27 экзонов [31]. *FAT1* — это член семейства кадгериноподобных белков, крупный трансмембранный белок 1-го типа, кодирующий 4588 аминокислотных остатков. Он содержит 34 кадгериновых повтора, домен ламинина G и пять повторов, идентифицированных в эпидермальном факторе роста (EGF-подобных) во внеклеточной области, за которой следуют трансмембранная область и C-концевой цитоплазматический хвост, содержащий PDZ-связывающий мотив [32, 33].

Благодаря своей многочисленной биологической активности, связанной с ростом клеток и межклеточным взаимодействием, *FAT1* участвует в регуляции многих сигнальных путей. Мутация *FAT1* приводит к нарушению регуляции этих сигнальных путей, что потенциально способствует канцерогенезу и прогрессированию рака.

Предыдущие исследования функционального влияния мутации *FAT1* были сосредоточены на активации сигнальных путей Wnt. Активация сигнального пути Wnt / β -катенина включает три этапа: передачу сигнала Wnt на мембране, стабилизацию β -катенина в цитоплазме и активацию целевых генов Wnt / β -катенина в ядре. Белок *FAT1* может влиять на сигнализацию Wnt посредством усиления активности β -катенина. L.G. Morris и соавт. сообщили, что эндогенный *FAT1* связывается с β -катенином в клетках человека [34].

RAD17

RAD17 считается критически важным белком контрольной точки при повреждении ДНК. Предыдущие исследования показали, что *RAD17* участвует в нескольких процессах контроля контрольных точек при повреждении ДНК, в том числе таких, как загрузка контрольного комплекса 9-1-1 в место повреждения ДНК; презентация класпина, который является важным посредником, соединяющим Chk1 с ATR для фосфорилирования / активации; завершение передачи сигналов контрольных точек при повреждении ДНК для восстановления клеток после генотоксического стресса [35–37]. Чтобы изучить влияние *Rad17* на реакцию клеток рака молочной железы на повреждение ДНК, учёные создали устойчивый к деградации мутантный белок

Rad17 (стабильный мутантный белок), мутировав в нём участки разрушения, а затем измерили реакцию ряда критически важных белков, участвующих в повреждении ДНК, а также киназы клеточного цикла при нокдауне или стабилизации *RAD17*. Когда *RAD17* стабилизирован, он поддерживает тесное взаимодействие с другими белками, реагирующими на повреждение ДНК, такими как класпин, что может быть причиной неожиданного и длительного фосфорилирования Chk1 [38].

По сравнению с результатами МНИОИ им. П.А. Герцена (табл. 2), в исследовании проведённом на когорте из 231 пациента с ГЦК в медицинском центре Асан (Сеул, Республика Корея, 2014 г.), *RB1* был идентифицирован как значительно мутировавший ген. Мутации *CTNNB1* были взаимоисключающими с мутациями в *TP53* ($p=0,005$), *AXIN1* ($p=0,025$) и *RB1* ($p=0,042$). Генетические aberrации в пути p53 были наиболее частыми (37%). Генетические изменения в пяти генах пути Wnt (*CTNNB1*, *AXIN1*, *FGF19*, *RSP02* и *APC*) составляют 37% случаев ГЦК. В заключение авторы отмечают, что мутация в гене *RB1* может быть использована в качестве прогностического молекулярного биомаркера резектабельной ГЦК [39].

В рамках проекта трансгендерного секвенирования генома ГЦК под эгидой Международного консорциума по геному рака (ICGC) 7 и Атласа генома рака (TCGA) по раку печени Yasushi Totoki и соавт. (см. табл. 2) в 2014 году собрали 503 случая (413 случаев в японской когорте и 90 случаев — в американской) рака печени и сопоставили образцы нераковых тканей печени. Эта когорта включала 212 случаев с положительным анализом на вирус гепатита С, 117 — на вирус гепатита В и 150 случаев без вируса. В когорте США были

лица европейского (55%), азиатского (далее определяемого как американо-азиатское; 16%) и афроамериканского (12%) происхождения. Данное исследование, охватывающее 503 случая, является крупнейшим на сегодняшний день анализом генома рака печени, что позволило сформировать более полную картину мутационного ландшафта ГЦК, чем когда-либо прежде. Помимо выявления большого количества значительно мутировавших генов, учёные выявили рецидивирующие изменения 9 из 14 основных генов, составляющих комплекс SWI/SNF. Описано сочетание мутаций промотора *TERT* и *ATRX*, а также фокальная амплификация и интеграция вирусного генома в локус *TERT* более чем в 68% случаев ГЦК независимо от подтипа вируса. Эти результаты показывают, что *TERT* является центральным драйверным геном и перспективной молекулярной мишенью при ГЦК [40].

Ограничения исследования

При проведении исследования была отмечена высокая частота рецидивов гепатоцеллюлярного рака, но в то же время — его редкая встречаемость в российской популяции. После анализа медицинской документации за 2010–2024 гг. была создана клиническая база по ГЦР, пациенты были разделены на группы хирургического, лекарственного и комбинированного лечения. Изначально для проведения исследования по выявлению молекулярно-генетических альтераций в рецидиве ГЦР были отобраны 55 пациентов хирургического профиля. В ходе приготовления библиотеки для секвенирования выяснилось, что достаточное количество и качество ДНК было получено из блоков только 39 пациентов, которые и вошли в исследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведён биоинформатический анализ полученных данных при исследовании наличия мутаций в панели из 637 онкогенов. В когорте из 39 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой выявлены соматические изменения в 95 различных генах. Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие мутаций в ряде генов, выявленных методом NGS, влияет на показатели общей и безрецидивной выживаемости, а именно: наличие мутации в гене *FAT1* является благоприятным, а наличие мутаций в генах *RAD1*, *IRS4* — неблагоприятным фактором прогноза при гепатоцеллюлярной карциноме.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Камалова М.А. — определение концепции, работа с данными, проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование текста статьи; Шегай П.В. — определение концепции, пересмотр и редактирование текста статьи; Трифанов В.С. — определение концепции, работа с данными, пересмотр и редактирование текста статьи; Шаталов П.А. — работа

Таблица 2. Результаты высокопроизводительного параллельного секвенирования гепатоцеллюлярного рака в МНИОИ им. П.А. Герцена в сравнении с другими NGS (г. Москва), абс. (%) [39, 40]

Table 2. Results of high-throughput parallel sequencing of hepatocellular carcinoma at the Herzen Moscow Oncology Research Institute in comparison with other NGS (Moscow), abs. (%) [39, 40]

Ген	МНИОИ им. П.А. Герцена (2025 г.), n=39	Yasushi Totoki et al. (2014 г.), n=503	Sung-Min Ahn, Se Jin Jang et al. (2014 г.), n=231
<i>TERT</i>	9 (23)	254 (54)	—
<i>TP53</i>	9 (23)	145 (31)	62 (41,3)
<i>IRS4</i>	12 (30)	—	—
<i>FAT1</i>	5 (12,8)	—	—
<i>CTNNB1</i>	3 (10)	—	85 (37)
<i>RAD17</i>	6 (15)	—	85 (37)

с данными, проведение исследования; Потиевский М.Б. — работа с данными. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Независимым советом по этике при МНИОИ им. П.А. Герцена — филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, выписка № 1019 из протокола № 115, заседание совета по этике от 21.06.24 г.

Источники финансирования. Статья поддержана грантом РНФ № 25-24-20176.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: M.A. Kamalova: conceptualization, data curation, investigation, writing—original draft, writing—review & editing; P.V. Shegai: conceptualization, writing—review & editing; V.S. Trifanov: conceptualization, data curation, writing—review & editing; P.A. Shatalov: data curation, investigation; M.B. Potievsky: data curation. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Herzen Moscow Oncology Research Institute, a branch of the National Medical Research Center of Radiology (Extract No. 1019 from Minutes No. 115, Ethics Committee meeting dated June 21, 2024).

Funding sources: This study was supported by the Russian Science Foundation Grant No. 25-24-20176.

Disclosure of interests: The authors declare no relationships, activities, or interests over the past three years with third parties (commercial or non-commercial) that could be affected by the content of the article.

Statement of originality: In conducting and creating of this work, the authors did not use previously published information (text, illustrations, data).

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing is not applicable to this work.

Generative AI: Generative artificial intelligence technologies were not used in the creation of this article.

Provenance and peer-review: This paper was submitted to the journal on an unsolicited basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers, a member of the editorial board, and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):6. doi: 10.1038/s41572-020-00240-3
- Danpanichkul P, Suparan K, Tothnarungroj P, et al. Epidemiology of gastrointestinal cancers: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Gut*. 2024;74(1):26–34. doi: 10.1136/gutjnl-2024-333227
- GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):1988. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00824-9
- Danpanichkul P, Aboona MB, Sukphutan B, et al. Incidence of liver cancer in young adults according to the Global Burden of Disease database 2019. *Hepatology*. 2024;80(4):828–843. doi: 10.1097/HEP.0000000000000872
- Huang DQ, Singal AG, Kono Y, et al. Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: NASH is the fastest growing cause of liver cancer. *Cell Metab*. 2022;34(7):969–977 e2. doi: 10.1016/j.cmet.2022.05.003
- Yang JD, Altekruse SF, Nguyen MH, Gores GJ, Roberts LR. Impact of country of birth on age at the time of diagnosis of hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer*. 2017;123(1):81–89. doi: 10.1002/cncr.30246
- Huang DQ, Singal AG, Kanwal F, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance — utilization, barriers and the impact of changing aetiology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(12):797–809. doi: 10.1038/s41575-023-00818-8
- Zhu Y, Yan C, Wang X, et al. Pan-cancer analysis of ARID family members as novel biomarkers for immune checkpoint inhibitor therapy. *Cancer Biol Ther*. 2022;23(1):104–11. doi: 10.1080/15384047.2021.2011643
- Wang N, Qin Y, Du F, Wang X, Song C. Prevalence of SWI/SNF genomic alterations in cancer and association with the response to immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Gene*. 2022;834:146638. doi: 10.1016/j.gene.2022.146638
- Fantin VR, Lavan BE, Wang Q, et al. Cloning, tissue expression, and chromosomal location of the mouse insulin receptor substrate 4 gene. *Endocrinology*. 1999;140(3):1329–1337. doi: 10.1210/endo.140.3.6578
- Escribano O, Fernández-Moreno MD, Zueco JA, et al. Insulin receptor substrate-4 signaling in quiescent rat hepatocytes and in regenerating rat liver. *Hepatology*. 2003;37(6):1461–1469. doi: 10.1053/jhep.2003.50245
- Weischenfeldt J, Dubash T, Drainas AP, et al. Pan-cancer analysis of somatic copy-number alterations implicates IRS4 and IGF2 in enhancer hijacking. *Nat Genet*. 2017;49(1):65–74. doi: 10.1038/ng.3722
- Zhang Y, Chen F, Fonseca NA, et al.; PCAWG Transcriptome Working Group; PCAWG Structural Variation Working Group; et al. High-coverage whole-genome analysis of 1220 cancers reveals hundreds of genes deregulated by rearrangement-mediated cis-regulatory alterations. *Nat Commun*. 2020;11(1):736. doi: 10.1038/s41467-019-13885-w
- Weischenfeldt J, Dubash T, Drainas AP, et al. Pan-cancer analysis of somatic copy-number alterations implicates IRS4 and IGF2 in enhancer hijacking. *Nat Genet*. 2017;49(1):65–74. doi: 10.1038/ng.3722
- Sanmartín-Salinas P, Toledo-Lobo MV, Nogueras-Fraguas F, Fernández-Contreras ME, Guijarro LG. Overexpression of insulin receptor substrate-4 is correlated with clinical staging in colorectal cancer patients. *J Mol Histol*. 2018;49(1):39–49. doi: 10.1007/s10735-017-9745-0
- Li Li L, Rao X, Wen Z, et al. Implications of driver genes associated with a high tumor mutation burden identified using next generation sequencing on immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *Oncology Letters*. 2020;19(4):273948. doi: 10.3892/ol.2020.11372
- Kubota T, Kubota N, Kadowaki T. Imbalanced Insulin Actions in Obesity and Type 2 Diabetes: Key Mouse Models of Insulin Signaling Pathway. *Cell Metab*. 2017;25(4):797–810. doi: 10.1016/j.cmet.2017.03.004
- Hoxhaj G, Dissanayake K, MacKintosh C. Effect of IRS4 levels on PI 3-kinase signalling. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e73327. doi: 10.1371/journal.pone.0073327
- Cantarini MC, de la Monte SM, Pang M, et al. Aspartyl-asparagyl beta hydroxylase over-expression in human hepatoma is linked to activation of insulin-like growth factor and notch signaling mechanisms. *Hepatology*. 2006;44(2):446–457. doi: 10.1002/hep.21272
- Cuevas EP, Escribano O, Chiloeches A, et al. Role of insulin receptor substrate-4 in IGF-I-stimulated HEPG2 proliferation. *J Hepatol*. 2007;46(6):1089–1098. doi: 10.1016/j.jhep.2007.01.031
- Escribano O, Fernández-Moreno MD, Zueco JA, et al. Insulin receptor substrate-4 signaling in quiescent rat hepatocytes and in regenerating rat liver. *Hepatology*. 2003;37(6):1461–1469. doi: 10.1053/jhep.2003.50245

- 22.** Lehn S, Tobin NP, Berglund P, et al. Down-regulation of the oncogene cyclin D1 increases migratory capacity in breast cancer and is linked to unfavorable prognostic features. *Am J Pathol.* 2010;177(6):2886–2897. doi: 10.2353/ajpath.2010.100303
- 23.** Iwasaki T, Shinkai K, Mukai M, et al. Cell-cycle-dependent invasion in vitro by rat ascites hepatoma cells. *Int J Cancer.* 1995;63(2):282–287. doi: 10.1002/ijc.2910630223
- 24.** Mejlvang J, Kriajevska M, Vandewalle C, et al. Direct repression of cyclin D1 by SIP1 attenuates cell cycle progression in cells undergoing an epithelial mesenchymal transition. *Mol Biol Cell.* 2007;18(11):4615–4624. doi: 10.1091/mbc.e07-05-0406
- 25.** Hao P, Huang Y, Peng J, et al. IRS4 promotes the progression of non-small cell lung cancer and confers resistance to EGFR-TKI through the activation of PI3K/Akt and Ras-MAPK pathways. *Exp Cell Res.* 2021;403(2):112615. doi: 10.1016/j.yexcr.2021.112615
- 26.** Homma Y, Kanno SI, Sasaki K, et al. Insulin receptor substrate-4 binds to Slingshot-1 phosphatase and promotes cofilin dephosphorylation. *J Biol Chem.* 2014;289(38):26302–26313. doi: 10.1074/jbc.M114.565945
- 27.** Sanmartín-Salinas P, Lobo MDVT, Noguerales-Fraguas F, et al. Insulin receptor substrate-4 is overexpressed in colorectal cancer and promotes retinoblastoma-cyclin-dependent kinase activation. *J Gastroenterol.* 2018;53(8):932–944. doi: 10.1007/s00535-018-1432-8
- 28.** Rubio CA. Further studies on the arrest of cell proliferation in tumor cells at the invading front of colonic adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(11):1877–1881. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.04839.x
- 29.** Kohrman AQ, Matus DQ. Divide or Conquer: Cell cycle regulation of invasive behaviour. *Trends Cell Biol.* 2017;27(1):12–25. doi: 10.1016/j.tcb.2016.08.003
- 30.** Jung A, Schrauder M, Oswald U, et al. The invasion front of human colorectal adenocarcinomas shows co-localization of nuclear beta-catenin, cyclin D1, and p16INK4A and is a region of low proliferation. *Am J Pathol.* 2001;159(5):1613–1617. doi: 10.1016/s0002-9440(10)63007-6
- 31.** Dunne J, Hanby AM, Poulosom R, et al. Molecular cloning and tissue expression of FAT, the human homologue of the Drosophila fat gene that is located on chromosome 4q34-q35 and encodes a putative adhesion molecule. *Genomics.* 1995;30(2):207–23. doi: 10.1006/geno.1995.9884
- 32.** Katoh Y, Katoh M. Comparative integromics on FAT1, FAT2, FAT3 and FAT4. *Int J Mol Med.* 2006;18(3):523–8. doi: 10.3892/ijmm.18.3.523
- 33.** Sadeqzadeh E, de Bock CE, Zhang XD, et al. Dual processing of FAT1 cadherin protein by human melanoma cells generates distinct protein products. *J Biol Chem.* 2011;286(32):28181–91. doi: 10.1074/jbc.M111.234419
- 34.** Morris LG, Kaufman AM, Gong Y, et al. Recurrent somatic mutation of FAT1 in multiple human cancers leads to aberrant Wnt activation. *Nat Genet.* 2013;45(3):253–61. doi: 10.1038/ng.2538
- 35.** Zhang L, Park CH, Wu J, et al. Proteolysis of Rad17 by Cdh1/APC regulates checkpoint termination and recovery from genotoxic stress. *EMBO J.* 2010;29(10):1726–1737. doi: 10.1038/emboj.2010.55
- 36.** Bao S, Tibbetts RS, Brumbaugh KM, et al. ATR/ATM-mediated phosphorylation of human Rad17 is required for genotoxic stress responses. *Nature.* 2001;411(6840):969–974. doi: 10.1038/35082110
- 37.** Shinohara M, Sakai K, Ogawa T, Shinohara A. The mitotic DNA damage checkpoint proteins Rad17 and Rad24 are required for repair of double-strand breaks during meiosis in yeast. *Genetics.* 2003;164(3):855–865. doi: 10.1093/genetics/164.3.855
- 38.** Zhou Z, Jing C, Zhang L, et al. Regulation of Rad17 Protein Turnover Unveils an Impact of Rad17-APC Cascade in Breast Carcinogenesis and Treatment. *Journal of Biological Chemistry.* 2013;288(25):18134–45. doi: 10.1074/jbc.M113.456962
- 39.** Ahn SM, Jang SJ, Shim JH, et al. Genomic portrait of resectable hepatocellular carcinomas: implications of RB1 and FGF19 aberrations for patient stratification. *Hepatology.* 2014;60(6):1972–1982. doi: 10.1002/hep.27198
- 40.** Totoki Y, Tatsuno K, Covington KR, et al. Trans-ancestry mutational landscape of hepatocellular carcinoma genomes. *Nat Genet.* 2014;46(12):1267–1273. doi: 10.1038/ng.3126

ОБ АВТОРАХ

* Камалова Миляуша Анасовна;

адрес: Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3;
ORCID: 0000-0003-0495-8585;
eLibrary SPIN: 3108-1094;
e-mail: milyausha.kamalova.97@mail.ru

Шегай Пётр Викторович, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-8901-4596;
eLibrary SPIN: 6849-3221;
e-mail: dr.shegai@mail.ru

Трифанов Владимир Сергеевич, д-р мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0003-1879-6978;
eLibrary SPIN: 3710-8052;
e-mail: trifan1975@yandex.ru

Шаталов Пётр Алексеевич, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-5374-8547;
eLibrary SPIN: 1346-1353;
e-mail: 0510_mary@mail.ru

Потиевский Михаил Борисович, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-8514-8295;
eLibrary SPIN: 8127-1917;
e-mail: mikhailpotievsky@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* Milyausha A. Kamalova;

address: 3 2nd Botkinsky passage, Moscow, Russia, 125284;
ORCID: 0000-0003-0495-8585;
eLibrary SPIN: 3108-1094;
e-mail: milyausha.kamalova.97@mail.ru

Petr V. Shegai, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0001-8901-4596;
eLibrary SPIN: 6849-3221;
e-mail: dr.shegai@mail.ru

Vladimir S. Trifanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;

ORCID: 0000-0003-1879-6978;
eLibrary SPIN: 3710-8052;
e-mail: trifan1975@yandex.ru

Petr A. Shatalov, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0001-5374-8547;
eLibrary SPIN: 1346-1353;
e-mail: 0510_mary@mail.ru

Mikhail B. Potievsky, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-8514-8295;
eLibrary SPIN: 8127-1917;
e-mail: mikhailpotievsky@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author