

Геноміка раку сечового міхура

О.М. Сулаєва¹, Д.О. Шапочка¹, О.Е. Стаховський², О.Я. Загоруйко¹, Н.В. Стефінів¹, Т.О. Степанова¹, Д.А. Рожкова¹

¹Медична лабораторія CSD, Київ; ²Національний інститут раку, Київ; email: o.sulaieva@csd.com.ua

Цей огляд присвячений аналізу ключових молекулярно-генетичних порушень, що пов'язані з розвитком та прогресуванням раку сечового міхура (PCM). PCM є захворюванням зі складним генетичним ландшафтом і гетерогенними молекулярними, морфологічними та клінічними характеристиками. Для нього характерні генетичні альтерації щодо регуляторів клітинного циклу (онкогени та гени-супресори пухлинного росту), рецепторних тирозинкіназ та елементів низхідних каскадів сигнальних шляхів, регуляторів ремоделювання хроматину, в тому числі регуляторів модифікації гістонів і компонентів SWI/SNF комплексу ремоделювання нуклеосом, а також ферментів репарації ДНК. Вивчення генетичного ландшафту відіграло ключову роль в розробці концепції молекулярного типування та персоналізованої терапії PCM.

Ключові слова: рак сечового міхура; геноміка; генетичні альтерації; персоналізована терапія.

Пухлини сечового міхура мають гетерогенну морфологію, схильність до дивергентного диференціювання і складний генетичний ландшафт [1-3]. Більшість з них (70-80%) відносяться до папілярних неоплазій низького ступеня злоякісності [1]. Всупереч досить сприятливому прогнозу (5-річна виживаність становить 95%), 50-70% рецидивує, а 10-15% – прогресує в м'язово-інвазивний рак [2-4]. Це й стало причиною активного інтересу до розуміння молекулярно-генетичних механізмів рецидивів і прогресування уротеліальних неоплазій, а також стимулювало пошук надійних прогностичних і молекулярних біомаркерів, що дають можливість оптимізувати менеджмент, а також персоналізувати лікування хворих на рак сечового міхура (PCM) [5-9]. Завдяки масштабним дослідженням Міжнародного консорціуму з вивчення геному раку (ICGC), групи Атлас геному раку (TCGA) та серії локальних проєктів, були детально вивчені й описані генетичні альтерації при різних видах злоякісних новоутворень, в

тому числі й PCM [6, 8, 10]. Виявилось, що за складністю молекулярного ландшафту PCM займає третє місце – після раку легенів і меланоми [10]. Нині ідентифіковано понад 300 мутацій, 200 варіантів порушень кількості копій, 20 реаранжувань при PCM [11, 12]. Наразі визнано, що прогноз і вибір лікування пацієнтів з уротеліальними пухлинами повинен враховувати не тільки на патогістологічні, але й молекулярні особливості [1, 11, 13, 14].

В рамках даного огляду проведено аналіз ключових молекулярно-генетичних альтерацій, пов'язаних з розвитком і прогресуванням PCM. Вивчення молекулярної біології та геноміки уротеліальних пухлин показало дивергенцію шляхів їх розвитку [16]. Розвиток неінвазивних неоплазій, як правило, відбувається через механізм гіперплазії [1, 2, 17]. Найвразливішою при PCM є хромосома 9 (можлива втрата всієї або ділянок хромосоми) [7, 16]. Серед генів у її складі, які відповідають за розвиток PCM,

особливої уваги заслуговують TSC1 (ген-супресор пухлин, локалізований в 9q.34) і p16/ARF (розташований в ділянці 9p) [2, 9, 13]. Втрата супресорів пухлинного росту в складі хромосоми 9 сприяє посиленню проліферації клітин уротелію з розвитком плоскої і/або папілярної гіперплазії [7]. Патогенез м'язовонеінвазивного РСМ (МНІРСМ) реалізується через три варіанти генетичних альтерацій. Всі вони пов'язані з роботою рецепторних тирозинкіназ і включають порушення в генах FGFR-3, H-RAS і PI3KCA [6, 12]. Найчастішим варіантом альтерацій під час розвитку папілярних карцином низького ступеня злоякісності є активація точкових мутацій у гені рецепторної тирозинкінази в складі рецептора 3-го типу до фактора росту фібробластів (FGFR-3), який розташований в 4p16.3 [15, 16]. Мутації FGFR3 виявлені майже в 80% папілярних неінвазивних уротеліальних пухлин [15, 17]. Хоча вони асоційовані з високим ризиком рецидиву, нині не виявлено взаємозв'язку з прогресуванням пухлинного росту. Інші первинні генетичні альтерації включають активацію HRAS і PI3K, які промотують клітинний ріст з трансформацією в уротеліальну неоплазію [8, 13]. Незважаючи на наявність хромосомних альтерацій (переважно в 9-й хромосомі) і мутацій у генах рецепторних тирозинкіназ, залучених у прискорення клітинного циклу (FGFR3, PI3KCA і HRAS), ці пухлини мають сприятливий прогноз.

На відміну від цього, інвазивний РСМ розвивається через інші механізми – прогресування папілярних пухлин високого ступеня злоякісності, або через формування карциноми in situ (CIS) [20-23]. Морфологічно це проявляється розвитком дисплазії, яка може реалізуватися на тлі наявних делецій хромосоми 9, але за відсутності мутації FGFR3 [20, 21]. Морфогенез інвазивних карцином непапілярного патерну чи прогресії папілярних МНІРСМ в м'язовоінвазивний РСМ (МІРСМ) включає зміни в генах-супресорах, що відповідають за контроль клітинного циклу, в тому

числі TP53 і RB1 [22, 23]. Крім того, розвиток МІРСМ супроводжується порушенням кількості копій, втратою гетерозиготності, посиленням генетичної нестабільності [11, 14, 23].

Оскільки до ключових факторів ризику РСМ належить куріння і дія хімічних агентів з ДНК-ушкоджуючим ефектом, при ініціації повноекзомного секвенування в рамках проєкту TCGA передбачалося виявити взаємозв'язок куріння і табако-асоційованого мутагенезу [23-25]. Однак всупереч очікуванням, TCGA не виявив таких закономірностей, хоча у курців було відзначено посилення специфічного патерну метилювання ДНК. Цікаво, що при цьому більшість РСМ мали мутації в генах *NFE2L2* (*NRF2*) і *TXNIP*, що кодують білки, які пригнічують пошкоджуючий ефект вільних радикалів кисню при дії асоційованих з курінням канцерогенів [23, 24, 26]. Ці мутації часто визначаються при раку легень та пухлинах голови і шиї. Слід зазначити, що ризик їхнього утворення також асоційований з курінням. Однак прямого зв'язку між мутаціями *NFE2L2* і/або *TXNIP* та статусом курця при РСМ не виявлено. Повторний аналіз вихідної когорти TCGA дав змогу ідентифікувати у курців нову ДНК-мутаційну сигнатуру, асоційовану з інактивуючими мутаціями в гені *ERCC2*, який кодує фермент репарації ДНК в зоні ексцизії нуклеотидів [27]. Ймовірно, інактивуючі мутації *ERCC2* можуть бути драйверами сигнатур, специфічних для РСМ [28].

Не менш цікаві дані були отримані у відношенні ролі APOBEC - групи противірусних білків, які промотують деамінування цитозину і мутагенезу в окремих ланцюжках ДНК або мРНК. Серед різних варіантів генів сімейства APOBEC, найчастіше при солідних пухлинах реєструється гіперекспресія APOBEC3B [29]. Характерно, що при РСМ визначається істотно вища експресія APOBEC3B порівняно з іншими злоякісними пухлинами. Аналіз мутаційних патернів показав, що значна частка мутаційного на-

вантаження пухлини пов'язана з *APOBEC3B*-опосередкованим мутагенезом [29, 30].

Ефект підвищеної експресії *APOBEC3B* може посилюватися при дії різних хімічних канцерогенів, промотуючих *APOBEC3B*-опосередкований мутагенез за рахунок індукції формування одноланцюгових пошкоджень ДНК [27, 31]. Закономірно, що *APOBEC*-асоційовані мутаційні сигнатури характерні для МІРСМ, а також виявляються при МНІРСМ з високим ризиком прогресії в МІРСМ варіант [23, 32, 33]. Узагальнюючи представлені дані, можна сказати, що *APOBEC*-опосередкований мутагенез може відігравати центральну роль у запуску геномної гетерогенності і прогресуванні РСМ [29].

При РСМ ідентифіковано кілька десятків генів (рис. 1), найчастіше мутують *TP53* і *IRS4* (частота мутацій яких варіює від 44% для *TP53* до 2% для *IRS4*) [11, 24, 27]. Група дослідників проекту TCGA провели повноекзомне секвенування пухлин пацієнтів з РСМ, ідентифікували при цьому 39,312 соматичних мутацій (включаючи 38,012 точкових мутацій і 1,138 інсерцій/делецій), встановивши, що в середньому в межах однієї карциноми зустрічається 7,7, або 5,5 на Мб точкових мутацій [26, 30].

Аналіз генетичних альтерацій у поєднанні з клінічними даними, гістологічними характеристиками РСМ і результатами оцінки РНК експресії дав змогу встановити низку ключових для розвитку геноміки РСМ фактів. Виявилось, що близько половини (49%) всіх зразків мали мутації *TP53*, причому наявність цієї мутації була взаємовиключена з ампліфікацією (9%) або гіперекспресією (29%) *MDM2* [11, 24]. Тобто за фактом в 76% зразків МІРСМ була знижена експресія *TP53*. Більшість мутацій *RBI* були інактивуючими та ніколи не поєднувалися з делеціями *CDKN2A*. Мутації *PIK3CA* були відносно частими, тоді як *FGFR3*-мутації визначалися лише в 12% випадків МІРСМ [21]. Крім вже відомих генетичних альтерацій, TCGA-проект ідентифікував залучення низки інших генів, альтерації яких мали клінічну

значущість при РСМ. До них відносяться: *MLL* (27%), *CDKN1A* (14%), *ERCC2* (12%), *STAG2* (11%), *RXR* (9%), *ELF3* (8%), *NFE2L2* (8%), *KLF5* (8%), *TXNIP* (7%), *FOXQ1* (5%), *RHOB* (5%), *FOXA1* (5%), *PAIP1* (5%), *BTG2* (5%), *ZFP36L1* (5%), *RHOA* (4%) і *CCND3* (4%) [10, 23]. Мутації в деяких інших генах визначалися з відносно високою частотою (наприклад, 11% – *CREBBP* і *MLL3*, 9% – *ATM*, 7% – *NF1*, 6% – *FBXW7*), проте їх визнали статистично незначущими, оскільки кількість мутацій відповідала очікуваному випадковим подіям («шуму»), ймовірність розвитку яких пропорційна розмірам генів [24].

Низка мутацій мали пов'язані ознаки і виявлялися в парах: *TP53* і *RBI*, *STAG2* і *FGFR3*, *MLL2* і *NFE2L2*, *KDM6A* і *FGFR3*, *ERBB3* і *ERBB4*. Водночас мутації в деяких генах були взаємно виключаючі, наприклад, *TP53* і будь-який варіант сімейства *RAS* генів, або *RBI* і *FGFR3* [18, 20, 23]. Інтегрований аналіз мутацій і даних про варіації кількості копій виявив кілька кластерів у яких найчастіше визначаються генетичні альтерації при РСМ (табл. 1). До них відносяться:

регулятори клітинного циклу (онкогени і гени-супресори пухлинного росту) [2, 9, 13, 35]

рецепторні тирозинкінази і елементи каскадів низхідних сигнальних шляхів [7, 10, 18, 19]

регулятори ремоделювання хроматину, включаючи гістонмодифікуючі гени (89%) і компоненти SWI/SNF комплексу ремоделювання нуклеосом (64%) [21, 33, 34].

регулятори транскрипції, а також ферменти репарації ДНК [16, 17, 27, 28]

Деякі генетичні порушення є універсальними й визначаються як при МНІРСМ, так і при МІРСМ. Однак при цьому значна частина альтерацій має специфічні асоціації з інвазивністю РСМ. Крім мутацій, для РСМ характерні також часті варіації кількості копій генів, залучених в контроль клітинного циклу, апоптозу, сигнальних шляхів і ремоделювання хроматину (табл. 2).

Таблиця 1. Найпоширеніші варіанти мутацій у клітинах м'язовонеінвазивного (МНІРСМ) і м'язовоінвазивного (МІРСМ) раку сечового міхура

ГЕН	ПРОДУКТ ГЕНА	МНІРСМ	МІРСМ
РЕГУЛЯТОРИ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ			
<i>CDKN1A</i>	Інгібітор 1А циклінзалежної кінази - пригнічує комплекс циклін-CDK2 або CDK4, обмежуючи прогресію клітинного циклу в G1-фазі. Експресія гена контролюється пухлинним супресором –білком p53. Саме CDKN1A реалізує p53-залежну зупинку клітинного циклу в G1-фазі при дії різних стресових стимулів.		
<i>CDKN2A</i>	Інгібітор 2А циклінзалежної кінази - p16, пригнічує активність CDK4. Є стабілізатором білка супресора пухлинного росту p53, взаємодіє з MDM2, білком, відповідальним за деградацію p53. Насамкінець, зупиняє прогресію клітинного циклу в фазі G1.		
<i>RB1</i>	Кодує білок ретинобластоми, онкосупресор, негативний регулятор клітинного циклу. Білок RB1 стабілізує конститутивний гетерохроматин, стимулює перехід в фазу G0. Активація відбувається при фосфорилуванні комплексом CDK3/циклін С. Активний RB1 взаємодіє з E2F1, репресуючи його транскрипцію, викликаючи зупинку клітинного циклу і вихід в фазу G0. Рекрутує и активує гістонові метилтрансферази SUV39H1, KMT5B и KMT5C, а також контролює триметилування гістону H4 'Lys-20', модулюючи епігенетичний контроль експресії генів.		
<i>TP53</i>	Білок p53 відповідає на різні варіанти клітинного стресу, регулює експресію таргетних генів, викликаючи зупинку клітинного циклу, апоптоз, старіння, репарацію ДНК або зміну метаболізму. p53 стимулює транскрипцію інгібіторів CDK, зупиняючи клітинний цикл. Апоптоз запускається через стимуляцію експресії BAX і FAS або за рахунок репресії Bcl-2. Крім того, p53 індукує транскрипцію довгих некодуючих РНК - lincRNA-p21 і lincRNA-Mkl1, залучених у контроль апоптозу і клітинного циклу.		
<i>TERT</i>	Теломеразоасоційований білок 2. Теломераза – РНК-полімераза, що підтримує довжину теломер за рахунок додавання повторів TTAGGG. Фермент складається з білка зі зворотною транскриптазною активністю і РНК-компонента, який є «шаблоном» для додавання теломерних повторів.		
Регулятори міграції			
<i>RHOV</i>	Rho-пов'язаний GTP-зв'язуючий білок RhoV – медіатор апоптозу в пухлинних клітинах, регулює адгезію трансформованих клітин		
<i>RHOA</i>	Трансформуючий білок, мала ГТФаза, регулює міграцію клітин.		
РЕГУЛЯТОРИ ТРАНСКРИПЦІЇ			
<i>ELF3</i>	Епітелійспецифічний активатор транскрипції		
<i>ZFP36L1</i>	Відноситься до генів ранньої відповіді. Регулює активацію транскрипції при дії факторів росту		

<i>KLF5</i>	Транскрипційний активатор, асоційований з підвищенням проліферації і активності РНК-полімерази 2		
<i>NFE2L2</i>	Білок, що кодує транскрипційний фактор, який регулює гени елементів антиоксидантної відповіді (ARE) і їх промотори		
<i>RXRα</i>	Ретиноїдні X-рецептори – ядерні рецептори до стероїдних і тиреоїдних гормонів, регулятори транскрипції		
Ферменти репарації ДНК			
<i>ERCC2</i>	Продукт гена – білок XPD, компонент транскрипційного комплексу TFIIH, який регулює транскрипцію генів і репарацію пошкодженої ДНК.		
РЕГУЛЯТОРИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ХРОМАТИНУ			
<i>KDM6A</i>	Лізін деметилаза 6A, каталізує деметилування гістону H3 (ген локалізований на X-хромосомі)		
<i>ARID1A</i>	Компонент великого АТФ-залежного хроматинремоделюючого комплексу SNF/SWI, необхідного для транскрипційної активації генів, які в нормі репресовані.		
<i>BRWD1</i>	Білок, що містить бромодомен і WD-повтори, регулює ремоделювання хроматину, залучений у контроль проліферації і апоптозу.		
<i>EP300</i>	Гістонацетилтрансфераза Р300, регулює транскрипцію через ремоделювання хроматину. Відіграє важливу роль у контролі проліферації і диференціювання клітин. Опосередковує цАМФ-регуляцію за рахунок зв'язування з фосфорильованим білком CREB. Є коактиватором NIF1 α (фактора, індукованого гіпоксією 1-альфа) і сприяє стимуляції генів, індукованих гіпоксією, включаючи VEGF.		
<i>MBD1</i>	Білок, що містить, метил-СpG-зв'язуючий домен, який специфічно зв'язується з метильованою ДНК, і може репресувати транскрипцію метильованих генів		
<i>MLL2</i>	Гістонметилтрансфераза – метилує гістон H3 у позиції Lys-4 (H3K4me), є частиною комплексу ASCOM, який є транскрипційним регулятором β -глобуліну і генів естрогенових рецепторів. H3K4me є специфічною міткою для епігенетичної транскрипційної активації.		
<i>STAG2</i>	Стромальний антиген, субодиниця когезивного комплексу, регулює поділ сестринських хроматид під час поділу клітини. Таргетна інактивація гена призводить до дефектів зчеплення хроматид і анеуплоїдії.		
РЕЦЕПТОРНІ ТИРОЗИНКІНАЗИ І СИГНАЛЬНІ ШЛЯХИ			
<i>ERBB2</i>	Член сімейства тирозинкіназних рецепторів до епідермального фактора росту (EGF). Цей білок не має домена, що зв'язує ліганд (фактор росту), але він тісно пов'язаний з іншими рецепторами, що зв'язують EGF, формуючи гетеродимер, який стабілізує зв'язування ліганда, підвищуючи кіназну активність і посилюючи сигнальний каскад із залученням мітогенактивованих протеїнкіназ і фосфоінозитол-3-кінази.		

<i>ERBB3</i>	Цей мембранний білок містить лігандзв'язуючий домен, але не має активного кіназного домену. Для передачі сигналу необхідна гетеродимеризація з іншими членами родини рецепторів до EGF, що мають кіназною активністю. Гетеродимеризація призводить до активації сигнальних шляхів, що стимулюють проліферацію або диференціювання.		
<i>ERBB4</i>	Рецепторна тирозинкіназа, зв'яже ліганди (неурегуліни і EGF) і забезпечує передачу сигналу всередину клітини. Мутації гена асоційовані з різними варіантами карцином.		
<i>FGFR3</i>	Член сімейства рецепторів до фактора росту фібробластів (FGFR), включає три домени: зв'язуючий фактор росту, трансмембранний, цитоплазматичний тирозинкіназний. Цей рецептор може зв'язувати як кислий, так і основний FGF.		
<i>IRS4</i>	Субстрат 4 інсулінового рецептора - цитоплазматичний білок, працює як посередник між різними рецепторами до факторів росту (включаючи IGF1R і FGFR1) і системою сигналізації мітогенактивуючих сигнальних шляхів, стимулюючи сигнальний шлях AKT1 і фосфорилування BAD, забезпечуючи антиапоптогенний ефект.		
<i>TGFBR1</i>	Рецептор 1-го типу до трансформуючого фактора росту β , є серин/треоніновою кіназою, реалізує ефекти TGF β , бере участь в епітелій-мезенхімній трансформації через SMAD-незалежний сигнальний шлях.		
<i>TYRO3</i>	Рецепторна тирозинкіназа, що активується продуктами TULP1 і GAS6, залучена в контроль виживання, проліферації і імунорегуляції. Активація TYRO3 стимулює PI3-кіназу, AKT і транслокацію NF-kB в ядро, з посиленням транскрипції генів, регульованих NF-kB.		
<i>HRAS</i>	ГТФаза, сигнальний трансдуктор, що опосередковує зв'язок між рецепторами до факторів росту і регуляторами транскрипції.		
<i>KRAS</i>	ГТФаза, трансдуктор, стимулюючий онкогенні події за рахунок зниження транскрипції генів-супресорів пухлинного росту		
<i>PIK3CA</i>	Каталітична α -субодиниця фосфоінозитол-3-кінази – елемента сигнального каскаду, взаємопов'язаного з AKT- і mTOR-сигнальними шляхами, і активуючого ріст, виживання, проліферацію та міграцію клітин.		
<i>TSC1</i>	Продукт гена-супресора пухлинного росту - білок гамартін, стабілізує ГТФ-аза активуючий білок туберін. Комплекс гамартін-туберін пригнічує mTORC1-сигнальний каскад, який є ключовим регулятором анаболічного зростання клітин.		
<i>TXNIP</i>	Тиоредоксинзв'язуючий білок, член сімейства арестину, відноситься до супресорів пухлинного росту. Пригнічує антиоксидантну функцію тиоредоксину, викликаючи накопичення активних радикалів кисню і оксидативний стрес. Регулює метаболізм клітини і стрес ендоплазматичного ретикула.		

Дані про гени представлені на основі інформації GeneCards®:

The Human Gene Database <https://www.genecards.org/>

Третій та четвертий стовпчики таблиці демонструють частоту мутацій при МНІРСМ та МІРСМ

□ - не характерні; ■ - визначаються рідко; ■ - визначаються часто.

Таблиця 2. Зміна кількості копій різних генів при РСМ

Ампліфікації		Делеції	
<i>BCL2L1</i>	Регулятор апоптозу	<i>ARID1A</i>	Регулятор ремоделювання хроматину
<i>BEND3</i>	Регулятор ремоделювання хроматину	<i>CDKN2A</i>	Регулятор клітинного циклу
<i>BIRC3</i>	Регулятор апоптозу	<i>CREBBP</i>	Регулятор ремоделювання хроматину
<i>CCND1</i>	Регулятор клітинного циклу	<i>CCSER1</i>	Регулятор клітинного циклу
<i>CCNE1</i>	Регулятор клітинного циклу	<i>FHIT</i>	Регулятор апоптозу
<i>E2F3</i>	Фактор елонгації	<i>FOXQ1</i>	Регулятор транскрипції
<i>EGFR</i>	Рецепторні тирозинкінази	<i>IKZF2</i>	Регулятор транскрипції
<i>ERBB2</i>	Рецепторні тирозинкінази	<i>LRP1B</i>	Регулятор міграції
<i>FGFR3</i>	Рецепторні тирозинкінази	<i>NCOR1</i>	Регулятор ремоделювання хроматину
<i>GDI2</i>	Регулятор міграції	<i>PDE4D</i>	Елемент сигналізації – контроль рівня цАМФ
<i>MDM2</i>	Регулятор клітинного циклу	<i>PTEN</i>	Елемент сигналізації – регуляція mTOR
<i>MYC</i>	Регулятор транскрипції	<i>RBI</i>	Контроль клітинного циклу
<i>MYCL</i>	Регулятор транскрипції	<i>WWOX</i>	Контроль клітинного циклу
<i>PPARG</i>	Регулятор транскрипції		
<i>PRKCI</i>	Сигнальні шляхи		
<i>PVRL4</i>	Зв'язок з матриксом		
<i>SOX4</i>	Регулятор транскрипції		
<i>YWHAZ</i>	Сигнальна трансдукція		
<i>ZNF703</i>	Транскрипція		

Згідно з результатами повноекзомного секвенування, при РСМ досить часто визначаються мутації ферментів, залучених у модифікацію хроматину [33]. Серед них інактивуючі мутації в гені деметилази гістона H3 лізин 27 (*H3K27*) – *KDM6A* (також відомому як *UTX*) [34, 35]. Частіше вони визначаються при МНІРСМ (32-43%), тоді як інактивуючі – в сімействі метилтрансферази гістона H3 в позиції лізину 4 (*H3K4*) *MLL2* поширеніші при МІРСМ (19%) [26]. Причому мутації *KDM6A* і *MLL2* взаємовиключені [11]. Передбачається, що мутації в цих генах зни-

жують експресію РНК- полімерази, можливо це пов'язано з втратою диференційованого фенотипу, хоча ці дані зараз підтверджені тільки в експерименті [35].

Основні відмінності між МІРСМ і МНІРСМ стосуються інактивації *TP53* і рівня геномної нестабільності [22, 25]. При МІРСМ мутації *TP53* спостерігаються більш ніж в 50% випадків, але набагато рідше виявляється при МНІРСМ (20% пухлин). Це в основному стосується МНІРСМ високого ступеня злоякісності (Т1G3) [22], що підкреслює роль *TP53* в розвитку МІРСМ. Інактивація *RBI* та-

кож частіше спостерігається при МІРСМ, що свідчить про тенденцію до асоціації мутацій *RBI* і *TP53* [8, 23]. Однак така закономірність не виявлена щодо інгібітора циклінзалежних кіназ (*CDKN2A*), що регулюють активність *RBI*, котрі виявляються як при МНІРСМ, так і в МІРСМ (50%) [29].

Активуючі мутації в промоторі теломерази (*TERT1*) характерні і для МНІРСМ, і для МІРСМ [35]. Вони реєструються в значній кількості пухлин, що робить даний вид мутацій зручним біомаркером для раннього виявлення рецидиву і може бути потенційною мішенню для обмеження пухлинної прогресії [36].

Таким чином, РСМ є захворюванням зі складним генетичним ландшафтом і гетерогенними молекулярними, морфологічними та клінічними характеристиками. Для нього характерні генетичні альтерації щодо регуляторів клітинного циклу (онкогени та гени-супресори пухлинного росту), рецепторних тирозинкіназ та елементів низхідних каскадів сигнальних шляхів, регуляторів ремоделювання хроматину, в тому числі регуляторів модифікації гістонів і компонентів SWI/SNF комплексу ремоделювання нуклеосом, а також ферментів репарації ДНК. Вивчення генетичного ландшафту відіграло ключову роль у розробці концепції молекулярного типування та персоналізованої терапії РСМ.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

**О.Н. Сулаєва, Д.А. Шапочка,
А.Э. Стаховский, О.Я. Загоруйко,
Н.В. Стефинив, Т.А. Степанова, Д.А. Рожкова**

ГЕНОМИКА РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Данный обзор посвящен анализу ключевых молекулярно-генетических нарушений, сопряженных с развитием и прогрессированием рака мочевого пузыря (РМП).

РМП является заболеванием со сложным генетическим ландшафтом и гетерогенными молекулярными, морфологическими и клиническими характеристиками. Для него характерны генетические альтерации, затрагивающие регуляторы клеточного цикла (онкогены и гены-супресоры опухолевого роста), рецепторные тирозинкиназы и элементы каскадов нисходящих сигнальных путей, регуляторы ремоделирования хроматина, включая гистонмодифицирующие гены и компоненты SWI/SNF комплекса ремоделирования нуклеосом, регуляторы транскрипции, а также ферменты репарации ДНК. Изучение геномики РМП играет решающую роль в разработке концепции молекулярного типирования и персонализированной терапии РМП.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; геномика; генетические альтерации; персонализированная терапия.

**О.Н. Sulaieva¹, D.O. Shapochka¹,
O.E. Stakhovskiy², O.Ya. Zahoruiko¹,
N.V. Stefiniv¹, T.A. Stepanova¹, D.A. Rozhkova¹**

GENOMICS OF BLADDER CANCER

The review is dedicated to the analysis of key molecular genetic alterations associated with the development and progression of bladder cancer (BC). BC is a disease with a complex genetic landscape and heterogeneous molecular, histological and clinical characteristics. BC is characterized by genetic alterations affecting cell cycle regulators (oncogenes and tumor suppressor genes), receptor tyrosine kinases and downstream signaling pathways, chromatin remodeling regulators, including histone-modifying genes and SWI/SNF components of the nucleosome remodeling complex, transcription regulators as well as DNA repair enzymes. Investigation of genetic landscape has played a key role in the development of the concept of BC molecular subtyping and personalized therapy.

Key words: bladder cancer; genomics; genetic alterations; personalized therapy.

¹ Medical Laboratory CSD, Kyiv; ² National Institute of Cancer, Kyiv; e-mail: o.sulaieva@csd.com.ua

REFERENCES

1. Sulaieva ON, Selesnov OO, Ponomarchuk RM, Stakhovskiy OE, Shapochka DO. Bladder cancer: risk factors and prognostic markers. *Klin khir.* 2019; 86(11): 59-64.
2. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA. Bladder cancer. *Lancet.* 2016; 388: 2796-810.
3. Blaveri E, Simko JP, Korkola JE, Brewer JL, Baehner F, Mehta K. Bladder cancer outcome and subtype classification by gene expression. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 4044-55.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36

- cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394-424.
5. Boormans JL, Zwarthoff EC, Black PC, Goebell PJ, Kamat AM, Nawroth R. New horizons in bladder cancer research. *Urol Oncol.* 2019; 18: 1078-1439.
 6. Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer.* 2015; 15: 25-41.
 7. Sulaieva ON, Stakhovskiy OE, Shapochka DO. Bladder Cancer: Risk Factors and Prognostic Markers. *Practical oncology.* 2019, 2(4); 5-13.
 8. Kim J, Akbani R, Creighton CJ, Lerner SP, Weinstein JN, Getz G, Kwiatkowski DJ. Invasive bladder cancer: genomic insights and therapeutic promise. *Clin Cancer Res.* 2015; 21: 4514-24.
 9. Kobayashi T. Understanding the biology of urothelial cancer metastasis. *Asian J Urol.* 2016; 3(4): 211-22.
 10. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature.* 2014; 507: 315-22.
 11. Chan KS, Espinosa I, Chao M, Wong D, Ailles L, Diehn M. Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor-initiating cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106(33):14016-14021. doi: 10.1073/pnas.0906549106
 12. Nordentoft I, Lamy P, Birkenkamp-Demtroder K, Shumansky K, Vang S, Hornshøj H. Mutational context and diverse clonal development in early and late bladder cancer. *Cell Rep.* 2014; 7: 1649-63.
 13. Miyake M, Owari T, Hori S, Nakai Y, Fujimoto K. Emerging biomarkers for the diagnosis and monitoring of urothelial carcinoma. *Res Rep Urol.* 2018; 10: 251-261.
 14. Shin K, Lim A, Odegaard JI, Honeycutt JD, Kawano S, Hsieh MH, Beachy PA. Cellular origin of bladder neoplasia and tissue dynamics of its progression to invasive carcinoma. *Nat Cell Biol.* 2014; 16: 469-78.
 15. Sjudahl G, Lovgren K, Lauss M, Patschan O, Gudjonsson S, Chebil G. Toward a molecular pathologic classification of urothelial carcinoma. *Am J Pathol.* 2013;183:681-91.
 16. Edward M. Messing Molecular Landscape of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer.* 2018; 4(1): 131-2.
 17. di Martino E, L'Hote CG, Kennedy W, Tomlinson DC, Knowles MA. Mutant fibroblast growth factor receptor 3 induces intracellular signaling and cellular transformation in a cell type- and mutation-specific manner. *Oncogene.* 2009; 28: 4306-16.
 18. Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I, Algaba F, Høyer S, Ulhøi BP. Comprehensive transcriptional analysis of early-stage urothelial carcinoma. *Cancer Cell.* 2016; 30: 27-42.
 19. van Rhijn BW, Lurkin I, Radvanyi F, Kirkels WJ, van der Kwast TH, Zwarthoff EC. The fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutation is a strong indicator of superficial bladder cancer with low recurrence rate. *Cancer Res.* 2001; 61: 1265-8.
 20. McConkey DJ, Choi W, Dinney CP. New insights into subtypes of invasive bladder cancer: considerations of the clinician. *Eur Urol.* 2014; 66: 609-10.
 21. Lindgren D, Frigyesi A, Gudjonsson S, Sjudahl G, Hallden C, Chebil G. Combined gene expression and genomic profiling define two intrinsic molecular subtypes of urothelial carcinoma and gene signatures for molecular grading and outcome. *Cancer Res.* 2010; 70: 3463-72.
 22. Lopez-Knowles E, Hernandez S, Kogevinas M, Lloreta J, Amorós A, Tardón A, Carrato A, Kishore S, Serra C. The p53 pathway and outcome among patients with T1G3 bladder tumors. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 6029-36.
 23. Weinstein J, Akbani R, Broom B. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature.* 2014; 507: 315-22.
 24. Matulay JT, Kamat AM. Advances in risk stratification of bladder cancer to guide personalized medicine. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1137.
 25. Choi W, Ochoa A, McConkey DJ, Aine M, Höglund M, Kim WY, Real FX, Kiltie AE. Genetic Alterations in the Molecular Subtypes of Bladder Cancer: Illustration in the Cancer Genome Atlas Dataset. *Eur Urol.* 2017; 72(3): 354-65.
 26. Plimack ER, Dunbrack RL, Brennan TA, Andrade MD, Zhou Y, Serebriiskii IG, Slifker M. Defects in DNA repair genes predict response to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2015; 68: 959-67.
 27. Van Allen EM, Mouw KW, Kim P, Iyer G, Wagle N, Al-Ahmadie H, Zhu C, Ostrovnya I, Kryukov GV. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Cancer Discov.* 2014; 4: 1140-53.
 28. Swanton C, McGranahan N, Starrett GJ, Harris RS. APOBEC enzymes: mutagenic fuel for cancer evolution and heterogeneity. *Cancer Discov.* 2015; 5: 704-12.
 29. Aine M, Eriksson P, Liedberg F, Sjudahl G, Höglund M. Biological determinants of bladder cancer gene expression subtypes. *Sci Rep.* 2015; 5: 10957.
 30. Ansari AA, Park I, Kim I, Park S, Ahn SM, Lee JL. Genomics of drug sensitivity in bladder cancer: an integrated resource for pharmacogenomic analysis in bladder cancer. *BMC Med Genomics.* 2018; 11: 88.
 31. Dyrskjot L, Zieger K, Kruhoffer M, Thykjaer T, Jensen JL, Primdahl H. A molecular signature in superficial bladder carcinoma predicts clinical outcome. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 4029-36.
 32. Dueñas M, Pérez-Figueroa A, Oliveira C, Suárez-Cabrera C, Sousa A, Oliveira P. Gene Expression Analyses in Non Muscle Invasive Bladder Cancer Reveals a Role for Alternative Splicing and Tp53 Status. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 10362.
 33. Gui Y, Guo G, Huang Y, Hu X, Tang A, Gao S. Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Nat Genet.* 2011; 43:

- 875-8.
34. Hurst CD, Alder O, Platt FM, Droop A, Stead LF, Burns JE. Genomic subtypes of non-invasive bladder cancer with distinct metabolic profile and female gender bias in KDM6A mutation frequency. *Cancer Cell*. 2017; 32: 701-15.
35. Allory Y, Beukers W, Sagrera A, Flández M, Marqués M, Márquez M. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in bladder cancer: high frequency across stages, detection in urine, and lack of association with outcome. *Eur Urol*. 2014;65:360-6
36. Borah S, Xi L, Zaug AJ, Powell NM, Dancik GM, Cohen SB. Cancer. TERT promoter mutations and telomerase reactivation in urothelial cancer. *Science*. 2015; 347: 1006-10.

*Матеріал надійшов
до редакції 19.08.2019*