

Для цитирования: Сперидонова А.Д., Зарипова А.Р., Гилязова И.Р., Бермишева М.А. Современные представления о молекулярных механизмах развития и генетической предрасположенности к раку поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 149–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-149-161

For citation: Speridonova A.D., Zaripova A.R., Gilyazova I.R., Bermisheva M.A. Contemporary insights into the molecular mechanisms of development and genetic susceptibility to pancreatic cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 149–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-149-161

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАКУ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Д. Сперидонова¹, А.Р. Зарипова¹, И.Р. Гилязова^{1,2}, М.А. Бермишева^{1,2}

¹Институт биохимии и генетики Уфимского исследовательского центра Российской академии наук
Россия, 450054, г. Уфа, проспект Октября, 71

²Башкирский государственный медицинский университет
Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

Аннотация

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – заболевание, характеризующееся злокачественными новообразованиями с агрессивным течением и высоким уровнем летальности. Протоковая аденокарцинома составляет около 90 % новообразований поджелудочной железы (ПЖ) и в большинстве случаев детектируется на поздней стадии. В настоящее время эффективного скрининга не существует. **Цель исследования** – обобщение имеющихся данных в научной и медицинской литературе о генах предрасположенности и молекулярных механизмах РПЖ. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в системах PubMed (NCBI), Elibrary, GoogleScholar, включались публикации с января 2000 г. по декабрь 2024 г. Из 959 проанализированных работ 60 использованы для написания обзора, 27 из которых опубликованы за последние пять лет. **Результаты.** До 10 % пациентов с аденокарциномой ПЖ являются носителями герминальных патогенных вариантов, обуславливающих повышенный риск развития РПЖ. Эти варианты встречаются, главным образом, в генах репарации повреждений ДНК. Сложные многоступенчатые генетические изменения происходят в опухолевых клетках, их накопление приводит к инициации ряда онкогенов, которые способствуют развитию РПЖ. Исследования в области молекулярной генетики позволяют выделить группы пациентов с определенными генетическими нарушениями, которым необходимо назначение таргетных препаратов. **Заключение.** Представлен обзор современных представлений о генетической предрасположенности к РПЖ. Описана функциональная/клиническая значимость белков, вовлеченных в патогенез заболевания. Рассмотрены генетические нарушения, характерные для РПЖ.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, факторы риска, аденокарцинома поджелудочной железы, сигнальный путь, молекулярная классификация, патогенный вариант, ген.

CONTEMPORARY INSIGHTS INTO THE MOLECULAR MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND GENETIC SUSCEPTIBILITY TO PANCREATIC CANCER

A.D. Speridonova¹, A.R. Zaripova¹, I.R. Gilyazova^{1,2}, M.A. Bermisheva^{1,2}

¹Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences

71, Prospect Oktyabrya St., Ufa, 450054, Russia

²Bashkir State Medical University

3, Lenina St., Ufa, 450008, Russia

Abstract

Background. Pancreatic cancer (PC) is an aggressive malignancy with a high mortality rate. Pancreatic ductal adenocarcinoma constitutes approximately 90 % of pancreatic cancers, and is frequently diagnosed at an advanced stage. The disease is distinguished by the presence of tumor micrometastasis prior to the onset of clinical symptoms, as well as rapid progression. There are currently no effective screening methods for the disease. **Aim of the study:** analysis of available literature data about susceptibility genes and molecular mechanisms of PC. **Material and methods.** The search for relevant sources was performed in the PubMed (NCBI), Elibrary, GoogleScholar, publications from January 2000 to December 2024 were included. Of the 959 papers analyzed, 60 were used to write the review, 27 of which were published in the last five years. **Results.** Approximately 10 % of pancreatic adenocarcinoma patients are carriers of germinal pathogenic variants that cause an increased risk of PC. These variants predominantly occur in DNA damage repair genes. Tumor cells undergo complex multistep genetic alterations, and the accumulation of these changes facilitates the activation of various oncogenes that contribute to the progression of PC. Research in the field of molecular genetics makes it possible to identify groups of patients with certain genetic alterations who need to be prescribed targeted drugs. **Conclusion.** This article provides an overview of current understanding of the genetic predisposition to PC. The functional/clinical significance of proteins involved in the pathogenesis of the disease was described. Genetic alterations of PC were discussed.

Key words: pancreatic cancer, risk factors, pancreatic adenocarcinoma, epidemiology, molecular classification, pathogenic variant, gene.

Введение

По данным ВОЗ на 2019 г., рак является основной по значимости причиной смерти населения развитых стран. Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает седьмое место среди всех видов карцином по количеству смертей среди населения обоих полов разных возрастов. За последние 25 лет уровень смертности от РПЖ увеличился более чем в 2 раза [1].

Проблема, связанная с диагностикой и лечением РПЖ, является актуальной, поскольку данный диагноз часто ставится на поздних стадиях опухолевого процесса. Это связано как с неявными симптомами, из-за чего заболевание протекает в скрытой форме, особенно на начальных стадиях, так и с тем, что такие методы визуализации и обработки изображений, как СКТ, МРТ, УЗИ и другие, недостаточно точны и имеют ограничения, в том числе из-за субъективного мнения специалиста. Дополнительной проблемой является то, что лишь 10 % обнаруженных опухолей поджелудочной железы (ПЖ) оказываются операбельными [2]. Тем не менее за счет совершенствования неинвазивных методов диагностики количество зарегистрированных случаев РПЖ растет из года в год [1].

Факторы риска РПЖ можно разделить на две группы: модифицируемые – курение, ожирение, хронический панкреатит, употребление алкоголя и диета и немодифицируемые – возраст, пол, этническая принадлежность, диабет и отягощенный семейный анамнез. Несмотря на то, что молекулярные подтипы РПЖ почти не рассматриваются как фактор, обуславливающий выбор методов лечения, с накоплением омиксных молекулярных и генетических данных становится возможным определить потенциальные терапевтические мишени для рутинной терапии данного заболевания. Считается, что около 10 % случаев РПЖ являются наследственными [3].

Статистические показатели свидетельствуют о высокой заболеваемости и смертности от РПЖ. Так, в 2020 г. в мире диагностировано 495 773 случая заболевания РПЖ и зафиксировано 466 003 летальных исхода (93,9 % от общего числа диагностируемых случаев). Для данного заболевания характерны низкие показатели 5-летней выживаемости (34,3 % диагностируемых случаев РПЖ I стадии) [2, 4]. Согласно International Agency for Research on Cancer, наибольшее число диагностируемых случаев приходится на Восточную и Западную Европу. На территории Российской Федерации за 2022 г. зарегистрировано 15 299 случаев РПЖ, на учете состояло 20 583 больных. Летальность на 1-м году с момента установления диагноза составила около 9 тыс. [5].

Молекулярный патогенез РПЖ

На основе транскрипционных данных Р. Bailey et al. предложили следующую классификацию аденокарцином РПЖ: плоскоклеточный, панкреатический прогениторный (протогенный, предшествующий), иммуногенный и аберрантно дифференцированный эндокринно-экзокринный (ADEX) подтипы [6]. У плоскоклеточного подтипа РПЖ транскриптом имеет общие черты с транскриптомом плоскоклеточных опухолей других органов, но он отличается экспрессией $\Delta Np63$ (одна из форм p63 из семейства белков p53), что характерно для плоского эпителия. Данный подтип может быть вызван мутациями в генах модификации хроматина (*MLL2*, *MLL3* и *KDM6A*) [7]. За счет метилирования таких генов, как *HNF4A* и *GATA6*, участвующих в определении развития энтодермальных и панкреатических клеток, опухоли могут утратить энтодермальную идентичность [8]. Для ADEX-подтипа анализ экспрессии генов соответствует терминально дифференцированным

клеткам (клетки, неспособные к дифференциации) здоровой ПЖ – *CPA1*, *AMY2B*, *PRSS1*.

F. Puleo et al., после исключения транскриптов нормально дифференцированного эпителия ПЖ, были выделены два подтипа – базальноподобный и классический. В свою очередь, классический подтип подразделяется на связанный и не связанный с иммунным инфильтратом: иммуногенный классический и чисто классический. Иммуногенному характерен более выраженный иммунный ответ в строме. Базальноподобный отличается от классического экспрессией транскрипционного фактора *GATA6*: наблюдается низкий уровень *GATA6* или его отсутствие [9]. Выделены дополнительные стромальные подтипы: активированный стромой (с высокой экспрессией *ASMA*, *SPARC* и *FAP*), десмопластический (с высокой экспрессией структурных и васкуляризированных компонентов стромы).

Таким образом, объединив две классификации, можно выделить два типа опухолей – плоскоклеточный и классический. Последний подразделяется на классический прогениторный и ADEX подтипы. Прогениторный далее делится на иммуногенный и чисто классический. ADEX состоит из экзо- и эндокриноподобного подтипов, возникающих в результате «загрязнения» ацинарными клетками ПЖ [10].

В настоящее время благодаря новым технологиям секвенирования появилась возможность проводить масштабные молекулярно-генетические исследования, которые позволяют анализировать большое количество геномных данных и выявлять генетические факторы, предрасполагающие к возникновению, прогрессированию РПЖ. Такой подход способствует определению и изучению чувствительных к терапии молекулярных мишеней.

Гены предрасположенности к РПЖ

Примерно в 10 % случаев РПЖ является наследственным заболеванием, обусловленным генетическим вариантом, повышающим риск развития рака. Под наследственным РПЖ подразумевают случаи заболевания, для которых характерно наличие двух и более родственников первой/второй степени родства с диагностированным РПЖ [11]. Гены *STK11* (Serine/threonine kinase 11), *TP53* (Tumor Protein P53), *PRSS1* (Serine Protease 1), *SPINK1* (Serine peptidase inhibitor Kazal type 1), *BRCA1* (Breast cancer gene 1), *BRCA2* (Breast cancer gene 2), *ATM* (Ataxia telangiectasia mutated), *CDKN2A* (Cyclin dependent kinase inhibitor 2A), *MLH1* (MutL homolog 1) и *APC* (Adenomatous polyposis coli) относятся к генам высокого или умеренного риска наследственного РПЖ. Полногеномные исследования позволили определить дополнительные гены *GP2* (Glycoprotein 2) и *NOC2L* (NOC2 Like Nucleolar Associated Transcriptional Repressor), ассоциированные с заболеванием. Индивиды с

такими наследственными заболеваниями, как синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак), синдром Пейтца–Егерса (СПЕ), семейный синдром атипичной меланомы множественных родинок (Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome, FAMMM), находятся в высокой группе риска развития РПЖ [12].

Герминальные (зародышевые) мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2* выявляются у 5–9 % пациентов с аденокарциномой ПЖ [13]. В таких случаях опухоль восприимчива к агентам, вызывающим повреждение ДНК, что позволяет использовать в терапии РПЖ ДНК-интеркалирующие агенты и противораковые ДНК-таргетные препараты. Нарушения в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2* часто связаны с наследственным раком молочной железы, раком яичников и раком предстательной железы.

Белки, кодируемые генами *BRCA1* и *BRCA2*, поддерживают геномную целостность посредством репарации путем гомологичной рекомбинации (HR), активной в фазах S и G2 клеточного цикла, и негомологичного соединения концов двуцепочечных разрывов, стабилизируя гетеродимер Ku [14]. *BRCA1* также играет важную роль в процессе защиты от окислительного стресса активными формами кислорода путем снижения регуляции НАДФ-Н субъединицами – Nox1 и p47phox. Носители мутаций в гене *BRCA2* имеют более высокий пожизненный риск развития РПЖ по сравнению с *BRCA1* – 3,0–7,0 и 2,2–3,0 % соответственно [15, 16]. Нарушение структуры и функции продуктов генов *BRCA1* и *BRCA2* ведет к неправильной работе комплексов репарации ДНК и к накоплению ошибок в геноме.

Опухолевый супрессор *PALB2* (Partner and Localizer of *BRCA2*), взаимодействуя с *BRCA1* и *BRCA2* в процессе репарации двуцепочечной ДНК, выступает как связующее звено между белками «комплекса BRCA» и запускает HR [17]. Привлечение *PALB2* к двуцепочечным разрывам ДНК в начале этой сети взаимодействий осуществляется через убиквитин-зависимый сигнальный путь, который включает супрессоры опухолей *RAP80*, *Abraxas* и *BRCA1*. Далее *PALB2* взаимодействует с *BRCA2*, который является супрессором опухолей, и с рекомбиназой *RAD51*. *PALB2* является важнейшим регулятором в поддержании целостности генома. Частота мутаций зародышевой линии *PALB2* составляет 5–9 % при РПЖ [13]. Мутантные клетки чувствительны к препаратам на основе платины (алкилирующие противоопухолевые препараты) [18].

Одним из наиболее часто мутирующих генов при РПЖ является ген киназы *ATM*, в котором герминальные мутации выявляются у 6,4 % пациентов с аденокарциномой ПЖ [19]. Мутации в гене *ATM* выявляют чаще на С-конце, который взаимодействует с киназным доменом *PI3*. *PI3* участвует в ацетилировании и активации *ATM* [20]. Киназа

АТМ участвует в регуляции клеточного цикла (поддерживает структуру митотического веретена деления) и инициирует репарацию ДНК. АТМ является одним из важнейших инициаторов и координаторов ответа на повреждение ДНК. Канонические и неканонические сигнальные пути АТМ включают сотни нисходящих мишеней, которые контролируют многие важные клеточные процессы, такие как восстановление повреждений ДНК, апоптоз, остановка клеточного цикла, метаболизм, пролиферация и другие. АТМ считается основным супрессором опухолей из-за его способности вызывать апоптоз и остановку клеточного цикла. В каноническом пути АТМ взаимодействует с комплексом MRN (Mre11/Rad50/NBS1) для активации клеточного ответа на повреждение ДНК. В ответ на двухцепочечные разрывы ДНК (DSB) индуцируется канонический путь АТМ, который включает диссоциацию АТМ из димеров в мономеры, активацию и набор мономеров АТМ в места повреждения ДНК. Комплекс MRN необходим для активации АТМ и набора в места DSB. Затем АТМ фосфорилирует ряд нижестоящих мишеней, таких как CHK1, CHK2, p53, BRCA1, ATF2 и другие, стимулируя механизм восстановления повреждений ДНК [21].

При дефектах гена аденоматозного полипоза *APC* и его гомологов активируются сигнальные пути β -катенина/Wnt за счет накопления β -катенина, вследствие чего наблюдается отсутствие белка-антагониста. Это событие индуцирует развитие предракового состояния РПЖ. Псевдопапиллярные аденоматозные опухоли, которые возникают в ПЖ и могут стать причиной развития рака, почти всегда ассоциированы с мутациями в гене *ATP* (ATP synthase) [22, 23]. Мутации в гене *APC* обычно возникают в центральной области открытой рамки считывания, называемой «областью мутационного кластера», что приводит к укороченному белковому продукту. Усечение APC приводит к потере нескольких сайтов связывания β -катенина (20R), сайтов взаимодействия актина (SAMP), последовательностей ядерной локализации и С-концевой базовой области, которая опосредует взаимодействия цитоскелета [24].

Ген *CFTR* (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) кодирует цАМФ-зависимый транспортер анионов, который переносит ионы хлорида Cl^- и бикарбоната HCO_3^- через апикальную плазматическую мембрану эпителиальных клеток. Кроме того, этот белок регулирует активность других ионных каналов, включая эпителиальные натриевые ионные каналы. Поэтому мутации или отсутствие *CFTR* приводят к дисбалансу ионов и жидкостей в клетках дыхательных путей, кишечника, поджелудочной железы и других органов. *CFTR* участвует в регуляции эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), процесса, вовлеченного в метастазирование рака [25, 26]. *CFTR* также действует как супрессор опухолей при различных спорадических

эпителиальных раках во многих тканях, в первую очередь из-за подавления экспрессии *CFTR* посредством множества механизмов, но особенно из-за эпигенетической регуляции. *CFTR* регулирует экспрессию *MUC4* (Mucin 4, Cell Surface Associated), участвующего в прогрессировании опухоли. Было обнаружено, что подавление *CFTR* усиливает экспрессию *MUC4* в клетках РПЖ. *MUC4*, высокомолекулярный гликопротеин, который сверхэкспрессируется в опухолях ПЖ у мышей и человека. Экспрессия *MUC4* связана исключительно с РПЖ и отсутствует в нормальной ПЖ. Хотя его функциональная роль в прогрессировании РПЖ известна, *MUC4* как опухолевый антиген не изучен досконально [27].

Мутации в гене *CFTR* встречаются в 5,3 % (50/949) случаев РПЖ, из них на долю нонсенс-мутации с.3846G>A, р.Trp1282Ter приходится 10 % [28]. У носителей патогенных вариантов в этом гене увеличивается вероятность возникновения РПЖ (OR=1,40; p=0,027). Также выявлена ассоциация между ранним возрастом постановки диагноза РПЖ и курением. Курение увеличивает риск развития РПЖ и снижает возраст постановки диагноза на 20 лет у пациентов с наследственным панкреатитом [29].

Ген *CDKN2A* ассоциирован с синдромом наследственной предрасположенности к развитию меланомы и/или РПЖ [30, 31]. Один из транскриптов этого гена функционирует как стабилизатор белка-супрессора опухолей p53, поскольку он может взаимодействовать с E3 убиквитин-протеинлигазой MDM2, белком, ответственным за деградацию p53, и изолировать ее. Через регуляторные роли CDK4 и p53 *CDKN2A* участвует в контроле клеточного цикла G1. Этот ген часто мутирует или делетирован в самых разных опухолях.

Ген *CDKN2A* кодирует белки опухолевых супрессоров p16(INK4A) и p14(ARF). p16 связывается с белками CDK4 и CDK6, которые обычно стимулируют клетку продолжать цикл и делиться. Однако связывание p16 блокирует способность CDK4 или CDK6 стимулировать прогрессирование клеточного цикла, таким образом, p16 контролирует деление клеток. Клетки начинают вырабатывать p16, когда они больше не могут подвергаться клеточному делению. Белок p14 защищает белок p53 от разрушения, помогая предотвратить образование опухолей [32].

У носителей мутации в гене *CDKN2A* часто развиваются предшествующие раку опухоли, такие как интраэпителиальные новообразования ПЖ и внутрипротоковые папиллярные муцинозные новообразования [33, 34]. Инактивация гена *CDKN2A*, участвующего в регуляции фазы G1-S клеточного цикла, приводит к неконтролируемому росту клетки [35]. Делеции в этом гене были обнаружены в 20 % РПЖ (семьи с двумя случаями РПЖ) и в 50 % (семьи с тремя случаями РПЖ) [36].

Микросателлитная нестабильность (MSI) – феномен накопления мутаций в коротких повторяющихся последовательностях (микросателлитах). Она характерна для 1–2 % резектабельных аденокарцином ПЖ и обнаруживается с помощью иммуногистохимического анализа или с использованием секвенирования генов *MSH2* (MutS homolog 2), *PMS2* (Post meiotic segregation increased 2), *MLH1* и *MSH6* (MutS homolog 6) [37]. Мутации в генах *MSH1*, *MLH1*, *PMS2*, *MSH6*, *EPCAM* (Epithelial cell adhesion molecule) являются причиной аутосомно-доминантного заболевания – синдрома Линча, для которого характерно возникновение преднеопластических поражений (папиллярные муцинозные, муцинозные кистозные новообразования и интраэпителиальная неоплазия) [38].

Ген *EPCAM* кодирует белок, известный как молекула эпителиальной клеточной адгезии (ЕрСАМ). Делеции в гене *EPCAM* приводят к нарушению транскрипционного считывания, гиперметилированию и сайленсингу генов MMR. Это является причиной 20–25 % случаев *MSH2*-негативного рака [39]. ЕрСАМ высоко экспрессируется в различных карциномах и в настоящее время считается важным маркером карциномы. Экспрессия ЕрСАМ подавляет агрегацию клеток, опосредованную Е-кадгеринами, поскольку ЕрСАМ нарушает связь Е-кадгерина с цитоскелетом. ЕрСАМ регулирует судьбу различных стволовых клеток посредством множества механизмов, включая мембранно-ассоциированную сигнализацию и как лиганд EGFR. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что, помимо участия в межклеточной адгезии, ЕрСАМ играет важную роль в передаче сигналов клетками, пролиферации и дифференцировке [40].

Сдвиг рамки считывания в кодирующих микросателлитных областях – источник опухолеспецифических антигенов на поверхности клеток, являющихся мишенями для Т-лимфоцитов. Поэтому при лечении пациентов со статусом MSI ингибиторами поли-(АДФ-рибозы)-полимеразы (PARP) или блокадой иммунных точек отмечалось увеличение срока выживаемости при неизменном показателе выживаемости [41].

Мутации в генах *PRSSI* и *SPINK1* могут быть причиной наследственного панкреатита, хронического воспалительного заболевания ПЖ, наследуемого по аутосомно-доминантному типу. В результате нарушения работы протеазы *PRSSI* происходит накопление катионного трипсиногена, который запускает каскад других панкреатических энзимов. Это приводит к воспалению и разрушению тканей. *SPINK1*-ассоциированный панкреатит имеет такой же механизм, т.к. ген кодирует ингибитор секреции трипсина в протоках железы [42].

Трипсиноген специфически и высоко экспрессируется в поджелудочной железе, а трипсин действует на активируемый протеазой рецептор-2 (PAR-2). Это приводит к нарушению клеточного цикла

через путь внеклеточной сигнально-регулируемой киназы (ERK), вызывая возникновение РПЖ. Трипсин может усиливать злокачественное поведение опухолей и стимулирует пролиферацию и инвазию опухолевых клеток путем деградации внеклеточного матрикса при активации. Некоторые мутации и сверхэкспрессия *PRSSI* вовлечены в канцерогенез ПЖ. Риск развития РПЖ к 70 годам составляет 18,8–40 %, но более позднее исследование показало, что кумулятивный риск РПЖ у лиц с наследственным панкреатитом, связанным с *PRSSI*, к 70 годам составляет 7,2 % [43].

Ингибитор сериновой протеазы (*SPINK1*), также известный как ингибитор панкреатического секреторного трипсина (*PSTI*) и ингибитор опухолеассоциированного трипсина (*TATI*), в основном вырабатывается в ацинарных клетках экзокринной части ПЖ, но также экспрессируется секреторными слизью клетками по всему желудочно-кишечному тракту, а также в почках, легких и молочной железе. Основная физиологическая роль *SPINK1* заключается в том, чтобы служить ингибитором трипсина первой линии в случае преждевременной активации трипсиногена [42].

SPINK1 способствует подвижности опухолевых клеток и эпителиально-мезенхимальному переходу (EMT) через путь митоген-активируемой протеинкиназы киназы (MAPK) и ERK, что приводит к повышению экспрессии виментина и снижению экспрессии Е-кадгерина.

Неправильное преобразование трипсиногена в трипсин в панкреатических ацинарных клетках приводит к повреждению тканей и воспалению, включая активацию активируемых протеазой рецепторов, таких как PAR2/F2RL1. Эта измененная микросреда, влияющая и активирующая ацинарные, протоковые и звездчатые клетки, способствует развитию фиброза и рака [44]. Также показано, что *SPINK1* может стимулировать пролиферацию клеток РПЖ через каскад EGFR/митоген-активируемой протеинкиназы [43]. V. Rebours et al. провели исследование, анализируя группу из 200 пациентов с РПЖ из 78 семей. Мутации в гене *PRSSI* обнаружены в 68 % случаев (135 человек), в генах *SPINK1* или *CFTR* определены с частотой 13 и 2 % соответственно [45].

Серин/треонин киназа 11, или киназа печени B1 (*STK11/LKB1*), является ключевым регуляторным белком клеточного метаболизма, который первоначально был идентифицирован у пациентов с СПЕ, редким наследственным аутосомно-доминантным заболеванием. В 25 % случаев мутации возникают *de novo* [46]. Пациенты с СПЕ предрасположены к развитию опухолей в различных органах (колоректальный рак, рак молочной железы и рак поджелудочной железы).

STK11/LKB1 действует через путь AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK) и часто утрачивается при спорадическом РПЖ. Инактив-

вазия *STK11* приводит к активации пути мишени mTOR, который имеет решающее значение для контроля клеточного энергетического метаболизма, выживания и роста клеток в условиях метаболического стресса, такого как дефицит питательных веществ. Дефекты гена, приводящие к потере белка, влияют на полярность клеток, апоптоз, ингибирование клеточного цикла, ангиогенез и переход эпителия в мезенхиму [47].

Целенаправленное выключение *STK11* способствовало миграции клеток и увеличению метастазов в печени у мышей. Показано, что отключение *STK11* влияет на морфогенез кровеносных сосудов и тесно связано с повышенной экспрессией фосфодиэстераз (PDE), особенно PDE4D, PDE4B и PDE10A. PDE4, фермент, который расщепляет циклический АМФ в клетках, влияет на различные клеточные процессы, такие как воспаление, иммунный ответ и пролиферация клеток. Эти процессы имеют решающее значение для развития и прогрессирования рака, включая РПЖ [48].

Наследственный РПЖ: ключевые сигнальные пути

Сигнальные пути, которые представляют собой сложные сети молекулярных взаимодействий, позволяющие клеткам общаться и реагировать на внешние сигналы, отвечают за органогенез ПЖ. Процесс формирования злокачественной опухоли ПЖ является многоступенчатым. Он начинается с взаимодействия канцерогенных агентов с эпителиальными клетками, что приводит к образованию модифицированных клеток с новыми свойствами, которые могут стать основой для опухолевого клона. Онкогены и факторы риска влияют на сигнальные пути, участвующие в эмбриогенезе ПЖ, что приводит к возникновению РПЖ. Для развития опухоли требуется возникновение драйверных мутаций, которые будут способствовать ее экспоненциальному росту и метастазированию. Исследования механизмов злокачественной трансформации и прогрессирование РПЖ выявили множество сигнальных путей, отвечающих за регуляцию роста и выживаемости опухолевых клеток. Факторы транскрипции и сигнальные пути, включая PI3K/Akt/mTOR, ErbB, Hedgehog, TGF- β и Notch, направляют органогенез ПЖ. Нарушения сигнальных путей могут привести к РПЖ (таблица) [49].

Классический сигнальный путь относится к серии ферментативных реакционных путей, которые позволяют внеклеточным сигнальным молекулам проходить через клеточную мембрану в клетку, чтобы оказывать свое действие. Он состоит из 3 частей: рецепторов и лигандов, протеинкиназ и факторов транскрипции. Помимо этого, сигнальный путь может также усиливать полученный сигнал и производить каскадный эффект усиления сигнала, т.н. сверхактивация. Активация сигнальных путей,

таких как PI3K/AKT, NF- κ B и Ras, способствует процессам метастазирования, пролиферации и инвазии клеток РПЖ. Также обнаружено, что такие пути, как интерлейкин (IL)-17B/IL-17RB, Nox/ROS/NF- κ B/STAT3 и другие, участвуют в развитии устойчивости опухолевых клеток к химиотерапии. Пути NF- κ B и IL17B/IL-17RB взаимодействуют в развитии ПЖ, как и пути фактора роста гепатоцитов (HGF)/c-MET и PI3K-AKT [50].

Инактивация *STK11* приводит к активации пути mTOR, сигнализация которого усиливает транскрипцию и трансляцию генов для контроля клеточного роста, аутофагии и апоптоза. SPINK1 способствует эпителиально-мезенхимальному переходу через путь MAPK и внеклеточно регулируемой киназы (ERK), что приводит к повышению экспрессии виментина и снижению экспрессии Е-кадгерина, также SPINK1 индуцирует активацию нисходящей сигнализации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в раковых клетках из-за структурного сходства с эпидермальным фактором роста (EGF). Участие онкогена *EPCAM* в процессах передачи сигналов клетками и межклеточной адгезии связано с вовлечением его в сигнальный путь RAS-RAF-MEK-ERK/MAPK и PI3K-AKT-mTOR. Дисфункция CFTR может привести к изменениям в транспорте ионов, передаче сигналов кальция и активности сигнальных путей, таких как трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β), Wnt/ β -катенин, фосфоинозитид-3-киназа (PI3K)/Akt и митоген-активируемая протеинкиназа (MAPK) [25]. Такие молекулярные взаимодействия способствуют неконтролируемому клеточному росту и устойчивости к механизмам клеточной гибели [26]. Активация сигнальных путей TGF- β /SMAD и Wnt/ β -катенин повышают регуляцию стимуляторов эпителиально-мезенхимального перехода [49]. Гены репарации ДНК вовлечены в процессы регуляции пролиферации, роста, дифференцировки, выживаемости, апоптоза клеток, активации ангиогенеза, обуславливая в целом поддержание целостности генома.

Нацеливание на сигнальные пути, которые связаны с возникновением и развитием РПЖ, такие как ядерный фактор (NF)- κ B, PI3K/AKT и Ras сигнальные пути, имеет перспективы в терапии РПЖ. Известно, что доксорубин оказывает значительное влияние на РПЖ, но его длительное применение может привести к кардиотоксичности. Ингибируя путь NF- κ B, ирисин повышает цитотоксичность доксорубина в клетках ПЖ, но не увеличивает кардиотоксичность, демонстрируя преимущество сигнального пути. Подтверждение клинической эффективности и проведение дополнительных исследований ингибиторов пути PI3K/AKT (LY294002, вортманнин, MK2206) необходимы для их дальнейшего применения в лечении РПЖ [50].

Сигнальные пути, вовлеченные в патогенез РПЖ
The signaling pathways involved in pancreatic cancer

Сигнальный путь/Signaling pathway	Ген/Gene	Механизм действия/ Mechanism of action	Биологическая роль/ Biological role
Репарация ДНК путем гомологичной рекомбинации/ Homologous recombination repair (HRR)	Супрессоры опухоли <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i> / <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> tumor suppressors	Белки <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i> играют решающую роль в процессе восстановления разрывов ДНК, участвуя в гомологичной рекомбинации/ The proteins <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> play a critical role in repairing of DNA breaks by homologous recombination	Поддержание геномной стабильности имеет решающее значение для выживания видов/ Maintaining genomic stability is critical for the survival of species
Репарация межцепочечных сшивок ДНК/ Interstrand cross-link geraration (ICL)	Путь анемии Фанкони/ Fanconi anemia pathway		
Репарация ДНК путем гомологичной рекомбинации/ Homologous recombination repair (HRR)	Супрессор опухоли <i>PALB2</i> / <i>PALB2</i> tumor suppressor.	Привлечение <i>PALB2</i> к двуцепочечным разрывам ДНК на начальном этапе осуществляется через убиквитин-зависимый сигнальный путь, который включает супрессоры опухолей <i>RAP80</i> , <i>Abraxas</i> и <i>BRCA1</i> . Далее <i>PALB2</i> взаимодействует с <i>BRCA2</i> , который является супрессором опухолей, и с рекомбиназой <i>RAD51</i> / <i>PALB2</i> recruitment to DNA double-strand breaks is initially mediated by a ubiquitin-dependent signaling pathway that includes the tumor suppressors <i>RAP80</i> , <i>Abraxas</i> , and <i>BRCA1</i> . <i>PALB2</i> then interacts with <i>BRCA2</i> , a tumor suppressor, and the recombinase <i>RAD51</i>	Является важнейшим регулятором поддержания целостности генома/ It is the most important regulator of maintaining genome integrity
TP53 сигнальный путь/ TP53 signaling pathway	Супрессор опухоли <i>ATM</i> / <i>ATM</i> tumor suppressor	В ответ на двуцепочечные разрывы ДНК <i>ATM</i> фосфорилирует ряд нижестоящих мишеней (<i>CHK1</i> , <i>CHK2</i> , <i>p53</i> , <i>BRCA1</i> , <i>ATF2</i> и другие), стимулируя механизм восстановления повреждений ДНК/ In response to double-strand DNA breaks, <i>ATM</i> phosphorylates a number of downstream targets (<i>CHK1</i> , <i>CHK2</i> , <i>p53</i> , <i>BRCA1</i> , <i>ATF2</i> , etc), stimulating the DNA damage repair mechanism	Важнейший инициатор и координатор ответа клетки на повреждение ДНК. Канонические и неканонические сигнальные пути <i>ATM</i> включают сотни нисходящих мишеней, которые контролируют многие важные клеточные процессы, такие как восстановление повреждений ДНК, апоптоз, остановка клеточного цикла, метаболизм, пролиферация, окислительное зондирование и др./ A key initiator and coordinator of the cellular response to DNA damage. Canonical and non-canonical <i>ATM</i> signaling pathways include hundreds of downstream targets that control many important cellular processes such as DNA damage repair, apoptosis, cell cycle arrest, metabolism, proliferation, oxidative sensing, etc.
β-катенина/Wnt сигнальный путь/ β-catenin/Wnt signaling pathway	Супрессор опухоли <i>APC</i> / <i>APC</i> tumor suppressor	Потеря функции <i>APC</i> приводит к нарушению регуляции уровня транскрипционного коактиватора β-катенина, а также механизма протеасомной деградации/ Loss of <i>APC</i> function results in dysregulation of the transcriptional coactivator β-catenin levels and the proteasomal degradation mechanism	Необходим для пролиферации клеток, поляризации клеток, определения судьбы клеток в процессе развития и гомеостаза тканей/ Necessary for cell proliferation, cell polarization, cell fate determination during development and tissue homeostasis

Продолжение таблицы/ Continuation of Table

Сигнальный путь цАМФ и фосфорилирование белка являются основными механизмами контроля функции канала/ The cAMP signaling pathway and protein phosphorylation are the main mechanisms controlling channel function.	Супрессор опухоли <i>CFTR</i> / <i>CFTR</i> tumor suppressor	Регуляция секреторных функций протоков поджелудочной железы путем переноса ионов Cl^- и HCO_3^- через апикальную мембрану. Перезгрузка внутриклеточным Ca^{2+} способствует повреждению митохондрий за счет повышенного поглощения митохондриального Ca^{2+} . Эти изменения приводят к дальнейшему снижению секреции эпителиальных ионов, способствуя повреждению экзокринной части поджелудочной железы. Повышение CFTR усиливает экспрессию высокомолекулярного гликопротеина MUC4 в клетках РПЖ/ Regulation of pancreatic duct secretory functions by Cl^- and HCO_3^- ion transport across the apical membrane. Intracellular Ca^{2+} overload promotes mitochondrial damage by increasing mitochondrial Ca^{2+} uptake. These changes together lead to further reduction in epithelial ion secretion, promoting exocrine pancreatic damage. CFTR inhibition enhances expression of the high molecular weight glycoprotein MUC4 in PC cells	Играет фундаментальную роль в физиологических секреторных процессах, в регуляции внутриклеточных сигнальных процессов и рассматривается как сигнальный узел в эпителиальных клетках/ Plays a fundamental role in physiological secretory processes and is considered as a signaling node in epithelial cells
Сигнальный путь клеточного цикла/ Cell cycle signaling pathway	Супрессор опухоли <i>CDKN2A</i> / <i>CDKN2A</i> tumor suppressor	Один из транскриптов этого гена функционирует как стабилизатор белка-супрессора опухолей p53, поскольку он может взаимодействовать с E3 убиквитин-протеинлигазой MDM2, белком, ответственным за деградацию p53, и изолировать ее. Через регуляторные роли CDK4 и p53 CDKN2A участвует в контроле клеточного цикла G1/ One of the transcripts of this gene functions as a stabilizer of the tumor suppressor protein p53, as it can interact with and sequester the E3 ubiquitin-protein ligase MDM2, a protein responsible for p53 degradation. Through the regulatory roles of CDK4 and p53, CDKN2A is involved in the control of the G1 cell cycle	Регуляция клеточного цикла и контроль деления клетки/ Regulation of the cell cycle and control of cell division
Пути RAS-RAF-MEK-ERK, MAPK и PI3K-AKT-mTOR/ RAS-RAF-MEK-ERK, MAPK and PI3K-AKT-mTOR pathways	Онкоген <i>EPKAM</i> / <i>EPKAM</i> oncogene	Экспрессия <i>EPKAM</i> подавляет агрегацию клеток, опосредованную E-кадгеринами, поскольку <i>EPKAM</i> нарушает связь E-кадгерина с цитоскелетом/ <i>EPKAM</i> expression suppresses E-cadherin-mediated cell aggregation disrupting the association of E-cadherin with the cytoskeleton	Участвует в процессах передачи сигналов клетками, пролиферации, дифференцировки, а также играет роль в межклеточной адгезии/ Participates in the processes of cell signaling, proliferation, differentiation, and also plays a role in intercellular adhesion
Репарация несоответствий ДНК/ DNA mismatch repair	Супрессор опухоли <i>MLH1</i> / <i>MLH1</i>	Распознавание несоответствий оснований и несоответствий ветавок/делений, возникающих во время репликации и рекомбинации ДНК, выполняется MutS α , который состоит из MSH2 и MSH6, и MutL β (MSH2-MSH3), тогда как набор нижестоящих белков MMR выполняется MutL α , который состоит из MLH1-PMS2. MLH1, который может распознавать и восстанавливать несоответствия оснований и петли вставки/делеции, возникающие во время репликации ДНК, является ключевым компонентом системы MMR/	Система MMR человека играет важную роль в поддержании точности репликации ДНК и поддержании стабильности генома/

Окончание таблицы/ End of Table

DNA mismatch repair	<i>MLH1</i> tumor suppressor	Recognition of base mismatches and insertion/deletion mismatches that occur during DNA replication and recombination is performed by MutSα, which consists of MSH2 and MSH6, and MutSβ (MSH2-MSH3), while the set of downstream MMR proteins is performed by MutLα, which consists of MLH1-PMS2. MLH1, which can recognize and repair base mismatches and insertion/deletion loops that occur during DNA replication, is a key component of the MMR system	The human MMR system plays an important role in maintaining the fidelity of DNA replication and maintaining genome stability
Сигнальный путь JAK1-STAT5/ JAK1-STAT5 signaling pathway	Онкоген <i>PRSSI</i> / <i>PRSSI</i> oncogene	При наличии дефектов гена <i>PRSSI</i> трипсиноген теряет свою стабильность и становится способным переходить в активную форму, не выходя из протоков железы, способствуя воспалению, что связано с повышенным риском РПЖ. Трипсин может усиливать злокачественное поведение опухолей, стимулирует пролиферацию и инвазию опухолевых клеток путем деградации внеклеточного матрикса при активации/ Defects in the <i>PRSSI</i> gene result in loss of trypsinogen stability and it becomes active without leaving the ducts of the gland, contributing to inflammation. Chronic pancreatic inflammation is associated with an increased risk of pancreatic cancer. Trypsin can enhance the malignant behaviour of tumors and stimulates tumor cell proliferation and invasion by degrading the extracellular matrix upon activation.	Фермент катионный трипсиноген –сериновая пептидаза, участвует в процессах переваривания пищи/ The enzyme cationic trypsinogen, a serine peptidase, is involved in digestive processes
MEK/ERK, EGFR/MAPK сигнальные пути/ MEK/ERK, EGFR/MAPK signaling pathways	Онкоген <i>SPINK1</i> / <i>SPINK1</i> oncogene	<i>SPINK1</i> способствует эпителиально-мезенхимальному переходу через путь MAPK и внеклеточно регулируемой киназы (ERK), что привело к повышению экспрессии виментина и снижению экспрессии E-кадгерина. <i>SPINK1</i> индуцирует активацию нисходящей сигнализации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в раковых клетках из-за структурного сходства с эпидермальным фактором роста (EGF)/ <i>SPINK1</i> promotes epithelial-mesenchymal transition via the MAPK and extracellular-regulated kinase (ERK) pathway, resulting in increased vimentin expression and decreased E-cadherin expression. <i>SPINK1</i> induces activation of EGFR downstream signaling in cancer cells due to structural similarity to EGF	Ингибитор протеазы трипсина участвует в процессах переваривания пищи/ Trypsin protease inhibitor is involved in food digestion processes
Путь AMP-активируемой протеинкиназы и mTOR сигнальный каскад/ AMP-activated protein kinase pathway and mTOR signaling cascade.	Супрессор опухоли <i>STK11/LKB1</i> / <i>STK11/LKB1</i> tumor suppressor.	Инактивация <i>LKB1</i> приводит к активации пути mTOR, сигнализация которого усиливает транскрипцию и трансляцию генов для контроля клеточного роста, аутофагии и апоптоза/ Inactivation of <i>LKB1</i> results in activation of the mTOR pathway, signaling of which enhances transcription and translation of genes to control cell growth, autophagy, and apoptosis	Киназа печени B1 является ключевым регуляторным белком клеточного метаболизма, а также контролирует такие клеточные функции, как аутофагия и полярность/ Liver kinase B1 is a key regulatory protein of cellular metabolism and also controls cellular functions such as autophagy and polarity

Примечание: таблица составлена авторами.
Note: created by the authors.

Наследственный РПЖ: терапевтические подходы

Лечение пациентов с патогенными вариантами в генах предрасположенности к наследственному РПЖ в первую очередь связано с использованием препаратов на основе платины, ингибиторов PARP и ингибиторов иммунных контрольных точек (ICI). Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) одобрило ингибитор PARP олапариб для использования у пациентов с протоковой аденокарциномой ПЖ, у которых есть мутация зародышевой линии либо в гене *BRCA1*, либо в *BRCA2* [51]. Метаанализ исследований, сравнивающих препараты платины с неплатиновыми цитостатиками у больных с зародышевыми *BRCA*-мутациями и неоперабельным РПЖ, показал, что при химиотерапии препаратами платины общая выживаемость была значительно выше ($p < 0,001$) [52]. В другом исследовании установлено, что для пациентов с нарушениями в системе гомологичной рекомбинации характерны лучшие показатели выживаемости без прогрессирования после лечения I линии с использованием препаратов платины по сравнению с больными, получавшими неплатиновые цитостатики, – 12,6 vs 4,4 мес [53].

Показано, что по сравнению с плацебо ингибиторы PARP приводят к более длительной выживаемости без прогрессирования при *BRCA*-положительном метастатическом РПЖ после химиотерапии на основе платины [51]. Таким образом, ингибиторы PARP можно использовать в качестве поддерживающей терапии, а генетическое тестирование *BRCA1/2* на РПЖ является сопутствующей диагностикой.

Геномное профилирование более 3 500 образцов аденокарциномы ПЖ показало, что 0,5 % опухолей были с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) и/или высокой мутационной нагрузкой опухоли (ТМВ-Н) (≥ 20 мутаций/Мб) [54]. В то время как объективная частота ответа (ORR) на пембролизумаб (моноклональное антитело, ингибитор поверхностного белка иммунных и опухолевых клеток PD-1 (programmed cell death-1)) составила 34,3 % среди пациентов с неколоректальными опухолями с дефицитом репарации несоответствий (dMMR)/высокой MSI (MSI-H), подгруппа с аденокарциномой ПЖ имела ORR 18,2 % [55]. В другом исследовании не выявлено ответа на терапию у 24 пациентов с РПЖ [56], что предполагает наличие уникальных механизмов резистентности опухоли ПЖ.

В серии из 12 пациентов с рефрактерной панкреатической протоковой аденокарциномой с герминальными мутациями в генах гомологичной

репарации, получавших лечение комбинацией ипилимумаба (моноклональное антитело CTLA-4) и ниволумаба (моноклональное антитело IgG4), наблюдался 42 % ORR, что предполагает потенциал дефицита репарации путем гомологичной рекомбинации как биомаркера ответа ICI у пациентов с протоковой аденокарциномой ПЖ [57].

В работе K.A. Reiss et al. использование нирапариба (ингибитор PARP) и ипилимумаба для поддерживающей терапии после ответа на терапию платиной первой линии продемонстрировало потенциальную эффективность. У 7 пациентов с патогенными вариантами в генах *BRCA1/2* или *PALB2* медиана выживаемости без прогрессирования составила 10,4 мес (95 % ДИ 1,5–19,2), а медиана общей выживаемости – 38 мес [58]. В другом исследовании установлено, что у 6 % пациентов с РПЖ наблюдается патогенное слияние белков нейротрофической тирозиновой рецепторной киназы (NTRK) [59]. Ларотректиниб и энтректиниб являются мощными ингибиторами семейства белков NTRK, чьи онкогенные перестройки могут быть драйверами злокачественности. FDA одобрило ларотректиниб и энтректиниб для солидных опухолей, содержащих онкогенные слияния *NTRK1*, *NTRK2* или *NTRK3* [60]. Таким образом, в настоящее время определение молекулярного профиля РПЖ является важным моментом в выборе стратегии лечения РПЖ.

Заключение

За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании биологии РПЖ. Использование геномного тестирования при метастатическом РПЖ привело к лучшему пониманию молекулярных механизмов прогрессирования заболевания, что позволяет врачам рассматривать потенциальные агенты для таргетной терапии. Новые комбинированные стратегии, применяемые для пациентов с РПЖ, связанным с нарушениями в системе репарации повреждений ДНК, могут быть весьма успешными в лечении данного заболевания. Достижения в области технологии секвенирования в настоящее время сокращают время, необходимое для получения результатов, и открывают новые возможности для пациентов. Текущее состояние знаний о генетике РПЖ и новые возможности доступных вариантов лечения отражают достижения в области геномной медицины и персонализированной медицины, давая новые надежды на ближайшее будущее. Дальнейшие молекулярно-генетические исследования РПЖ являются необходимыми для разработки эффективных терапевтических стратегий и повышения качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Klein A.P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18(7): 493–502. doi: 10.1038/s41575-021-00457-x.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21442.

3. Matsubayashi H. Familial pancreatic cancer and hereditary syndromes: screening strategy for high-risk individuals. *J Gastroenterol*. 2011; 46(11): 1249–59. doi: 10.1007/s00535-011-0457-z.

4. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Laversanne M., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on

- Cancer. 2024. [Internet]. [cited 01.09.2024]. URL: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>.
5. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шлахзадова. М., 2022. 252 с. [*Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*]. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 252 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-280-3.
 6. Bailey P., Chang D.K., Nones K., Johns A.L., Patch A.M., Gingras M.C., Miller D.K., Christ A.N., Bruxner T.J.C., Quinn M.C., Nourse C., Murtaugh L.C., Harliwong I., Idrisoglu S., Manning S., Nourbakhsh E., Wani S., Fink L. et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016; 531(7592): 47–52. doi: 10.1038/nature16965.
 7. Yi Z., Wei S., Jin L., Jeyarajan S., Yang J., Gu Y., Kim H.S., Schechter S., Lu S., Paulsen M.T., Bedi K., Narayanan I.V., Ljungman M., Crawford H.C., Pasca di Magliano M., Ge K., Dou Y., Shi J. KDM6A regulates cell plasticity and pancreatic cancer progression by noncanonical activin pathway. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022; 13(2): 643–67. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.09.014.
 8. Shibayama T., Hayashi A., Toki M., Kitahama K., Ho Y.-J., Kato K., Yamada T., Kawamoto S., Kambayashi K., Ochiai K., Gondo K., Okano N., Melchor J.P., Iacobuzio-Donahue C.A., Sakamoto Y., Hisamatsu T., Shibahara J. Combination immunohistochemistry for CK5/6, p63, GATA6, and HNF4a predicts clinical outcome in treatment-naïve pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2024; 14(1): 15598. doi: 10.1038/s41598-024-65900-w.
 9. Puleo F., Nicolle R., Blum Y., Cros J., Marisa L., Demetter P., Quertinmont E., Svrcek M., Elarouci N., Iovanna J., Franchimont D., Verset L., Galdon M.G., Devière J., de Reyniès A., Laurent-Puig P., Van Laethem J.L., Bachet J.B., Maréchal R. Stratification of pancreatic ductal adenocarcinomas based on tumor and microenvironment features. *Gastroenterology*. 2018; 155(6): 1999–2013. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.033.
 10. Collisson E.A., Bailey P., Chang D.K., Biankin A.V. Molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16(4): 207–20. doi: 10.1038/s41575-019-0109-y.
 11. Llach J., Carballal S., Moreira L. Familial pancreatic cancer: current perspectives. *Cancer Manag Res*. 2020; 12: 743–58. doi: 10.2147/CMAR.S172421
 12. Романова Т.И., Григорьева И.Н., Ефимова О.В. Рак поджелудочной железы. Некоторые молекулярные и генетические механизмы онкогенеза как мишень для терапии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 2: 103–9. [Romanova I.N., Grigoreva O.V., Efimova T.I. Pancreatic cancer. Some molecular and genetic mechanisms of oncogenesis as a target for therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017; 138(2): 103–9. (in Russian)]. EDN: YHTWJX.
 13. Lowery M.A., Wong W., Jordan E.J., Lee J.W., Kemel Y., Vijai J., Mandelker D., Zehir A., Capanu M., Salo-Mullen E., Arnold A.G., Yu K.H., Varghese A.M., Kelsen D.P., Brenner R., Kaufmann E., Ravichandran V., Mukherjee S., Berger M.F., Hyman D.M., Klimstra D.S., Abou-Alfa G.K., Tjan C., Covington C., Maynard H., Allen P.J., Askan G., Leach S.D., Iacobuzio-Donahue C.A., Robson M.E., Offit K., Stadler Z.K., O'Reilly E.M. Prospective Evaluation of Germline Alterations in Patients With Exocrine Pancreatic Neoplasms. *J Natl Cancer Inst*. 2018; 110(10): 1067–74. doi: 10.1093/jnci/djy024.
 14. Gorodetska I., Kozeretka I., Dubrovskaya A. BRCA Genes: The Role in Genome Stability, Cancer Stemness and Therapy Resistance. *J Cancer*. 2019; 10(9): 2109–27. doi: 10.7150/jca.30410.
 15. van Asperen C.J., Brohet R.M., Meijers-Heijboer E.J., Hoogerbrugge N., Verhoef S., Vasen H.F., Ausems M.G., Menko F.H., Gomez Garcia E.B., Klijn J.G., Hogervorst F.B., van Houtvelingen J.C., van't Veer L.J., Rookus M.A., van Leeuwen F.E.; Netherlands Collaborative Group on Hereditary Breast Cancer (HEBON). Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet*. 2005; 42(9): 711–19. doi: 10.1136/jmg.2004.028829.
 16. Wong W., Raufi A.G., Safyan R.A., Bates S.E., Manji G.A. BRCA mutations in pancreas cancer: spectrum, current management, challenges and future prospects. *Cancer Manag Res*. 2020; 12: 2731–42. doi: 10.2147/CMAR.S211151
 17. Zhang F., Ma J., Wu J., Ye L., Cai H., Xia B., Yu X. PALB2 links BRCA1 and BRCA2 in the DNA-damage response. *Curr Biol*. 2009; 19(6): 524–29. doi: 10.1016/j.cub.2009.02.018.
 18. Mylavarapu S., Das A., Roy M. Role of BRCA Mutations in the Modulation of Response to Platinum Therapy. *Front Oncol*. 2018; 8: 16. doi: 10.3389/fonc.2018.00016.
 19. Russell R., Perkhof L., Liebau S., Lin Q., Lechel A., Feld F.M., Hessmann E., Gaedcke J., Güthle M., Zenke M., Hartmann D., von Figura G., Weissinger S.E., Rudolph K.L., Möller P., Lennertz J.K., Seufferlein T., Wagner M., Kleger A. Loss of ATM accelerates pancreatic cancer formation and epithelial-mesenchymal transition. *Nat Commun*. 2015; 6(1): 7677. doi: 10.1038/ncomms8677.
 20. Armstrong S.A., Schultz C.W., Azimi-Sadjadi A., Brody J.R., Pishvaian M.J. ATM Dysfunction in Pancreatic Adenocarcinoma and Associated Therapeutic Implications. *Mol Cancer Ther*. 2019; 18(11): 1899–908. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0208.
 21. Lee J.-H., Paull T.T. Cellular functions of the protein kinase ATM and their relevance to human disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2021; 22: 796–814. doi: 10.1038/s41580-021-00394-2.
 22. Dinarvand P., Davaro E.P., Doan J.V., Ising M.E., Evans N.R., Phillips N.J., Lai J., Guzman M.A. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Arch Pathol Lab Med*. 2019; 143(11): 1382–98. doi: 10.5858/arpa.2018-0570-RA.
 23. Meira-Júnior J.D., Yogolare G.G., Magalhães D.P., Namur G.N., Campos F.G., Segatelli V., Nahas S.C., Jukemura J. Pancreatic solid-pseudopapillary neoplasm in patients with familial adenomatous polyposis. *Arq Bras Cir Dig*. 2023; 35: e1718. doi: 10.1590/0102-672020220002e1718.
 24. Parker T.W., Neufeld K.L. APC controls Wnt-induced β -catenin destruction complex recruitment in human colonocytes. *Scientific Report*. 2020; 10: 2957. doi: 10.1038/s41598-020-59899-z.
 25. Zhang J., Wang Y., Jiang X., Chan H.C. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-emerging regulator of cancer. *Cell Mol Life Sci*. 2018; 75(10): 1737–56. doi: 10.1007/s00018-018-2755-6.
 26. Lukasiak A., Zajac M. The distribution and role of the CFTR protein in the intracellular compartments. *Membranes (Basel)*. 2021; 11(11): 804. doi: 10.3390/membranes11110804.
 27. Bhattacharya R., Blankenheim Z., Scott P.M., Cormier R.T. CFTR and Gastrointestinal Cancers: An Update. *J Pers Med*. 2022; 12(6): 868. doi: 10.3390/jpm12060868.
 28. McWilliams R.R., Petersen G.M., Rabe K.G., Holtegaard L.M., Lynch P.J., Bishop M.D., Highsmith W.E. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations and risk for pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*. 2010; 116(1): 203–9. doi: 10.1002/encr.24697.
 29. Lowenfels A.B., Maisonneuve P., Whitcomb D.C. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International hereditary pancreatitis study group. *Med Clin North Am*. 2000; 84(3): 565–73. doi: 10.1016/S0025-7125(05)70240-6.
 30. Qian Z.R., Robinson D.A., Nowak J.A., Morales-Oyarvide V., Dunne R.F., Kozak M.M., Welch M.W., Brais L.K., Da Silva A., Li T., Li W., Masuda A., Yang J., Shi Y., Gu M., Masugi Y., Bui J., Zellers C.L., Yuan C., Babic A., Khalaf N., Aguirre A., Ng K., Miksad R.A., Bullock A.J., Chang D.T., Tseng J.F., Clancy T.E., Linehan D.C., Findeis-Hosey J.J., Doyle L.A., Thorner A.R., Ducar M., Wollison B., Laing A., Hahn W.C., Meyerson M., Fuchs C.S., Ogino S., Hornick J.L., Hezel A.F., Koong A.C., Wolpin B.M. Association of alterations in main driver genes with outcomes of patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *JAMA Oncol*. 2018; 4(3): e173420. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3420.
 31. Horn I.P., Marks D.L., Koenig A.N., Hogenson T.L., Almada L.L., Goldstein L.E., Romecin Duran P.A., Vera R., Vrabel A.M., Cui G., Rabe K.G., Bamlet W.R., Mer G., Sicotte H., Zhang C., Li H., Petersen G.M., Fernandez-Zapico M.E. A rare germline CDKN2A variant (47T>G; p16-L16R) predisposes carriers to pancreatic cancer by reducing cell cycle inhibition. *J Biol Chem*. 2021; 296: 100634. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100634.
 32. Kimura H., Klein A.P., Hruban R.H., Roberts N.J. The Role of Inherited Pathogenic CDKN2A Variants in Susceptibility to Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2021; 50(8): 1123–30. doi: 10.1097/MPA.0000000000001888.
 33. Potjer T.P., Schot I., Langer P., Heverhagen J.T., Wasser M.N.J.M., Slater E.P., Klöppel G., Morreau H.M., Bonsing B.A., de Vos tot Nederveen Cappel W.H., Bargello M., Gress T.M., Vasen H.F.A., Bartsch D.K. Variation in precursor lesions of pancreatic cancer among high-risk groups. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(2): 442–49. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2730.
 34. Matsubayashi H., Takaori K., Morizane C., Maguchi H., Mizuma M., Takahashi H., Wada K., Hosoi H., Yachida S., Suzuki M., Usui R., Furukawa T., Furuse J., Sato T., Ueno M., Kiyozumi Y., Hijioka S., Mizuno N., Terasima T., Mizumoto M., Kodama Y., Torishima M., Kawaguchi T., Ashida R., Kitano M., Hanada K., Furukawa M., Kawabe K., Majima Y., Shimosegawa T. Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(6): 935–48. doi: 10.3748/wjg.v23.i6.935.
 35. Harinck F., Kluij I., van der Stoep N., Oldenburg R.A., Wagener A., Aalfs C.M., Sijmons R.H., Poley J.-W., Kuipers E.J., Fockens P., van Os T.A.M., Bruno M.J. Indication for CDKN2A-mutation analysis in familial pancreatic cancer families without melanomas. *J Med Genet*. 2012; 49(6): 362–65. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100563.
 36. Ghorzo P., Fornarini G., Sciallero S., Battistuzzi L., Belli F., Bernard L., Bonelli L., Borgonovo G., Bruno W., De Cian F., Decensi A., Filauro M., Faravelli F., Gozza A., Gargiulo S., Mariette F., Nasti S., Pastorino L., Queirolo P., Savarino V., Varesco L., Scarrà G.B.; Genoa Pancreatic Cancer Study Group. CDKN2A is the main susceptibility gene in Italian pancreatic cancer families. *J Med Genet*. 2012; 49(3): 164–70. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100281.
 37. Humphris J.L., Patch A.-M., Nones K. et al. Hypermutation In Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2017; 152(1): 68–74. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.060.

38. Набока М.В., Гараев Т.И., Ляпустина О.С., Вьюшков Д.М. Генетические особенности патогенеза аденокарцином поджелудочной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; (3): 74–79. [Naboka M.V., Garaev T.I., Lyapustina O.S., V'yushkov D.M. Genetic features of the pathogenesis of pancreatic adenocarcinomas. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2023; (3): 74–79. (in Russian)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-74-79. EDN: VLLYSU.
39. Ligtenberg M.J.L., Kuiper R.P., Chan T.L., Goossens M., Hebeda K.M., Voorendt M., Lee T.Y.H., Bodmer D., Hoenselaar E., Hendriks-Cornelissen S.J.B., Tsui W.Y., Kong C.K., Brunner H.G., van Kessel A.G., Yuen S.T., van Krieken J.H.J.M., Leung S.Y., Hoogerbrugge N. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. Nat Genet. 2009; 41(1): 112–17. doi: 10.1038/ng.283.
40. Gires O., Pan M., Schinke H., Canis M., Baeuerle P.A. Expression and function of epithelial cell adhesion molecule EpCAM: where are we after 40 years? Cancer Metastasis Rev. 2020; 39(3): 969–87. doi: 10.1007/s10555-020-09898-3.
41. Pishvaian M.J., Blais E.M., Brody J.R., Lyons E., DeArbeloa P., Hendifar A., Mikhail S., Chung V., Sahai V., Sohal D.P.S., Bellakbira S., Thach D., Rahib L., Madhavan S., Matrisian L.M., Petricoin E.F. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. Lancet Oncol. 2020; 21(4): 508–18. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30074-7.
42. Hegyi E., Sahin-Toth M. Genetic Risk in Chronic Pancreatitis: The Trypsin-Dependent Pathway. Dig Dis Sci. 2017; 62: 1692–701. doi: 10.1007/s10620-017-4601-3.
43. Zhan W., Shelton C.A., Greer P.J., Brand R.E., Whitcomb D.C. Germline Variants and Risk for Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Emerging Concepts. Pancreas. 2018; 47(8): 924–36. doi: 10.1097/MPA.0000000000001136.
44. Gukovskaya A.S., Lerch M.M., Mayerle J., Sendler M., Ji B., Sahaj A.K., Gorelick F.S., Gukovsky I. Trypsin in pancreatitis: The culprit, a mediator, or epiphenomenon? World J Gastroenterol. 2024; 30(41): 4417–38. doi: 10.3748/wjg.v30.i41.4417.
45. Rebours V., Bouton-Ruault M.-C., Schnee M., Ferec C., Le Marchal C., Hentic O., Maire F., Hammel P., Ruszniewski P., Levy P. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. Gut. 2009; 58(1): 97–103. doi: 10.1136/gut.2008.149179.
46. Korsse S.E., Harinek F., van Lier M.G.F., Biermann K., Offerhaus G.J.A., Krak N., Looman C.W.N., van Veen W., Kuipers E.J., Wagner A., Dekker E., Mathus-Vliegen E.M.H., Fockens P., van Leerdam M.E., Bruno M.J. Pancreatic cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome patients: a large cohort study and implications for surveillance. J Med Genet. 2013; 50(1): 59–64. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101277.
47. Савельева Т.А., Пикунов Д.Ю., Кузьминов А.М., Цуканов А.С. Синдром Пейтца–Еггерса: что стало известно за 125 лет изучения? Колопроктология. 2021; 20(2): 85–96. [Savelyeva T.A., Pikuinov D.Y., Kuzminov A.M., Tsukanov A.S. Peutz-Jeghers syndrome: what has been learned in 125 years of study? Coloproctology. 2021; 20(2): 85–96. (in Russian)]. doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96. EDN: VQFJZJ.
48. Zhang S., Yun D., Yang H., Eckstein M., Elbait G.D., Zhou Y., Lu Y., Yang H., Zhang J., Dörflein I., Britzen-Laurent N., Pfeiffer S., Stemmler M.P., Dahl A., Mukhopadhyay D., Chang D., He H., Zeng S., Lan B., Frey B., Hampel C., Lentsch E., Gollavilli P.N., Büttner C., Ekici A.B., Biankin A., Schneider-Stock R., Ceppi P., Grützmann R., Pilarsky C. Roflumilast inhibits tumor growth and migration in STK11/LKB1 deficient pancreatic cancer. Cell Death Discovery. 2024; 10(1): 124. doi: 10.1038/s41420-024-01890-y.
49. Javadrashid D., Baghbanzadeh A., Derakhshani A., Leone P., Silvestris N., Racanelli V., Solimando A.G., Baradaran B. Pancreatic Cancer Signaling Pathways, Genetic Alterations, and Tumor Microenvironment: The Barriers Affecting the Method of Treatment. Biomedicines. 2021; 9(4): 373. doi: 10.3390/biomedicines9040373.
50. Zhuo F., Luo S., He W., Feng Z., Hu Y., Xu J., Wang Z., Xu J. The Role of Signaling Pathways in Pancreatic Cancer Targeted Therapy. Am J Clin Oncol. 2023; 46(3): 121–28. doi: 10.1097/COC.0000000000000979.
51. Golan T., Hammel P., Reni M., Van Cutsem E., Macarulla T., Hall M.J., Park J.O., Hochhauser D., Arnold D., Oh D.Y., Reinacher-Schick A., Tortora G., Algül H., O'Reilly E.M., McGuinness D., Cui K.Y., Schlienger K., Locker G.Y., Kindler H.L. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2019; 381: 317–27. doi: 10.1056/NEJMoa1903387.
52. Rebelatto T.F., Falavigna M., Pozzarri M., Spada F., Cella C.A., Laffi A., Pellicori S., Fazio N. Should platinum-based chemotherapy be preferred for germline BRCA Cancer genes (BRCA) 1 and 2-mutated pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) patients? A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2019; 80: 101895. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101895.
53. Park W., Chen J., Chou J.F., Varghese A.M., Yu K.H., Wong W., Capanu M., Balachandran V., McIntyre C.A., El Dika I., Khalil D.N., Harding J.J., Ghalehsari N., McKinnell Z., Chalasani S.B., Makarov V., Selenica P., Pei X., Lecomte N., Kelsen D.P., Abou-Alfa G.K., Robson M.E., Zhang L., Berger M.F., Schultz N., Chan T.A., Powell S.N., Reis-Filho J.S., Jacobuzio-Donahue C.A., Riaz N., O'Reilly E.M. Genomic Methods Identify Homologous Recombination Deficiency in Pancreas Adenocarcinoma and Optimize Treatment Selection. Clin Cancer Res. 2020; 26(13): 3239–47. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0418.
54. Singhi A.D., George B., Greenbowe J.R., Chung J., Suh J., Maitra A., Klemperer S.J., Hendifar A., Milind J.M., Golan T., Brand R.E., Zureikat A.H., Roy S., Schrock A.B., Miller V.A., Ross J.S., Ali S.M., Bahary N. Real-Time Targeted Genome Profile Analysis of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas Identifies Genetic Alterations That Might Be Targeted with Existing Drugs or Used as Biomarkers. Gastroenterology. 2019; 156(8): 2242–53. doi: 10.1053/j.gastro.2019.02.037.
55. Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A., Di Giacomo A.M., De Jesus-Acosta A., Delord J.P., Geva R., Gottfried M., Penel N., Hansen A.R., Piha-Paul S.A., Doi T., Gao B., Chung H.C., Lopez-Martin J., Bang Y.J., Frommer R.S., Shah M., Ghorri R., Joe A. K., Pruitt S.K., Diaz L.A. Jr. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J. Clin. Oncol. 2020; 38(1): 1–10. doi: 10.1200/JCO.19.02105.
56. Ott P.A., Bang Y.J., Piha-Paul S.A., Razak A.R.A., Bannoun J., Soria J.C., Rugo H.S., Cohen R.B., O'Neil B.H., Mehnert J.M., Lopez J., Doi T., van Brummelen E.M.J., Cristescu R., Yang P., Emancipator K., Stein K., Ayers M., Joe A.K., Luncford J.K. T-Cell-Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated with Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028. J Clin Oncol. 2019; 37: 318–27. doi: 10.1200/JCO.2018.78.2276.
57. Terrero G., Datta J., Dennison J., Sussman D.A., Lohse I., Merchant N.B., Hosein P.J. Ipilimumab/Nivolumab Therapy in Patients With Metastatic Pancreatic or Biliary Cancer With Homologous Recombination Deficiency Pathogenic Germline Variants. JAMA Oncol. 2022; 8: 938–40. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.0611.
58. Reiss K.A., Mick R., Teitelbaum U., O'Hara M., Schneider C., Massa R., Karasic T., Tondon R., Onyiah C., Gosselin M.K., Donze A., Domchek S.M., Vonderheide R.H. Niraparib plus nivolumab or niraparib plus ipilimumab in patients with platinum-sensitive advanced pancreatic cancer: a randomised, phase 1b/2 trial. Lancet Oncol. 2022; 23: 1009–20. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00369-2.
59. Dreyer S.B., Chang D.K., Bailey P., Biankin A.V. Pancreatic Cancer Genomes: Implications for Clinical Management and Therapeutic Development. Clin Cancer Res. 2017; 23(7): 1638–46. doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2411.
60. Gupta M., Sherrow C., Krone M.E., Blais E.M., Pishvaian M.J., Petricoin E.F., Matrisian L.M., DeArbeloa P., Gregory G., Brown A., Zalewski O., Prinzing G., Roche C., Kanehira K., Mukherjee S., Iyer R., Fountzilas C. Targeting the NTRK Fusion Gene in Pancreatic Acinar Cell Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature. J Natl Compr Canc Netw. 2021; 19(1): 10–15. doi: 10.6004/jncn.2020.7641.

Поступила/Received 21.10.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 04.04.2025

Принята к публикации/Accepted 30.05.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Спериодина Ассоль Дмитриевна, младший научный сотрудник, Институт биохимии и генетики Уфимского исследовательского центра Российской академии наук (г. Уфа, Россия). ORCID: 0009-0008-2224-7414.

Зарипова Алия Рамилевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник, Институт биохимии и генетики Уфимского исследовательского центра Российской академии наук (г. Уфа, Россия). SPIN-код: 8557-4288. Researcher ID (WOS): AAA-1893-2022. Author ID (Scopus): 57217061659. ORCID: 0000-0001-6975-5151.

Гилязова Ирина Ришатовна, кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник, Институт биохимии и генетики Уфимского исследовательского центра Российской академии наук; доцент кафедры медицинской генетики и фунда-

ментальной медицины, старший научный сотрудник Института урологии и клинической онкологии, Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа, Россия). SPIN-код: 5799-4821. Researcher ID (WOS): E-5798-2014. Author ID (Scopus): 15848327000. ORCID: 0000-0001-9499-5632.

Бермишева Марина Алексеевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, Институт биохимии и генетики Уфимского исследовательского центра Российской академии наук; доцент кафедры биологии, Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа, Россия). SPIN-код: 6220-2619. Researcher ID (WOS): J-6305-2018. Author ID (Scopus): 8775533800. ORCID: 0000-0002-0584-3969.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сперидонова Ассоль Дмитриевна: анализ литературы, написание и редактирование статьи.

Зарипова Алия Рамилевна: оформление и редактирование статьи.

Гилязова Ирина Ришатовна: критический анализ и рецензирование статьи.

Бермишева Марина Алексеевна: концептуализация, курирование, рецензирование и редактирование статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№ 1022040500074-9), «Приоритет 2030».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Assol D. Speridonova, Junior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences (Ufa, Russia). ORCID: 0009-0008-2224-7414.

Aliya R. Zaripova, PhD, Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences. (Ufa, Russia). Researcher ID (WOS): AAA-1893-2022. Author ID (Scopus): 57217061659. ORCID: 0000-0001-6975-5151.

Irina R. Gilyazova, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Senior Researcher, Institute of Urology and Clinical Oncology, Bashkir State Medical University. (Ufa, Russia). Author ID (Scopus): 15848327000. ORCID: 0000-0001-9499-5632.

Marina A. Bermisheva, DSc, Leading Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Biology, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). Researcher ID (WOS): J-6305-2018. Author ID (Scopus): 8775533800. ORCID: 0000-0002-0584-3969.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Assol D. Speridonova: literature analysis, writing and editing of the manuscript.

Aliya R. Zaripova: design and editing of the manuscript.

Irina R. Gilyazova: critical analysis and critical revision of the manuscript.

Marina A. Bermisheva: conceptualization, curation, critical revision and editing of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

The work was performed within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (№ 1022040500074-9), “Priority 2030”.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.