DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-6-70-78
УДК: 616.329-006.6:577.2

МИКРОСАТЕЛЛИТНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ КАК МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАРКЕР НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ РЕПАРАЦИИ ОШИБОЧНО СПАРЕННЫХ НУКЛЕОТИДОВ ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДА

О.И. Кит, Д.И. Водолажский, Е.Н. Колесников, Н.Н. Тимошкина, И.Ю. Ефимова

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону
344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, 63, e-mail: 9889966451i@gmail.com

Аннотация

Рак пищевода (РП) является агрессивной по течению и прогнозу злокачественной эпителиальной опухолью. Аденокарцинома и плоскоклеточный рак относятся к наиболее распространенным гистотипам злокачественных новообразований пищевода с постоянной тенденцией к увеличению роста заболеваемости. Существующая система оценки риска развития онкопатологии с помощью эндоскопической биопсии, оставаясь общепризнанным «золотым стандартом» диагностики, приводит как к ложноположительным, так и ложноотрицательным результатам и поэтому нуждается в дополнительных методах предиктивной диагностики и выявлении фундаментальных механизмов онкотрансформации тканей. Молекулярные события, которые контролируют процессы малигнизации тканей пищевода, не полностью ясны, однако описаны несколько гистологических и одновременно генетических изменений, характерных для аденокарциномы и плоскоклеточного рака пищевода: аберрантные метилирование и копийность ДНК, изменение стабильности ДНК, её экспрессии и т. п. В настоящем обзоре обобщены исследования, направленные на изучение нестабильности генома клеток (микросателлитной нестабильности, MSI), трансформированных в опухолевые. Рассмотрены механизмы взаимодействия между комплексом мисматч-репарации и микро-РНК, NGS исследования микросателлитной нестабильности при раке пищевода. Последние достижения геномных и молекулярных исследований MSI+ раков могут успешно дополнить гистологический анализ на уровне предиктивной диагностики и помочь в разработке новых терапевтических подходов к лечению.

Ключевые слова: аденокарцинома, плоскоклеточный рак пищевода, микросателлитная нестабильность.

Рак пищевода (РП) является агрессивной по течению и прогнозу злокачественной эпителиальной опухолью, он составляет 80–90 % всех заболеваний пищевода [1]. По тяжести течения и неудовлетворительным результатам лечения данное заболевание занимает особое место среди злокачественных новообразований (ЗНО) других локализаций.

Эпидемиология рака пищевода

Устойчивое снижение смертности от основных злокачественных новообразований (рак легких, толстой кишки, предстательной железы у мужчин и рак молочной железы у женщин) привело к общему снижению летальности, обусловленной ЗНО [2]. В противоположность этой позитивной тенденции заболеваемость раком пищевода имеет тенденцию к повышению: в 2014 г. в России зарегистрировано 5 973 случая рака пищевода, что на 3,8 % больше по сравнению с 2004 г. [3]. Аденокарцинома (esophageal adenocarcinoma – EAC) вместе с плоскоклеточным раком пищевода (esophageal squamous cell carcinoma – ESCC) занимают 8-е место в мире по распространенности и 6-е место среди причин смертности от онкологических заболеваний [2]. В мире ежегодно регистрируется около 480 тыс. новых случаев этого заболевания, при этом смертность составляет 400 тыс. случаев в год [4]. В России РП в структуре заболеваемости среди всех злокачественных новообразований находится на 14-м месте, в структуре смертности – на 7-м. Рак пищевода примерно в 3 раза чаще встречается у мужчин и входит в пятерку наиболее частых причин смерти среди онкологических больных [5].

Кит Олег Иванович, rnioi@list.ru

Гистологические варианты рака пищевода

ESCC и EAC – наиболее часто встречающиеся гистотипы рака пищевода, которые различаются по важным клиническим и биохимическим признакам. Как полагают, ESCC развивается из гиперпролиферирующего эпителия или эпителиальной дисплазии, которая прогрессирует от низкой и средней дисплазии к эпителиальной дисплазии высокой степени и последующему инвазивному раку. К предопухолевым заболеваниям относятся: синдром Пламмера – Винсона; ожоговые стриктуры пищевода; ахалазия пищевода; пищевод Барретта; дивертикул пищевода; осложнения гастроэзофагеального рефлюкса; папилломавирусная инфекция; тилоз, или кератодермия. Большинству случаев EAC предшествует предзлокачественное состояние, именуемое пищеводом Барретта (Barrett's esophagus – BE), которое характеризуется замещением нормального многослойного плоского эпителия на метапластический цилиндрический эпителий. Пищевод Барретта считается успешной адаптацией дистального отдела пищевода в ответ на хроническое воздействие гастроэзофагеального рефлюкса (Gastroesophageal reflux disease – GERD) [6]. Как правило, последующее направленное развитие от дисплазии низкой степени к дисплазии высокой степени может привести к инвазивному EAC. Такая последовательность событий сопряжена с генетическими и эпигенетическими изменениями, регистрация которых методами молекулярной биологии помогает как в определении механизмов патогенеза рака, так и в разработке биомаркеров диагностики и стратификации риска, прогноза и предсказания ответа на химио- и таргетную терапию [7, 8].

Диагностика

У большинства больных (около 60 %) РП опухоль диагностируется на поздних стадиях, когда радикальный метод лечения (радикальная операция) не может быть применен. Не разработаны вопросы скрининга и ранней диагностики РП. Однако их изучение позволит увеличить количество больных, подлежащих радикальному лечению, а также повысить его эффективность.

Для обнаружения патологических изменений, ведущих к развитию EAC, наиболее распространенному типу рака пищевода в европейской и североамериканской популяциях, современная клиническая практика предлагает эндоскопическое обследование больных высокого риска (GERD), при котором дается оценка степени дисплазии в биопсийном материале. Однако многие данные свидетельствуют о несовершенной классификации дисплазии как меры оценки риска рака. Несмотря на масштабность усилий, более 80 % случаев EAC идентифицируют без предварительного диагноза BE или GERD. С другой стороны, у большей части пациентов, прошедших скрининг, EAC не разовьется [9]. Таким образом, современная методология скрининга весьма ограничена для идентификации пациентов с высоким риском РП и дифференциации болезни с высоким риском малигнизации.

Хотя молекулярные события, которые контролируют процессы малигнизации тканей пищевода, не полностью ясны, описаны несколько гистологических и одновременно генетических изменений, характерных для ESCC и EAC: аберрантные метилирование и копийность ДНК, изменение стабильности ДНК, её экспрессии и т. п. Эти изменения могут успешно дополнить гистологический анализ на уровне предиктивной диагностики. Поэтому назрела необходимость в разработке молекулярных биомаркеров, и исследования в этой области интенсифицируются [10].

На пути от дисплазии к раку клетки приобретают способность самодостаточного роста, уклонения от апоптоза, бесконтрольного размножения, стимулирования ангиогенеза, вторжения в подстилающий эпителий и метастазированию. Эти события сопровождаются гистологическими изменениями в архитектуре ткани, нестабильностью генома, изменением микроокружения опухоли и иммунного ответа и могут быть зафиксированы методами молекулярной биологии в образцах тканей и/или жидкостях организма. Данный обзор посвящен исследованиям, направленным на изучение нестабильности генома клеток, трансформированных в опухолевые.

Микросателлитная нестабильность (MSI)

В ряде случаев признаком инициации опухолевого процесса может служить микросателлитная нестабильность. Нестабильность микросателлитных последовательностей является следствием повышенной частоты возникновения мутаций в геноме. Особенностью микросателлитов (участки ДНК, состоящие из коротких повторов, длиной от 1 до 6 пар нуклеотидов, разбросанные по всему геному) является высокий уровень индивидуальных вариаций. Изменения в микросателлитных последовательностях клеток опухолей, сопровождающиеся делециями или инсерциями одного или нескольких повторов, были названы «микросателлитной нестабильностью» (МН) [11]. Анализ высокополиморфных микросателлитных локусов не только дает информацию о МН, но и позволяет выявлять делецию нормальных аллелей генов-супрессоров в опухолевых клетках. При этом изменение длины микросателлитных последовательностей в результате делеции или инсерции нескольких нуклеотидов выражается в появлении в опухолевых клетках дополнительных аллелей микросателлитов, которые отличаются по длине от аллелей в нормальных тканях того же пациента. Если в исследуемой опухоли определяется высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-H), т. е. повреждено более 30 % исследуемых

микросателлитов, то опухоль имеет RER+ фенотип (replication error-positive phenotype), следовательно, в ДНК ее клеток накопились сотни и тысячи мутаций в микросателлитных последовательностях. В случае изменения длины менее 30 % маркеров было предложено использовать термин «низкий уровень микросателлитной нестабильности» (MSI-L).

Микросателлитную нестабильность принято рассматривать как результат нарушения системы репарации ошибочно спаренных оснований ДНК (mismatch repair – MMR). Наличие MSI – фенотипическое доказательство разрегулированности функций системы MMR. Присутствующая в разных типах рака MSI была определена и в клетках рака пищевода, однако показатели частоты MSI различаются в широком диапазоне [4, 12–16], возможно, из-за высокого уровня LOH (потери гетерозиготности), характеризующего канцерогенез этой локализации или в силу специфики каждой из выборок: гендерные, возрастные отличия, этнические различия пациентов; различные гистотипы опухолей, различное содержание опухолевых клеток в исследуемых образцах.

Нестабильность в повторяющихся последовательностях была обнаружена в кодирующих областях связанных генов, ответственных за процессы малигнизации: *TGFBRII, IGFIIR, BAX, E2F4*. В связи с этим можно предположить, что MSI, ассоциированная с мутациями в MMR генах, играет исключительно важную роль в канцерогенезе [7, 11, 15, 18, 19].

Исследование связи индукции MSI при раке пищевода с потерей экспрессии одного из белков репарации ошибочно спаренных нуклеотидов – *MSH2*, не выявило значимых корреляций, однако показало статистически значимую ассоциацию MSI с потерей аллелей в регионе «ломкости 3 хромосомы» *FHIT/FRA3B* ($p<0,05$). Выявленные MSI и утрата аллелей в критичном участке хромосомы – стохастические события в ряду геномной нестабильности опухоли, а *MSH2*-ассоциированная утрата mismatch-репарации не является главной причиной MSI [20]. В работе M. Vasavi et al. [19] получены более оптимистичные результаты. Была использована панель из 5 маркеров, расположенных вблизи генов, играющих важную роль в канцерогенезе пищевода (D3S1313, D9S171, D17S250, BAT25, BAT RII). В исследование вошли случаи рака пищевода (аденокарцинома, n=5, плоскоклеточный рак, n=45), предраковых состояний (дисплазия, n=13), рефлюкса (n=9) и эзофагита (n=13), условно здоровый контроль (n=13). MSI была выявлена для 42 % (21/50) случаев рака пищевода и для 15,4 % (2/13) случаев предракового состояния. В 85,7 % случаев рак пищевода с MSI и в 1 случае предракового состояния наблюдалось одновременно и гиперметилирование промотора *MLH1* – гена MMR. Необходимо отметить, что не все исследованные 5 микросателлитных маркеров были показательны: только по BAT25 и D3S1313 локусам была определена MSI, коррелировавшая с метилированием промоторного участка гена *MLH1*.

Используя набор из 7 микросателлитных маркеров (D2S123, D3S1616, D3S1300, D5S346, D17S787, D18S58 и BATRII), J.C. Cai et al. заключили [21], что уровни MSI и LOH увеличиваются в ряду нормальная ткань – дисплазия – аденокарцинома пищевода (n=18). В этой работе также были выделены три из семи использованных локусов (D3S1616, D5S346 и D3S123) как наиболее перспективные биомаркеры для прогноза прогрессирования заболевания.

В исследовании, проведенном Y. Kagawa et al. [13], наблюдался довольно высокий уровень MSI при раке пищевода. Авторы изучили 41 случай рака пищевода и 44 дисплазии пищевода с использованием семи микросателлитных маркеров, MSI была представлена в 42 % случаев (17/41). Показано, что при опухолях, имевших микросателлитную стабильность, чаще возникали рецидивы и наблюдалось метастазирование в регионарные лимфатические узлы. Эти опухоли имели худший прогноз по сравнению с микросателлитно нестабильными РП. При анализе дисплазий MSI была зарегистрирована в 26 (59 %) случаях. Причем в 78 % MSI была зафиксирована в дисплазиях, имевших мутаторный фенотип, и в 29 % – в дисплазиях немутаторного фенотипа. Несмотря на то, что значимость MSI при раке пищевода была недостаточно ясна, авторы предположили, что MSI возникает на ранней стадии канцерогенеза.

Исследование более многочисленной группы пациентов с диагностированной BE-ассоциированной аденокарциномой пищевода (n=76) продемонстрировало редкость событий MSI при РП этого подтипа – 6,6 %, хотя и сами опухоли с MSI-H гистологически были гетерогенны [12]. Авторами отмечена корреляция MSI-H с потерей экспрессии белка MLH1, причем в 4 из 5 случаев, очевидно, репрессия MLH1 была связана с гиперметилированием промотора соответствующего гена. Выявленные ассоциации позволили провести параллель с MSI-H при колоректальном раке, которая связана с отсутствием эффекта на терапию 5-фторурацилом. По мнению авторов, дальнейшие исследования могли бы показать важность определения MSI в BE-ассоциированных аденокарциномах пищевода для коррекции стратегии терапии, несмотря на редкость проявления MSI.

Исследование микросателлитной нестабильности при аденокарциноме пищевода было проведено с использованием панели из 15 локусов: D2S123, D10S197, D2S119, D11S904, D2S147, D3S1764, D7S1830, D7S1805, D2S434, D9S299, BAT25, BAT26, D5S346, D17S250, и TGF-beta-RII [22]. Шесть маркеров были выбраны в соответствии с международными критериями для оценки MSI при колоректальном раке (D2S123, BAT25, BAT26,

D5S346, D17S250 и TGF-beta-RII) [23]; четыре маркера, использованные в первоначальном исследовании Мельцер и показавшие высокий уровень MSH при аденокарциноме пищевода (D10S197, D2S119, D11S904, D26147) [24]; и пять маркеров, имевших высокую частоту MSI-L, согласно исследованию Gleeson (D3S1764, D7S1830, D7S1805, D2S434, D9S299) [18]. Было исследовано 27 первичных аденокарцином, которые соответствовали строгим клинико-морфологическим критериям: 9 (33 %) образцов были стабильны по всем микросателлитным локусам, 18 (67 %) показали низкую микросателлитную нестабильность (1–5 локусов нестабильны). Иммуногистохимическое исследование продемонстрировало экспрессию MMR белков (как MLH1, так и MSH2) в 21 (78 %) случае. Ассоциаций между MSI и иммуногистохимической экспрессией MLH1, MSH2, изменениями p53 или MBD4, степенью дифференцировки опухоли, стадией, выживаемостью пациентов выявлено не было. Обнаруженный низкий уровень микросателлитной нестабильности в данном исследовании объясняется наличием неотъемлемого в большинстве опухолей базового уровня нестабильности и потенциально повышенной чувствительности к мутациям в ходе канцерогенеза пищевода.

Редким событием была микросателлитная нестабильность у пациентов с плоскоклеточным раком пищевода – в среднем 6 % (n=100) для азиатской популяции. Изменения по локусам не превышали 2 п.н. и не для всех маркеров. С другой стороны, частота LOH по микросателлитным локусам при данной патологии была высокой, достигая 50 % для японцев и 70 % для китайцев [25]. Позже в работе T. Kuwabara et al. [26] было показано отсутствие значимых изменений по 4 использованным микросателлитным локусам (D1S191, D17S858, D18S58 и D18S61) в 30 опухолях, гистологически идентифицированных как плоскоклеточный рак пищевода.

Изучение изменений в генах MMR и их клинического влияния на плоскоклеточный рак пищевода в зоне высокой заболеваемости (Южная Африка) выявило очень низкую частоту нестабильности микросателлитных маркеров (в 5 % случаев) и отсутствие значимой корреляции между клинико-патологическими и молекулярными данными [24]. Тем не менее изменения маркера D2S123 были более характерны для умеренно- и низкодифференцированных опухолей, чем для высокодифференцированных РП (p=0,033).

Другой подход к определению MSI в плоскоклеточном раке пищевода осуществили Y. Matsumoto et al. [14], которые исследовали MSI в сочетании с клинико-патологическими особенностями 62 двойных парафинизированных образцов: ESCC и условно здоровых тканей, применив 10 микросателлитных маркеров для 17q24-25 области. Среди 62 случаев ESCC 38 (61,3 %) пациентов характеризовались MSS (микросателлитная стабильность), 19 (30,6 %) – MSI-L (низкий уровень MSI; <30 % исследуемых маркеров нестабильны) и 5 (8,1 %) случаев – MSI-H (высокий уровень MSI; >30 % маркеров нестабильны). Статус MSI не был связан с метастазированием в лимфатические узлы или гистологическим типом рака, а также с прогнозом развития заболевания. Тем не менее была показана ассоциация глубины инвазии рака со статусом MSS и уровнем MSI-L. Дифференцированное определение изменений микросателлитных маркеров позволило идентифицировать у трети пациентов с ESCC MSI-L, кроме того, MSI-L обратно пропорционально коррелировала с глубиной инвазии (T1/T2 по сравнению с T3/4, p=0,0007).

Несколько иной подход для оценки MSI и LOH продемонстрировали Y.C. Cai et al. [27], исследовав 34 двойные пробы ESCC с соседним нормальным эпителием, 30 образцов биопсий с помощью 38 микросателлитных маркеров. Авторы сформировали панель из выбранных микросателлитных маркеров таким образом, что половина их была ассоциирована с опухолевыми супрессорами. В результате большинство исследованных микросателлитных маркеров демонстрировали микросателлитную нестабильность в менее чем 30 % образцов, за исключением D9S942 и Bat26 маркеров, по которым частота MSI составила 32 и 41 % соответственно. Одновременно более 40 % образцов опухоли продемонстрировали потерю гетерозиготности (LOH), по крайней мере в одном из восьми маркеров, что, очевидно, и определяет регистрируемый уровень MSI.

Альтернативно первичным опухолям пищевода в случае множественных первичных карцином, включающих рак пищевода (ECOPC), была зарегистрирована статистически большая частота MSI – 44,1 % (p<0,01). Кроме этого, авторы показали, что 12 из 15 MSI-H опухолей (80,0 %) теряли экспрессию одного из ферментов репарации – либо *MLH1*, либо *MSH2*. Снижение экспрессии *MLH1* в 6 из 9 опухолей (66,7 %) сопровождалось гиперметилированием промотора *MLH1*. На основании этих данных авторы заключили, что, по крайней мере, в отношении ECOPC канцерогенез тесно связан с MSI путем, включающим дефицит белков mismatch-репарации [28].

Группа ученых во главе с N. Uchida [16] провела анализ микросателлитной нестабильности in vitro. Для этого были использованы 22 клеточные линии рака пищевода. Проведенный анализ 9 специфических локусов (D7S1794, D2S119, D2S123, D10S197, BAT26, D3S659, D3S966, D3S1038 и D3S1317) показал снижение активности генов MMR лишь в трех клеточных линиях. Однако каких-либо мутаций *MSH2, MSH3* и *MSH6* генов в этих линиях клеток найдено не было. Кроме того, при использовании антител против пяти белков (hMSH2, hMSH3, hMSH6, hPMS2 и hMLH1) было обнаружено отсутствие каких-либо изменений их экспрессии.

NGS исследования

Технология NGS-секвенирования (Next Generation Sequencing) используется для скрининговых исследований генома для обнаружения новых маркеров, обладающих большой прогностической ценностью при онкологических исследованиях. Данные, полученные в результате полногеномного секвенирования, могут повысить качество профилактики, диагностики и лечения ЗНО. Существует ряд исследований, в которых обнаружены различные изменения в злокачественных опухолях как с микросателлитной нестабильностью, так и без нее.

I.Y. Chong et al. [29] провели массивное параллельное секвенирование ДНК для определения геномного ландшафта узловой аденокарциномы пищевода. Микросателлитная нестабильность наблюдалась в опухолях, имевших повышенное количество соматических мутаций. Было определено 117 генов, имевших прогнозируемые генетические повреждения более чем в одной опухоли. Потенциально значимые мутации были обнаружены в 67 генах, включая *CR2, HGF, FGFR4* и *ESRRB*. В микросателлитно-стабильных аденокарциномах пищевода были обнаружены 29 генов, несущих соматические мутации и изменение копийности. Известно, что эти гены имеют схожие повреждения и в других опухолях с похожими прогнозируемыми последствиями. При сравнении с мутационным профилем при раке желудка 49 % (57/117) генов, имевших аберрации, оказались уникальными для аденокарциномы пищевода. *TP53, SYNE1* и *ARID1A* – одни из наиболее часто мутирующих генов при аденокарциноме пищевода. Авторы определили соматические мутации в терапевтически значимых генах (*ERBB2, JAK1, IGFR1, NTRK3, KDR и MAPK6*), которые могут быть использованы в качестве мишеней для таргетной терапии.

В исследовании A.M. Dulak et al. [22] было обнаружено, что более высокая частота мутаций присутствовала в опухолях, имевших микросателлитную нестабильность. В MSI-позитивных опухолях обнаружены мутации в генах *MSH6* и *MSH3*. При анализе всей выборки аденокарцином пищевода наблюдались мутации в 8 331 гене, из которых 3 639 мутировали в двух или более образцах. При статистическом анализе было отобрано 26 ключевых генов, наиболее значимыми из которых оказались *TP53* и *CDKN2A*.

На основании трех масштабных NGS исследований при ESCC были определены наиболее значимые гены, мутировавшие при раке пищевода. Это *PIK3CA, TNN, NOTCH1, SYNE1, FAT1, XIRP2, LRP1B, CSMD3, MUC16, KMT2D, NAH5, EP300, TP53*. NGS исследования подтвердили, что *TP53* – наиболее часто мутирующий ген при ESCC с частотой проявления более 50 %. Установлено, что изменения в гене *TP53* относятся к ранним событиям канцерогенеза при плоскоклеточном раке пищевода и связаны с прогрессированием заболевания и неблагоприятным исходом [30]. В настоящее время проводятся клинические испытания таргетной терапии при потере функции *TP53*. Некоторые исследователи предполагают, что пациенты, несущие мутацию в гене *TP53,* будут иметь хороший ответ на терапию ингибиторами ангиогенеза [30].

Таким образом, эксперименты с использованием платформы NGS дают возможность эффективно определить гены, являющиеся потенциальными терапевтическими мишенями, и некоторые потенциальные таргетные препараты, включая моноклональные антитела и малые молекулы ингибиторов тирозинкиназ, которые были изучены в качестве моно- и комплексной терапии микросателлитно нестабильных раков [31]. Лечение MSI+ раков может быть более эффективным при применении таргетной терапии, основанной на данных о молекулярных повреждениях в конкретной опухоли. Кроме того, возможно использование комбинации синергических противоопухолевых препаратов, одновременно подавляющих несколько регуляторных путей [32].

МикроРНК и MMR

В настоящее время появляется все больше данных о взаимодействии между комплексом мисматч-репарации и микроРНК (miRNA) в патогенезе MSI-положительного рака. МикроРНК представляют собой малые, некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне и играют важную роль во многих биологических клеточных процессах [33]. Новый механизм развития MSI заключается в гиперэкспрессии miR-155 или miR-21. Было показано, что микроРНК miR-155 и miR-21 подавляют экспрессию генов MMR. Микросателлитная нестабильность увеличивает возможность приобретения добавочных повреждений генов, значимых для канцерогенеза. Данные гены вовлечены в различные клеточные функции, включая репарацию ДНК (*MSH3* и *MSH6*), сигнальные пути клетки (*TGFBR2* и *ACVR2A*), апоптоз (*BAX*), эпигенетическую регуляцию (*HDAC2* and *ARID1A*) и процессинг miRNA (*TARBP2* и *XPO5*). Также MSI+ опухоли, по имеющимся сведениям, демонстрируют фенотип мутировавшей структуры miRNA. Причинами аберрантных паттернов экспрессии микроРНК служат изменение копийности, подавление транскрипции онкогенными и другими факторами, повреждение посттранскрипционной регуляции микроРНК, генетические мутации либо транскрипционное замолкание, ассоциированное с гиперметилированием промотора с CpG островками. Накопленные данные подтверждают роль микроРНК в патогенезе микросателлитно нестабильных опухолей [34, 35]. Многочисленные микроРНК с разнообразными биологическими функциями коррелируют

с клинико-патологическими характеристиками и/или прогнозом в MSI+ раках. Например, высокая экспрессия miR-31-5p была ассоциирована с *BRAF* и *KRAS* мутациями и проксимальной локализацией опухолей. Предположительно miR-31-5p является ключевой молекулой в зубчатом пути развития КРР [15].

Профили экспрессии микроРНК при раке характеризуются и определяются глобальным подавлением зрелой микроРНК. Таким образом, ослабление путей регуляции микроРНК может служить мишенью генетических и/или эпигенетических нарушений при раке. S.A. Melo et al. [36] обнаружили усекающую гетерозиготную мутацию в *TARBP2* в MSI+ линиях раковых клеток и в первичных спорадических и наследственных гастро-интестинальных раках. Согласно результатам данного исследования, мутация в гене *TARBP2* вызывает снижение экспрессии TRBP белка, что приводит к нарушению процессинга микроРНК и усилению клеточной трансформации. Дефицит TRBP белка был связан с вторичным нарушением транскрипционной активности гена *DICER1*, ведущей к дестабилизации DICER1 белка. Таким образом, мутации в гене *TARBP2* могут объяснить глобальное подавление синтеза микроРНК в подгруппе MSI+ раков. Введение TRBP восстанавливало эффективную продукцию микроРНК и подавляло рост раковых клеток, что может служить новой терапевтической стратегией в лечении рака [34].

Заключение

Система MMR препятствует ошибочному спариванию нуклеотидов и отсутствию комплементарности нитей ДНК, которые возникают при ошибочной репликации и/или рекомбинации [24]. Повторяющиеся последовательности, такие как микросателлиты, особенно склонны к «проскальзыванию» полимеразы и, следовательно, несоответствию нитей ДНК. В случае, когда данные ошибки остаются неисправленными, мутации сохраняются и в последующих репликациях в виде вставки либо делеции одной (либо нескольких) из последовательностей [36].

Большинство исследований, предпринятых для определения MSI в опухолях пищевода разных подтипов, выявляли частоту MSI в широком диапазоне, используя разные наборы микросателлитных локусов и относительно небольшие выборки пациентов. Очевидно, для определения роли микросателлитной нестабильности в канцерогенезе пищевода необходимы дальнейшие работы на более представительных выборках, а также тщательный предварительный подбор и стандартизация используемых микросателлитных маркеров.

Последние достижения геномных и молекулярных исследований MSI+ раков привели к разработке новых диагностических и терапевтических стратегий в клинической практике. Кроме того, клинико-патологические, генетические, эпигенетические, прогностические и терапевтические характеристики MSI+ раков становятся все более понятными. Дальнейшее изучение проблемы также требует более глубокого понимания процессов MSI+ канцерогенеза, что позволит разработать новые диагностические и терапевтические подходы к ведению MSI+ раков.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Couch G., Redman J.E., Wernisch L., Newton R., Malhotra S., Dawsey S.M., Lao-Sirieix P., Fitzgerald R.C.* The Discovery and Validation of Biomarkers for the Diagnosis of Esophageal Squamous Dysplasia and Squamous Cell Carcinoma. Cancer Prev Res (Phila). 2016 Jul; 9 (7): 558–66. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0379.

2. *Siegel R., Naishadham D., Jemal A.* Cancer statistics, 2012. CA: Cancer J. Clin. 2012; 62 (1): 10–29.

3. *Злокачественные* новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. 250 с.

4. *Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M.* Estimates of world wide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010 Dec 15; 127 (12): 2893–917. doi: 10.1002/ijc.25516.

5. *Peto R.* The causes of cancer. ECCO. 1999; 446: 125.

6. *Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.* The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol. 2006 Aug; 101 (8): 1900–20. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.

7. *Кит О.И., Водолажский Д.И.* Молекулярная биология колоректального рака в клинической практике. Молекулярная биология. 2015; 49 (4): 531–542.

8. *Гервас П.А., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Юмов Е.Л., Иванова Ф.Г., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Чердынцева Н.В.* Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения таргетных препаратов в онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2014; 2: 46–55.

9. *Reid B.J., Li X., Galipeau P.C., Vaughan T.L.* Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: time for a new synthesis. Nat Rev Cancer. 2010 Feb; 10 (2): 87–101. doi: 10.1038/nrc2773.

10. *Dulak A.M., Stojanov P., Peng S., Lawrence M.S., Fox C., Stewart C., Bandla S., Imamura Y., Schumacher S.E., Shefler E., McKenna A., Carter S.L., Cibulskis K., Sivachenko A., Saksena G., Voet D., Ramos A.H., Auclair D., Thompson K., Sougnez C., Onofrio R.C., Guiducci C., Beroukhim R., Zhou Z., Lin L., Lin J., Reddy R., Chang A., Landrenau R., Pennathur A., Ogino S., Luketich J.D., Golub T.R., Gabriel S.B., Lander E.S., Beer D.G., Godfrey T.E., Getz G., Bass A.J.* Exome and whole genome sequencing of esophageal adenocarcinoma identifies recurrent driver event sand mutational complexity. Nat Genet. 2013 May; 45 (5): 478–86.

11. *Kim M.S., Kim S.S., Ahn C.H., Yoo N.J., Lee S.H.* Frame shift mutations of Wnt pathway genes AXIN2 and TCF7L2 in gastric carcinomas with high microsatellite instability. Hum Pathol. 2009 Jan; 40 (1): 58–64. doi: 10.1016/j.humpath.2008.06.006.

12. *Farris A.B., Demicco E.G., Le L.P., Finberg K.E., Miller J., Mandal R., Fukuoka J., Cohen C., Gaissert H.A., Zukerberg L.R., Lauwers G.Y., Iafrate A.J., Mino-Kenudson M.* Clinicopathologic and molecular profiles of microsatellite unstable Barrett Esophagus-associated adenocarcinoma Am J Surg Pathol. 2011 May; 35 (5): 647–55. doi: 10.1097/PAS.0b013e31820f18a2.

13. *Kagawa Y., Yoshida K., Hirai T., Toge T., Yokozaki H., Yasui W., Tahara E.* Microsatellite instability in squamous cell carcinomas and dysplasias of the esophagus. Anticancer Res. 2000 Jan-Feb; 20 (1A): 213–7.

14. *Matsumoto Y., Nagasaka T., Kambara T., Hoshizima N., Murakami J., Sasamoto H., Hosokawa M., Naomoto Y., Isozaki H., Shimizu K., Tanaka N., Matsubara N.* Microsatellite instability and clinicopathological features in esophageal squamous cell cancer. Oncol Rep. 2007 Nov; 18 (5): 1123–7.

15. *Nosho K., Igarashi H., Nojima M., Ito M., Maruyama R., Yoshii S., Naito T., Sukawa Y., Mikami M., Sumioka W., Yamamoto E., Kurokawa S., Adachi Y., Takahashi H., Okuda H., Kusumi T., Hosokawa M., Fujita M., Hasegawa T., Okita K., Hirata K., Suzuki H.,* Yamamoto *H., Shinomura Y.* Association of microRNA-31 with BRAF mutation, colorectal cancer survival and serrated pathway. Carcinogenesis. 2014 Apr; 35 (4): 776–83. doi: 10.1093/carcin/bgt374.

16. *Uchida N., Kumimoto H., Nishizawa K., Tokumasu S., Harada H., Shimada Y., Ishizaki K.* Mismatch repair and microsatellite instability in esophageal cancer cells. Int J Cancer. 2001 Mar 1; 91 (5): 687–91.

17. *Buza N.,* Ziai J., Hui *P.* Mismatch repair deficiency testing in clinical practice. Expert Rev Mol Diagn. 2016; 16(5): 591-604. doi: 10.1586/14737159.2016.1156533.

18. *Gleeson C.M., Sloan J.M., McGuigan J.A., Ritchie A.J., Weber J.L., Russell S.H.E.* Ubiquitous somatic alterations at microsatellite alleles occur infrequently in Barrett's-associated esophageal adenocarcinomas. Cancer Res. 1996 Jan 15; 56 (2): 259–63.

19. *Vasavi M., Kiran V., Ravishankar B., Prabhakar B., Ahuja Y.R., Hasan Q.* Microsatellite instability analysis and its correlation with hMLH1 repair gene hypermethylation status in esophageal pathologies including cancers. Cancer Biomark. 2010; 7 (1): 1–10. doi: 10.3233/CBM-2010-0135.

20. *Mimori K., Inoue H., Shiraishi T., Matsuyama A. Mafune K., Tanaka Y., Mori M.* Microsatellite instability is often observed in esophageal carcinoma patients with allelic loss in the FHIT/FRA3B locus. Oncology. 2003; 64 (3): 275–9. doi: 69317.

21. *Cai J.C., Liu D., Liu K.H., Zhang H.P., Zhong S., Xia N.S.* Microsatellite alterations in phenotypically normal esophageal squamous epithelium and metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. World J Gastroenterol. 2008 Jul 7; 14 (25): 4070–6.

22. *Dulak A.M., Schumacher S.E., van Lieshout J., Imamura Y., Fox C., Shim B., Ramos A.H., Saksena G., Baca S.C., Baselga J., Tabernero J., Barretina J., Enzinger P.C., Corso G., Roviello F., Lin L., Bandla S., Luketich J.D., Pennathur A., Meyerson M., Ogino S., Shivdasani R.A., Beer D.G., Godfrey T.E., Beroukhim R., Bass A.J.* Gastrointestinal adenocarcinomas of the esophagus, stomach, and colon exhibit distinct patterns of genome instability and oncogenesis. Cancer Res. 2012 Sep 1; 72 (17): 4383–93.

23. *Boland C.R., Thibodeau S.N., Hamilton S.R., Sidransky D., Eshleman J.R., Burt R.W., Meltzer S.J., Rodriguez-Bigas M.A., Fodde R., Ranzani G.N., Srivastava S.* National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. Cancer Res. 1998 Nov 15; 58 (22): 5248–57.

24. *Naidoo R., Ramburan A., Reddi A., Chetty R.* Aberrations in the mismatch repair genes and the clinical impact on oesophageal squamous carcinomas from a high incidence area in South Africa. J Clin Pathol. 2005 Mar; 58 (3): 281–4.

25. *Araki K., Wang B., Miyashita K., Cui Q., Ohno S., Baba H., Zhang R.G., Sugimachi K., Maehara Y., Oda S.* Frequent loss of heterozygosity but rare microsatellite instability in oesophageal cancer in Japanese and Chinese patients. Oncology. 2004; 67 (2): 151–8. doi: 10.1159/000081002.

26. *Kuwabara T., Hiyama T., Tanaka S., Yoshihara M., Arihiro K., Chayama K.* Genetic pathways of multiple esophageal squamous cell carcinomas. Oncol Rep. 2011 Feb; 25 (2): 453–9. doi: 10.3892/or.2010.1110.

27. *Cai Y.C., So C.K., Nie A.Y., Song Y., Yang G.Y., Wang L.D., Zhao X., Kinzy T.G., Yang C.S.* Characterization of genetic alteration patterns in human esophageal squamous cell carcinoma using selected microsatellite markers spanning multiple loci. Int J Oncol. 2007 May; 30 (5): 1059–67.

28. *Kubo N., Yashir M., Ohira M., Hori T., Fujiwara I., Hirakawa K.* Frequent microsatellite instability in primary esophageal carcinoma associated with extraesophageal primary carcinoma. Int J Cancer. 2005 Mar 20; 114 (2): 166–73. doi: 10.1002/ijc.20725.

29. *Chong I.Y., Cunningham D., Barber L.J., Campbell J., Chen L., Kozarewa I., Fenwick K., Assiotis I., Guettler S., Garcia-Murillas I., Awan S., Lambros M., Starling N., Wotherspoon A., Stamp G., Gonzalez-de-Castro D., Benson M., Chau I., Hulkki S., Nohadani M., Eltahir Z., Lemnrau A., Orr N., Rao S., Lord C.J., Ashworth A.* The genomic landscape of oesophagogastric junctional adenocarcinoma. J Pathol. 2014 Nov; 231 (3): 301–10.

30. *Schwaederlé M., Lazar V., Validire P., Hansson J., Lacroix L., Soria J.C., Pawitan Y., Kurzrock R.* VEGF-A Expression Correlates with TP53 Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: Implications for Antiangiogenesis Therapy. Cancer Res. 2015 Apr 1; 75 (7): 1187–90. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2305.

31. *Qin H.D., Liao X.Y., Chen Y.B., Huang S.Y., Xue W.Q., Li F.F., Ge X.S., Liu D.Q., Cai Q., Long J., Li X.Z., Hu Y.Z., Zhang S.D., Zhang L.J., Lehrman B., Scott A.F.* Genomic Characterization of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Reveals Critical Genes Underlying Tumorigenesis and Poor Prognosis. Am J Hum Genet. 2016 Apr 7; 98 (4): 709–27. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.02.021.

32. *Yamamoto H., Imai K.* Microsatellite instability: an update. Arch Toxicol. 2015 Jun; 89 (6): 899-921. doi: 10.1007/s00204-015-1474-0.

33. *Cortez M.A., Bueso-Ramos C., Ferdin J., Lopez-Berestein G., Sood A.K., Calin G.* MicroRNAs in body fluids - the mix of hormones and biomarkers. Nat Rev Clin Oncol. 2011 Jun 7; 8 (8): 467–77. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.76.

34. *Melo S.A., Ropero S., Moutinho C., Aaltonen L.A., Yamamoto H., Calin G.A., Rossi S., Fernandez A.F., Carneiro F., Oliveira C., Ferreira B., Liu C.G., Villanueva A., Capella G., Schwartz S.Jr., Shiekhattar R., Esteller M.A.* TARBP2 mutation in human cancer impairs microRNA processing and DICER1 function. Nat Genet. 2009 Mar; 41 (3): 365–70. doi: 10.1038/ng.317.

35. *Yamamoto H., Adachi Y., Taniguchi H., Kunimoto H., Nosho K., Suzuki H., Shinomura Y.* The interrelationship between microsatellite instability and microRNA in gastrointestinal cancer. World J Gastroenterol. 2012 Jun 14; 18 (22): 2745–55. doi: 10.3748/wjg.v18.i22.2745.

36. *Oda S., Maehara Y., Ikeda Y., Oki E., Egashira A., Okamura Y., Takahashi I., Kakeji Y., Sumiyoshi Y., Miyashita K., Yamada Y., Zhao Y., Hattori H., Taguchi K., Ikeuchi T., Tsuzuki T., Sekiguchi M., Karran P., Yoshida M.A.* Two modes of microsatellite instability in human cancer: differential connection of defective DNA mismatch repair to dinucleotide repeat instability. Nucleic Acids Res. 2005 Mar 18; 33 (5): 1628–36. doi: 10.1093/nar/gki303.

Поступила 26.06.16
Принята в печать 30.10.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, директор Ростовского научно-исследовательского онкологического института (Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: rnioi@list.ru. SPIN-код: 1728-0329.

Водолажский Дмитрий Игоревич, кандидат биологических наук, руководитель лаборатории «Молекулярная онкология», Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: dvodolazhsky@gmail.com. SPIN-код: 6660-5361.

Колесников Евгений Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (Ростов-на-Дону, Российская Федерация).. E-mail: rnioi@list.ru. SPIN-код: 8434-6494.

Тимошкина Наталья Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории «Молекулярная онкология», Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: n_timoshkina@mail.ru. SPIN-код: 9483-4330.

Ефимова Ирина Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории «Молекулярная онкология», Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: 9889966451i@gmail.com. SPIN-код: 1982-5034.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

MICROSATELLITE INSTABILITY AS A MOLECULAR GENETIC MARKER OF DEFECTIVE MISMATCH REPAIR SYSTEM IN ESOPHAGEAL CANCER

O.I. Kit, D.I. Vodolazhsky, E.N. Kolesnikov, N.N. Timoshkina, I.Yu. Efimova

Rostov Cancer Research Institute, Rostov-on-Don
63, 14 Line Street, 344037-Rostov-on-Don, Russia,
e-mail:9889966451i@gmail.com

Esophageal cancer is an aggressive form of cancer. Adenocarcinoma and squamous cell carcinoma are the most common histological types of esophageal cancer, with the incidence rate showing an upward tendency. Although endoscopic biopsy is considered the «gold standard» for diagnosis of esophageal cancer, both false-positive and false-negative results can occur, therefore, the predictive and prognostic molecular markers in outcome of esophageal cancer are required. Although the molecular events involved in esophageal cancer pathogenesis are still poor understood, there have been reports on histological and genetic changes, such as DNA aberrant methylation and copy number variation, changes in DNA stability, its expression and etc. This review summarizes various investigations aimed at studying genomic instability (microsatellite instability, MSI), which predisposes the cell to malignant transformation. The mechanisms of interaction between the mismatch repair and miRNA expression in esophageal cancer have been studied. Recent advances in genomic and molecular studies of MSI+ cancers can successfully complement the histological assessment and help to develop novel therapeutic approaches to cancer treatment.

Key words: adenocarcinoma, squamous cell esophageal carcinoma, microsatellite instability.

REFERENCES

1. *Couch G., Redman J.E., Wernisch L., Newton R., Malhotra S., Dawsey S.M., Lao-Sirieix P., Fitzgerald R.C.* The Discovery and Validation of Biomarkers for the Diagnosis of Esophageal Squamous Dysplasia and Squamous Cell Carcinoma. Cancer Prev Res (Phila). 2016 Jul; 9 (7): 558–66. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0379.

2. *Siegel R., Naishadham D., Jemal A.* Cancer statistics, 2012. CA: Cancer J. Clin. 2012; 62 (1): 10–29.

3. *Cancer* incidence in Russia in 2014 (morbidity and mortality) / Ed. By A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2016. 250 p. [in Russian]

4. *Ferlay J., Shin H.R., Bray F. Forman D., Mathers C., Parkin D.M.* Estimates of world wide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010 Dec 15; 127 (12): 2893–917. doi: 10.1002/ijc.25516.

5. *Peto R.* The causes of cancer. ECCO. 1999; 446: 125.

6. *Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.* The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol. 2006 Aug; 101 (8): 1900–20. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.

7. *Kit O.I., Vodolazhsky D.I.* Molecular biology of colorectal cancer in clinical practice. Molecular Biology. 2015; 49 (4): 531–542. [in Russian]

8. *Gervas P.A.*, *Litviakov N.V.*, *Popova N.O.*, *Dobrodeev A.Yu.*, *Tarasova A.S.*, *Yumov E.L.*, Ivanova F.G., *Cheremisina O.V.*, *Afanasyev S.G.*, *Goldberg V.E.*, *Cherdyntseva N.V.* Problem and perspective to improve molecular testing to choose appropriate target therapy. Siberian Journal of Oncology. 2014; 2: 46–55. [in Russian]

9. *Reid B.J., Li X., Galipeau P.C., Vaughan T.L.* Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: time for a new synthesis. Nat Rev Cancer. 2010 Feb; 10 (2): 87–101. doi: 10.1038/nrc2773.

10. *Dulak A.M., Stojanov P., Peng S., Lawrence M.S., Fox C., Stewart C., Bandla S., Imamura Y., Schumacher S.E., Shefler E., McKenna A., Carter S.L., Cibulskis K., Sivachenko A., Saksena G., Voet D., Ramos A.H., Auclair D., Thompson K., Sougnez C., Onofrio R.C., Guiducci C., Beroukhim R., Zhou Z., Lin L., Lin J., Reddy R., Chang A., Landrenau R., Pennathur A., Ogino S., Luketich J.D., Golub T.R., Gabriel S.B., Lander E.S., Beer D.G., Godfrey T.E., Getz G., Bass A.J.* Exome and whole genome sequencing of esophageal adenocarcinoma identifies recurrent driver event sand mutational complexity. Nat Genet. 2013 May; 45 (5): 478–86.

11. *Kim M.S., Kim S.S., Ahn C.H., Yoo N.J., Lee S.H.* Frame shift mutations of Wnt pathway genes AXIN2 and TCF7L2 in gastric carcinomas with high microsatellite instability. Hum Pathol. 2009 Jan; 40 (1): 58–64. doi: 10.1016/j.humpath.2008.06.006.

12. *Farris A.B., Demicco E.G., Le L.P., Finberg K.E., Miller J., Mandal R., Fukuoka J., Cohen C., Gaissert H.A., Zukerberg L.R., Lauwers G.Y., Iafrate A.J., Mino-Kenudson M.* Clinicopathologic and molecular profiles of microsatellite unstable Barrett Esophagus-associated adenocarcinoma Am J Surg Pathol. 2011 May; 35 (5): 647–55. doi: 10.1097/PAS.0b013e31820f18a2.

13. *Kagawa Y., Yoshida K., Hirai T., Toge T., Yokozaki H., Yasui W., Tahara E.* Microsatellite instability in squamous cell carcinomas and dysplasias of the esophagus. Anticancer Res. 2000 Jan-Feb; 20 (1A): 213–7.

14. *Matsumoto Y., Nagasaka T., Kambara T., Hoshizima N., Murakami J., Sasamoto H., Hosokawa M., Naomoto Y., Isozaki H., Shimizu K., Tanaka N., Matsubara N.* Microsatellite instability and clinicopathological features in esophageal squamous cell cancer. Oncol Rep. 2007 Nov; 18 (5): 1123–7.

15. *Nosho K., Igarashi H., Nojima M., Ito M., Maruyama R., Yoshii S., Naito T., Sukawa Y., Mikami M., Sumioka W., Yamamoto E., Kurokawa S., Adachi Y., Takahashi H., Okuda H., Kusumi T., Hosokawa M., Fujita M., Hasegawa T., Okita K., Hirata K., Suzuki H.*, Yamamoto *H., Shinomura Y.* Association of microRNA-31 with BRAF mutation, colorectal cancer survival and serrated pathway. Carcinogenesis. 2014 Apr; 35 (4): 776–83. doi: 10.1093/carcin/bgt374.

16. *Uchida N., Kumimoto H., Nishizawa K., Tokumasu S., Harada H., Shimada Y., Ishizaki K.* Mismatch repair and microsatellite instability in esophageal cancer cells. Int J Cancer. 2001 Mar 1; 91 (5): 687–91.

17. *Buza N.,* Ziai J., Hui *P.* Mismatch repair deficiency testing in clinical practice. Expert Rev Mol Diagn. 2016; 16(5): 591-604. doi: 10.1586/14737159.2016.1156533.

18. *Gleeson C.M., Sloan J.M., McGuigan J.A., Ritchie A.J., Weber J.L., Russell S.H.E.* Ubiquitous somatic alterations at microsatellite alleles occur infrequently in Barrett's-associated esophageal adenocarcinomas. Cancer Res. 1996 Jan 15; 56 (2): 259–63.

19. *Vasavi M., Kiran V., Ravishankar B., Prabhakar B., Ahuja Y.R., Hasan Q.* Microsatellite instability analysis and its correlation with hMLH1 repair gene hypermethylation status in esophageal pathologies including cancers. Cancer Biomark. 2010; 7 (1): 1–10. doi: 10.3233/CBM-2010-0135.

20. *Mimori K., Inoue H., Shiraishi T., Matsuyama A. Mafune K., Tanaka Y., Mori M.* Microsatellite instability is often observed in esophageal carcinoma patients with allelic loss in the FHIT/FRA3B locus. Oncology. 2003; 64 (3): 275–9. doi: 69317.

21. *Cai J.C., Liu D., Liu K.H., Zhang H.P., Zhong S., Xia N.S.* Microsatellite alterations in phenotypically normal esophageal squamous epithelium and metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. World J Gastroenterol. 2008 Jul 7; 14 (25): 4070–6.

22. *Dulak A.M., Schumacher S.E., van Lieshout J., Imamura Y., Fox C., Shim B., Ramos A.H., Saksena G., Baca S.C., Baselga J., Tabernero J., Barretina J., Enzinger P.C., Corso G., Roviello F., Lin L., Bandla S., Luketich J.D., Pennathur A., Meyerson M., Ogino S., Shivdasani R.A., Beer D.G., Godfrey T.E., Beroukhim R., Bass A.J.* Gastrointestinal adenocarcinomas

of the esophagus, stomach, and colon exhibit distinct patterns of genome instability and oncogenesis. Cancer Res. 2012 Sep 1; 72 (17): 4383–93.

23. *Boland C.R., Thibodeau S.N., Hamilton S.R., Sidransky D., Eshleman J.R., Burt R.W., Meltzer S.J., Rodriguez-Bigas M.A., Fodde R., Ranzani G.N., Srivastava S.* National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. Cancer Res. 1998 Nov 15; 58 (22): 5248–57.

24. *Naidoo R., Ramburan A., Reddi A., Chetty R.* Aberrations in the mismatch repair genes and the clinical impact on oesophageal squamous carcinomas from a high incidence area in South Africa. J Clin Pathol. 2005 Mar; 58 (3): 281–4.

25. *Araki K., Wang B., Miyashita K., Cui Q., Ohno S., Baba H., Zhang R.G., Sugimachi K., Maehara Y., Oda S.* Frequent loss of heterozygosity but rare microsatellite instability in oesophageal cancer in Japanese and Chinese patients. Oncology. 2004; 67 (2): 151–8. doi: 10.1159/000081002.

26. *Kuwabara T., Hiyama T., Tanaka S., Yoshihara M., Arihiro K., Chayama K.* Genetic pathways of multiple esophageal squamous cell carcinomas. Oncol Rep. 2011 Feb; 25 (2): 453–9. doi: 10.3892/or.2010.1110.

27. *Cai Y.C., So C.K., Nie A.Y., Song Y., Yang G.Y., Wang L.D., Zhao X., Kinzy T.G., Yang C.S.* Characterization of genetic alteration patterns in human esophageal squamous cell carcinoma using selected microsatellite markers spanning multiple loci. Int J Oncol. 2007 May; 30 (5): 1059–67.

28. *Kubo N., Yashir M., Ohira M., Hori T.,Fujiwara I., Hirakawa K.* Frequent microsatellite instability in primary esophageal carcinoma associated with extraesophageal primary carcinoma. Int J Cancer. 2005 Mar 20; 114 (2): 166–73. doi: 10.1002/ijc.20725.

29. *Chong I.Y., Cunningham D., Barber L.J., Campbell J., Chen L., Kozarewa I., Fenwick K., Assiotis I., Guettler S., Garcia-Murillas I., Awan S., Lambros M., Starling N., Wotherspoon A., Stamp G., Gonzalez-de-Castro D., Benson M., Chau I., Hulkki S., Nohadani M., Eltahir Z., Lemnrau A., Orr N., Rao S., Lord C.J., Ashworth A.* The genomic landscape of oesophagogastric junctional adenocarcinoma. J Pathol. 2014 Nov; 231 (3): 301–10.

30. *Schwaederlé M., Lazar V., Validire P., Hansson J., Lacroix L., Soria J.C., Pawitan Y., Kurzrock R.* VEGF-A Expression Correlates with TP53 Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: Implications for Antiangiogenesis Therapy. Cancer Res. 2015 Apr 1; 75 (7): 1187–90. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2305.

31. *Qin H.D., Liao X.Y., Chen Y.B., Huang S.Y., Xue W.Q., Li F.F., Ge X.S., Liu D.Q., Cai Q., Long J., Li X.Z., Hu Y.Z., Zhang S.D., Zhang L.J., Lehrman B., Scott A.F.* Genomic Characterization of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Reveals Critical Genes Underlying Tumorigenesis and Poor Prognosis. Am J Hum Genet. 2016 Apr 7; 98 (4): 709–27. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.02.021.

32. *Yamamoto H., Imai K.* Microsatellite instability: an update. Arch Toxicol. 2015 Jun; 89 (6): 899-921. doi: 10.1007/s00204-015-1474-0.

33. *Cortez M.A., Bueso-Ramos C., Ferdin J., Lopez-Berestein G., Sood A.K., Calin G.* MicroRNAs in body fluids - the mix of hormones and biomarkers. Nat Rev Clin Oncol. 2011 Jun 7; 8 (8): 467–77. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.76.

34. *Melo S.A., Ropero S., Moutinho C., Aaltonen L.A., Yamamoto H., Calin G.A., Rossi S., Fernandez A.F., Carneiro F., Oliveira C., Ferreira B., Liu C.G., Villanueva A., Capella G., Schwartz S.Jr., Shiekhattar R., Esteller M.*A. TARBP2 mutation in human cancer impairs microRNA processing and DICER1 function. Nat Genet. 2009 Mar; 41 (3): 365–70. doi: 10.1038/ng.317.

35. *Yamamoto H., Adachi Y., Taniguchi H., Kunimoto H., Nosho K., Suzuki H., Shinomura Y.* The interrelationship between microsatellite instability and microRNA in gastrointestinal cancer. World J Gastroenterol. 2012 Jun 14; 18 (22): 2745–55. doi: 10.3748/wjg.v18.i22.2745.

36. *Oda S., Maehara Y., Ikeda Y., Oki E., Egashira A., Okamura Y., Takahashi I., Kakeji Y., Sumiyoshi Y., Miyashita K., Yamada Y., Zhao Y., Hattori H., Taguchi K., Ikeuchi T., Tsuzuki T., Sekiguchi M., Karran P., Yoshida M.A.* Two modes of microsatellite instability in human cancer: differential connection of defective DNA mismatch repair to dinucleotide repeat instability. Nucleic Acids Res. 2005 Mar 18; 33 (5): 1628–36. doi: 10.1093/nar/gki303.

Received 26.06.16
Accepted 30.10.16

ABOUT THE AUTHORS

Kit Oleg I., MD, DSc, Professor, Director of Rostov Cancer Research Institute (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: rnioi@list.ru. SPIN-code: 1728-0329.

Vodolazhsky Dmitry I., PhD, Head of Molecular Oncology Laboratory, Rostov Cancer Research Institute (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: dvodolazhsky@gmail.com. SPIN code: 6660-5361.

Kolesnikov Evgeny N., MD, PhD, Head of Abdominal Oncology Department, Rostov Cancer Research Institute (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: rnioi@list.ru. SPIN-code: 8434-6494.

Timoshkina Natalia N., PhD, Senior Researcher, Molecular Oncology Laboratory, Rostov Cancer Research Institute (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: n_timoshkina@mail.ru. SPIN-code: 9483-4330.

Efimova Irina Yu., Junior Researcher, Molecular Oncology Laboratory, Rostov Cancer Research Institute (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: 9889966451i@gmail.com. SPIN-code: 1982-5034.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests