

МУТАЦИИ ГЕНОВ, ВОВЛЕЧЕННЫХ В ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ, АССОЦИИРОВАННЫ С АГРЕССИВНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ПАРААНГЛИОМ И ФЕОХРОМОЦИТОМ

MUTATIONS IN GENES INVOLVED IN TRICARBOXYLIC ACID CYCLE ARE ASSOCIATED WITH AGGRESSIVENESS OF PARAGANGLIOMAS AND PHEOCHROMOCYTOMAS

O. Stepanov
A. Snezhkina
M. Kiseleva
A. Golovyuk
V. Pavlov
A. Kudryavtseva

Summary. Paraganglioma and pheochromocytoma are rare neuroendocrine tumors, characterized by variable metastatic potential. Identification of tumor aggressiveness markers on the early stages is an important task. Literature data analysis revealed that mutations in the SDHB gene, encoding succinate dehydrogenase subunit B, have the greatest prognostic significance. Mutations in FH, IDH1, IDH2, and MDH2 genes cause the similar disruptions and also associated with poor prognosis. Paragangliomas and pheochromocytomas can also be caused by other genetic disorders, but the list of markers and potential prognostic markers contains exactly the genes involved in the tricarboxylic acid cycle.

Keywords: paraganglioma, pheochromocytoma, molecular pathology, tumor progression, driver mutations, energy metabolism.

Степанов Олег Алексеевич

М.н.с., Институт молекулярной биологии
им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва
ollegstepanov@gmail.com

Снежкина Анастасия Владимировна

К.б.н., н.с., Институт молекулярной биологии
им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва
leftger@rambler.ru

Киселева Марина Викторовна

Д.м.н., заведующая отделением, Национальный
медицинский исследовательский радиологический центр
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва
kismarvik@mail.ru

Головюк Александр Леонидович

Врач, Национальный медицинский исследовательский
центр хирургии имени А. В. Вишневского, Москва
algolovyuk@inbox.ru

Павлов Владислав Сергеевич

Аспирант, Институт молекулярной биологии
им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва
vladislav1pavlov@gmail.com

Кудрявцева Анна Викторовна

К.б.н., заведующий лабораторией, Институт
молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской
академии наук, Москва
rhizamoeba@mail.ru

Аннотация. Параганглиомы и феохромоцитомы — редкие нейроэндокринные опухоли, которые характеризуются вариабельным потенциалом метастазирования. Важной задачей является идентификация маркеров агрессивности этих опухолей еще на начальных стадиях, что необходимо для оптимизации стратегии лечения и режима последующего наблюдения пациентов. Анализ литературных данных показал, что наибольшую прогностическую значимость имеют мутации в гене SDHB, кодирующем субъединицу сукцинатдегидрогеназы. Мутации в генах FH, IDH1, IDH2 и MDH2 вызывают в опухолевых клетках изменения сходные с последствиями мутациями генов сукцинатдегидрогеназы и являются потенциальными прогностическими маркерами. Параганглиомы и феохромоцитомы могут быть обусловлены и другими генетическими нарушениями, однако в список маркеров и потенциальных прогностических маркеров вошли именно гены, продукты которых вовлечены в цикл трикарбоновых кислот.

Ключевые слова: параганглиомы, феохромоцитомы, молекулярная патология, прогрессия опухолей, драйверные мутации, энергетический метаболизм.

Параганглиомы — редкие опухоли, по данным Американского общества эндокринных опухолей распространенность этого заболевания оценивается от 1:6500 до 1:2500 [1]. При этом по данным аутопсий встречаемость увеличивается до 1:2000, что говорит о немалом количестве необнаруженных опухолей [2]. Большинство параганглиом характеризуется медленным ростом [3] и только в 10–15% наблюдается агрессивное течение и метастазирование [4]. Среди всех параганглиом наиболее часто встречаются феохромоцитомы [5]. Опухоли абдоминальной локализации часто секретируют катехоламины, поэтому даже маленькое образование может стать причиной летального исхода. Параганглиомы головы и шеи не являются секретирующими и могут достигать существенных размеров, вовлекая крупные артерии и нервы, а также вызывая множество симптомов — от головной боли до дисфагии и дисфонии. Практически единственным высокоэффективным способом лечения является хирургическое вмешательство. При невозможности резекции, первично-множественных очагах и метастатическом процессе применяют лучевую терапию и агрессивное лекарственное лечение, — методы, обладающие невысокой противоопухолевой эффективностью при этой нозологии, однако существенно снижающие качество жизни, в том числе, угнетающие репродуктивные функции [6–11].

Процесс перерождения нормальной клетки в злокачественную является сложным, многостадийным и может вовлекать сотни генов [8, 12–18]. Почти 40% всех параганглиом/феохромоцитом несут герминальные мутации в как минимум одном из более тридцати генов [19, 20]. Кроме того, еще в 25–30% опухолей обнаружены соматические мутации в генах *RET*, *VHL*, *NF1*, *MAX*, *HIF2A* и ряде других, в том числе, в генах *BRCA1* и *BRCA2*, известных своей способностью вызывать наследственные опухолевый синдром рака молочной железы и яичников [21, 22]. Иногда герминальные и соматические драйверные мутации могут сочетаться у одного и того же пациента. Пациентам с отягощенным семейным онкологическим анамнезом может быть рекомендовано пройти генетическое тестирование и при выявлении мутации, ассоциированной с высоким риском развития заболевания, воспользоваться процедурой биострахования, которая не только поможет сохранить половые клетки или ткани в случае агрессивного лечения болезни, но и позволит провести что мутации, вызывающие предимплантационное генетическое тестирование при желании родить ребенка без такой мутации [23, 24]. Еще одной особенностью этих опухолей является то, их образование, могут возникать в генах, кодирующих метаболические ферменты, тогда как обычно малигнизацию вызывают нарушения транскрипционных факторов и сигнальных путей [25].

В настоящее время одной из важнейших задач является идентификация маркеров, которые позволяют определить агрессивность параганглиом/феохромоцитом еще на начальных стадиях, что необходимо для оптимизации стратегии лечения и режима последующего наблюдения пациента. Морфологические критерии агрессивности параганглиом отсутствуют, молекулярно-биологические и биохимические маркеры также крайне скудны и неоднозначны. Обзор посвящен анализу групп генов, вовлеченных в энергетический метаболизм, и являющихся потенциальными маркерами агрессивности и неблагоприятного прогноза при параганглиомах и феохромоцитоммах.

Мутации в генах сукцинатдегидрогеназы II

Мутациями в генах, кодирующих субъединицы сукцинатдегидрогеназы, может быть вызвано псевдогипоксическое состояние, которое приводит к образованию параганглиом и феохромоцитом. Сукцинатдегидрогеназа является митохондриальным белковым комплексом, который участвует и в цикле Кребса, и в электронно-транспортной цепи [26]. В цикле Кребса этот фермент окисляет сукцинат до фумарата, а в транспортной цепи переносит электроны на коэнзим Q [26]. Сам фермент сукцинатдегидрогеназа состоит из четырех субъединиц: *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*. Субъединицы A и B составляют ядро комплекса, а остальные две являются скрепляющими структурными элементами [27]. Два фактора вовлечены в сборку комплекса — *SDHAF1* и *SDHAF2* [28]. Таким образом, мутация в каком-либо из этих генов приводит к нарушению структуры всего комплекса и развитию опухоли [29]. Несколькими исследованиями было подтверждена роль герминальных мутаций в генах *SDHAF1* [30] и *SDHAF2* [30–33] в формировании параганглиом головы и шеи и феохромоцитом. Герминальные мутации генов *SDHx* приводят к наследственным параганглиомам и феохромоцитомам, реже к почечно-клеточному раку и гастроинтестинальной стромальной опухоли, а еще реже к аденоме гипофиза. Такое явление называют синдромом семейных параганглиом (PGL) — аутомомно-доминантно наследуемое заболевание, которое включает в себя 5 типов. Синдромы PGL1, PGL2, PGL3, PGL4 и PGL5 связаны с мутациями в *SDHD*, *SDHAF2*, *SDHC*, *SDHB* и *SDHA* соответственно [34]. По данным анализа у 1045 пациентов в Нидерландах наиболее часто встречались мутации в гене *SDHD* (87.1%), гораздо реже в *SDHAF2* (6.7%), *SDHB* (5.9%), и *SDHC* (0.3%) [35], у немцев чаще всего встречались соматические мутации в гене *SDHD* [32], а среди герминальных вариантов — мутации *SDHB* [36].

Гомозиготные герминальные мутации в гене *SDHA* связаны с синдромом Лея, который чаще всего разви-

вається в ранньому візасті і зв'язаний з ураженням ЦНС. Гетерозиготна мутація в цьому гені вперше була виявлена у пацієнта з катехоламин-секретуючою абдоминальною парагангліомою [37]. Позже зародкові мутації в *SDHA* були знайдені в великій кількості парагангліом [38, 39], в тому числі в парагангліомах блуждаючого нерва [40]. Серед генів, кодируючих суб'єдиниці сукцинатдегідрогенази, мутації в гені *SDHB* в парагангліомах і феохромоцитомах асоційовані з найбільш високим рівнем смертності [41], а також з високою ймовірністю злоякісних варіантів опухолей [41–43] і їх метастазування [42]. Також гермінальні мутації в цьому гені виявлені в деяких зразках каротидної [44] і вагальної [40] парагангліом. Синдром PGL3, зв'язаний з мутаціями в гені *SDHC*, являється аутосомно-домінантним захворюванням, характеризується частіше за все доброякісними парагангліомами голови і шиї [45], хоча в рідких випадках спостерігаються парагангліоми і феохромоцитомы і в інших місцях [34]. Також мутації в цьому гені виявлені в зразках вагальної парагангліоми [40]. В випадку синдрому PGL1 з мутацією в гені *SDHD*, являющегося аутосомно-домінантним захворюванням, розвиваються багаточисленні парагангліоми голови і шиї в візасті від 28 до 31 року [41, 42], а також парагангліоми каротидного тіла [46]. При синдромі PGL2 розвиваються парагангліоми, але не було виявлено ні одного випадку феохромоцитомы, а також не зареєстровано випадків метастазування таких опухолей [31, 33]. Серед синдромів, зв'язаних з мутаціями в генах *SDHx*, також виділяють синдром Діада Карнея (Діада Карнея-Стратакіса), асоційований з мутаціями в генах *SDHB*, *SDHC* і *SDHD* [47], при якому у особи будь-якого статі може розвинути парагангліома і гастроінтестинальна стромальна опухоль. Цей синдром слід відділяти від синдрому Триада Карнея, який частіше зустрічається у молодих жінок і характеризується розвитком симпатических парагангліом, гастроінтестинальних стромальних опухолей і легочних хондром; не виявлено мутацій, асоційованих з цим захворюванням, хоча виявлено гіперметилування гена *SDHC* у 3 пацієнтів з 4 в дослідженні Халлера і Коллег [48].

Стабільність α -суб'єдиниць HIF залежить від їх гідроксилювання ферментами класу діоксигеназ — пролілгідроксилазой типу 1 *PHD1* (*EGLN2*), типу 2 *PHD2* (*EGLN1*) і типу 3 *PHD3* (*EGLN3*) [49, 50]. Активність цих ферментів регулюється кількістю кисню, заліза, аскорбата і α -кетоглутарата, який конвертується в сукцинат ферментами PHD. Сукцинат являється субстратом для комплексу сукцинатдегідрогенази II. Внаслідок мутацій, що призводять до зниження активності фермента сукцинат накопчується в клітці і інгібує активність PHD в силу структурної схожості з α -ке-

тоглутаратом [51]. Таке інгібування, в свою чергу, призводить до порушення деградації факторів HIF з допомогою PHD. Таким чином, при мутаціях в генах *SDHx* підвищується стабільність HIF і експресія їх мішеней [52]. Крім цього, ноукдаун *SDHA* або *SDHB* в клітинних лініях призводить не тільки до інгібування PHD, але і до інших класів α -кетоглутарат-залежних ферментів: гістонових деметилаз з родини Jumonji (*JMJ*) і TET гідроксилаз [53], що в свою чергу веде до гіперметилуванню гістонових і ДНК на фоні накоплення HIF і високої експресії їх мішеней. В відповідності з результатами експериментів *in vitro* в *SDHx*-мутантних парагангліомах і феохромоцитомах були виявлені великі ділянки гіперметилування, а також знижена експресія 5-гідроксиметилцитозину, що свідчить про порушення деметилювання ДНК і гістонових в таких опухоліях [54]. Подібні епігенетичні зміни були виявлені і в інших *SDHx*-мутантних опухоліях, наприклад, в клітках гастроінтестинальної стромальної опухолі [55], а також в деяких опухоліях з гіперметилуванням (рак товстої кишки, гліобластома) знайдені мутації в різних метаболічних ферментах. Важливо відзначити, що створюваний в умовах дефіциту *SDHx* дисбаланс між сукцинатом і α -кетоглутаратом викликає не тільки порушення в роботі діоксигеназ, але і може призводити до інших проблем, зв'язаних з онкогенезом, так як у цих метаболітів багато різних функцій. Однак в даний момент такі шляхи утворення опухолей не відомі.

Вопрос о маркерах злоякісних опухолей до сих пор залишається відкритим. Геномний і експресійний аналіз 202 зразків парагангліомы і феохромоцитом виявив не тільки явну кластеризацію опухолей за мутаціями на групи 1 і 2, а також показав, що транскрипційні профілі у VHL- і *SDHx*-мутантних опухолей значно відрізняються [52]. Мутації в гені *VHL* призводять до підвищеної експресії генів-мішеней фактора HIF1 α (*ENO1*, *BNIP3*, *CA9*), генів, зв'язаних з гліколізом (*ENO1*, *SLC2A1*), апоптозом (*EGLN3*) і метастазуванням (*KISS1R*). В той же час транскриптоми опухолей з мутантними генами *SDHx* виявилися багаті генами, асоційованими з регуляцією транскрипції (*DDIT3*, *NR1H3*, *MEIS3*, *PAWR*, *SIX1*, *SIX4*, *TRIB3*), транспортом білків (*GOSR2*, *HCN3*, *LAPTM4B*, *SLC16A10*, *SLC35F2*), проліферацією (*ESRRA*), енергетичним метаболізмом (*NOXA1*) і клітинної адгезією (*DSP*, *CNTN4*). Описані особливості свідчать про високий метастатичний потенціал *SDHx*-мутантних опухолей.

Мутації в гені фумаразы — FH

Фумарат-гідратаза (FH) каталізує реакцію, слідує за реакцією з участю сукцинатдегідрогенази

в цикле трикарбоновых кислот: конвертирует фумарат в малат. Недостаток FH приводит к накоплению фумарата, структурно похожего на сукцинат и, соответственно, производящего схожий эффект на α -кетоглутарат-зависимые ферменты [53]. Однако, при дефиците FH как накопление HIF α , так и ингибирование JMJ гистоновой деметилазы зависят от уровня активных форм кислорода (АФК) [56]. В клетках с мутантным геном *FH* уровень АФК повышен [57], в то время как в *SDH*-мутантных клетках данные о концентрации АФК противоречивы [51, 58]. Мутации в гене *FH* связаны с наследственными лейомиоматозом и раком почек [59], а также были обнаружены в некоторых феохромоцитомах, проявляющих сходство с *SDH*-мутантными опухолями в транскрипционном профиле и профиле метилирования [54]. Впервые мутация *FH*, связанная с развитием параганглиомы, была обнаружена в 2013 году в одном из 145 опухолевых образцов с высоким уровнем метилирования и отсутствием мутаций в генах *SDHx* [54, 60]. В другом исследовании на 598 образцах параганглиом и феохромоцитом мутации в *FH* обнаружили в 0.83% опухолей и 60% *FH*-мутантных опухолей оказались злокачественными [61]. При недостатке FH происходит образование опухолей по генетическому пути, сходному с таковым у *SDHB*-мутантных злокачественных параганглиом и феохромоцитом.

Мутации в генах изоцитратдегидрогеназы — IDH1, IDH2

В цикле трикарбоновых кислот изоцитратдегидрогеназа (IDH) является ферментом окислительного декарбоксилирования и конвертирует изоцитрат в α -кетоглутарат [62]. В дополнение к основной функции в условиях гипоксии или в опухолевых клетках с дефектными митохондриями эти ферменты участвуют в восстановительном карбоксилировании α -кетоглутарата с образованием изоцитрата, что является обязательной стадией глутамин-зависимого липогенеза.

Впервые мутация в гене *IDH1* была обнаружена в клетках колоректального рака [63], после чего мутации в генах *IDH1* и *IDH2* были найдены в различных опухолях, связанных с нервной тканью (neural origin) [64]. Мутантные формы фермента не способны провести нормальную окислительную реакцию, в результате чего реакция заканчивается образованием 2-гидроксиглутарата, а не α -кетоглутарата [65]. В нормальных клетках не присутствует 2-гидроксиглутарат, а его накопление в *IDH1/IDH2*-мутантных клетках приводит к активации псевдогипоксического пути образования опухолей, что позволяет считать 2-гидроксиглутарат онкометаболитом [66]. Точный механизм, который приводит к псевдогипоксии посредством накопления 2-гидроксиглутарата до сих пор не определен. Предполагалось, что мутации в *IDH1* приводят к стабилизации HIF1 и последующей

активации его мишеней [67], но потом оказалось, что 2-гидроксиглутарат действительно ингибирует некоторые 2-оксоглутарат-зависимые диоксигеназы, но PHD к ним не относится [68]. Более того, 2-гидроксиглутарат может способствовать активности PHD1 и PHD2, что приводит к снижению стабильности факторов HIF. Еще более позднее исследование показало возможность неферментативной конверсии 2-гидроксиглутарата в 2-оксоглутарат, что приводит к неправильному пониманию полученных ранее результатов [69]. Таким образом, для определения точного механизма взаимодействия 2-гидроксиглутарата и псевдогипоксического пути онкогенеза необходимы дальнейшие исследования. Некоторые исследователи считают наиболее важным влияние высокого уровня 2-гидроксиглутарата на эпигенетический профиль клетки: взаимодействуя с диоксигеназами вместо их обычного субстрата, 2-гидроксиглутарат способствует ингибированию деметилирования ДНК и гиперметилированию CpG динуклеотидов. Известны примеры гиперметилированных фенотипов при лейкемии и глиоме на фоне мутаций в гене *IDH1* [70, 71]. В параганглиомах мутация в *IDH1* была впервые найдена при анализе 365 образцов [72]. Соматическая мутация в этом гене была детектирована при исследовании каротидной параганглиомы 61-летней женщины. При этом ни одной мутации *IDH1,2* не было обнаружено при анализе феохромоцитом. В другом исследовании при анализе 104 параганглиом/феохромоцитом ни в одном образце не было найдено мутации в генах изоцитратдегидрогеназы [73]. Таким образом, можно заключить, что такие мутации в параганглиомах с псевдогипоксическим профилем являются редким событием.

Мутации в гене малатдегидрогеназы 2 — MDH2.

Малат-дегидрогеназа 2 участвует в обратимой реакции окисления малата до оксалоацетата в цикле Кребса [74]. Этот белок локализуется в митохондриях и играет также важную роль в малат-аспартатном транспорте, который участвует в метаболическом взаимодействии цитоплазмы и митохондрии [74]. Мутации в гене *MDH2* обычно связывают с такими заболеваниями, как сонная болезнь (sleeping sickness) и 1–2-гидроксиглутарная ацидурия (1–2-hydroxyglutaric aciduria) [75]. В 2015 году впервые была обнаружена мутация в этом гене у пациента с множественными злокачественными параганглиомами, при этом транскрипционный профиль опухолевых клеток был похож на таковой у опухолей с мутациями в генах *SDHx* [76]. Анализ состояния гена *MDH2* у пяти родственников пациента без симптомов параганглиом или других заболеваний, ассоциированных с мутациями в этом гене, выявил двоих с мутантным *MDH2*. Нокадаун этого гена в клетках HeLa приводит к накоплению малата и фумарата [76]. Как сукцинат и фумарат, малат ингибиру-

ет гидроксирование HIF факторов [77, 78], что может объяснить участие мутаций *MDH2* в онкогенезе по механизму, описанному выше [79].

Таким образом, герминальные и соматические мутации в генах *FH*, *IDH1*, *IDH2* и *MDH2* ассоциированы в опухолевых клетках с изменениями, аналогичными тем, которые наблюдаются при мутациях генов SDHx. Накоплено большое количество данных, указывающих на прогностическую значимость мутаций в гене *SDHB*. Для генов *FH*, *IDH1*, *IDH2* и *MDH2* к настоящему вре-

мени описано недостаточно случаев, чтобы использовать мутации в них в качестве маркеров агрессивности и неблагоприятного прогноза, однако литературные данные позволяют считать их наиболее перспективными кандидатами. Примечательно, что в список маркеров и потенциальных прогностических маркеров вошли именно те гены, белковые продукты которых вовлечены в цикл трикарбоновых кислот.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-75-20105).

ЛИТЕРАТУРА

- Chen, H., et al., The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas*, 2010. 39(6): p. 775–83.
- McNeil, A.R., et al., Pheochromocytomas discovered during coronial autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Aust N Z J Med*, 2000. 30(6): p. 648–52.
- Jansen, J.C., et al., Estimation of growth rate in patients with head and neck paragangliomas influences the treatment proposal. *Cancer*, 2000. 88(12): p. 2811–6.
- Granger, J.K. and H. Y. Houn, Head and neck paragangliomas: a clinicopathologic study with DNA flow cytometric analysis. *South Med J*, 1990. 83(12): p. 1407–12.
- Mannelli, M., et al., Clinically guided genetic screening in a large cohort of Italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(5): p. 1541–7.
- Марьина Л. А., Ч.В.Н., Нечушкин М. И., Киселева М. В., Рак шейки и тела матки. Лучевая терапия с использованием калифорния-252, кобальта-60, цезия-137. 2008, Москва: Вентана-Граф.
- Киселева М. В., К.М.М., Комарова Е. В., Малинова И. В., Денисов М. С., Чудаков К. В., Возможность восстановления овариальной функции у онкологических больных. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*, 2013. 24(3–4): p. 43–45.
- Федорова М. С., К.А.В., Лакунина В. А., Снежкина А. В., Волченко Н. Н., Славнова Е. Н., Данилова Т. В., Садритдинова А. Ф., Мельникова Н. В., Белова А. А., Климина К. М., Сидоров Д. В., Алексеев Б. Я., Каприн А. Д., Дмитриев А. А., Краснов Г. С., Понижение экспрессии гена OGDHL ассоциировано с гиперметилированием промоторной области при колоректальном раке. *Молекулярная биология*, 2015. 49(4): p. 678.
- Киселева М. В., А.Е.В., Цыб А. Ф., Вспомогательные репродуктивные технологии в сохранении репродуктивной функции. *Опухоли женской репродуктивной системы*, 2009. 1–2: p. 108–111.
- Киселева М. В., А.Е.В., Цыб А. Ф., Репродуктивное здоровье онкологических больных: состояние проблемы. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*, 2009. 20(2): p. 66.
- Бардычев М. С., К.М.В., Внутритазовый лучевой фиброз. *Медицинская радиология*, 1990. 9: p. 49.
- Опарина Н. Ю., С.А.Ф., Снежкина А. В., Дмитриев А. А., Краснов Г. С., Сенченко В. Н., Мельникова Н. В., Беленикин М. С., Лакунина В. А., Веселовский В. А., Степанов О. А., Кудрявцева А. В., Повышение экспрессии гена NETO2 как потенциальный молекулярно-генетический маркер при раке почки и легкого. *Генетика*, 2012. 48(5): p. 599.
- Cherkasova, E., et al., Inactivation of the von Hippel-Lindau tumor suppressor leads to selective expression of a human endogenous retrovirus in kidney cancer. *Oncogene*, 2011. 30(47): p. 4697–706.
- Dmitriev, A.A., et al., Epigenetic alterations of chromosome 3 revealed by NotI-microarrays in clear cell renal cell carcinoma. *Biomed Res Int*, 2014. 2014: p. 735292.
- Опарина Н. Ю., С.А.В., Садритдинова А. Ф., Веселовский В. А., Дмитриев А. А., Сенченко В. Н., Мельникова Н. В., Сперанская А. С., Дарий М. В., Степанов О. А., Бархатов И. М., Кудрявцева А. В., Дифференциальная экспрессия генов, кодирующих ферменты гликолиза, при раке почки и легкого человека. *Генетика*, 49(7): p. 814.
- Snezhkina A.V., K.G.S., Lipatova A.V., Sadritdinova A.F., Kardymon O.L., Fedorova M.S., Melnikova N.V., Stepanov O.A., Dmitriev A.A., Kudryavtseva A.V., Kaprin A. D., Alekseev B. Y., Zaretsky A. R., The dysregulation of polyamine metabolism in colorectal cancer is associated with overexpression of C-MYC and C/EBP β rather than enterotoxigenic bacteroides fragilis infection. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. 2016: p. 2353560.
- Pudova, E.A., et al., HK3 overexpression associated with epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *BMC Genomics*, 2018. 19(Suppl 3): p. 113.
- Кудрявцева А. В., А.Е.А., Опарина Н. Ю., Краснов Г. С., Кашкин К. Н., Дмитриев А. А., Зборовская И. Б., Кондратьева Т. Т., Виноградова Е. В., Зиновьева М. В., Копанцев Е. П., Сенченко В. Н., Экспрессия генов FTL и FTH, кодирующих субъединицы ферритина, при раке легкого и почки. *Молекулярная биология*, 2009. 43(6): p. 1044–1054.
- Gimenez-Roqueplo, A.P., P.L. Dahia, and M. Robledo, An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. *Horm Metab Res*, 2012. 44(5): p. 328–33.
- Neumann, H.P., et al., Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*, 2002. 346(19): p. 1459–66.
- Burnichon, N., et al., Somatic NF1 inactivation is a frequent event in sporadic pheochromocytoma. *Hum Mol Genet*, 2012. 21(26): p. 5397–405.
- Румянцева У. В., Р.П.О., Киселева М. В., Особенности диагностики, лечения и профилактики наследственных форм рака молочной железы и яичников. *Клинический и генетический скрининг у носителей мутаций BRCA1/2 и лиц с высоким семейным онкологическим риском. Вопросы онкологии*, 2008. 54(3): p. 251–259.

23. Киселева М. В., М.И.В., Комарова Е. В., Шведова Т. И., Денисов М. С., Каприн А. Д., Витрификация и трансплантация овариальной ткани как способ сохранения и восстановления фертильности. Исследования и практика в медицине, 2015. 2(S1): p. 25.
24. Kiseleva M., M.I., Komarova E., Shvedova T., Chudakov K., The russian experience of autotransplantation of vitrified ovarian tissue to a cancer patient. Gynecological Endocrinology, 2014. 30(S1): p. 30–31.
25. Baysal, B.E., et al., Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. Science, 2000. 287(5454): p. 848–51.
26. Rustin, P. and A. Rotig, Inborn errors of complex II — unusual human mitochondrial diseases. Biochim Biophys Acta, 2002. 1553(1–2): p. 117–22.
27. Yankovskaya, V., et al., Architecture of succinate dehydrogenase and reactive oxygen species generation. Science, 2003. 299(5607): p. 700–4.
28. Hao, H.X., et al., SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. Science, 2009. 325(5944): p. 1139–42.
29. Castelblanco, E., et al., Usefulness of negative and weak-diffuse pattern of SDHB immunostaining in assessment of SDH mutations in paragangliomas and pheochromocytomas. Endocr Pathol, 2013. 24(4): p. 199–205.
30. Zhu, W.D., et al., Germline mutations and genotype-phenotype associations in head and neck paraganglioma patients with negative family history in China. Eur J Med Genet, 2015. 58(9): p. 433–8.
31. Bayley, J.P., et al., SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma. Lancet Oncol, 2010. 11(4): p. 366–72.
32. Hensen, E.F., et al., Mutations in SDHD are the major determinants of the clinical characteristics of Dutch head and neck paraganglioma patients. Clin Endocrinol (Oxf), 2011. 75(5): p. 650–5.
33. Kunst, H.P., et al., SDHAF2 (PGL2-SDH5) and hereditary head and neck paraganglioma. Clin Cancer Res, 2011. 17(2): p. 247–54.
34. Santos, P., T. Pimenta, and A. Taveira-Gomes, Hereditary Pheochromocytoma. Int J Surg Pathol, 2014. 22(5): p. 393–400.
35. Hensen, E.F., et al., High prevalence of founder mutations of the succinate dehydrogenase genes in the Netherlands. Clin Genet, 2012. 81(3): p. 284–8.
36. Curras-Freixes, M., et al., Recommendations for somatic and germline genetic testing of single pheochromocytoma and paraganglioma based on findings from a series of 329 patients. J Med Genet, 2015. 52(10): p. 647–56.
37. Burnichon, N., et al., SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. Hum Mol Genet, 2010. 19(15): p. 3011–20.
38. Korpershoek, E., et al., SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas. J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96(9): p. E1472–6.
39. Welander, J., et al., Rare germline mutations identified by targeted next-generation sequencing of susceptibility genes in pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(7): p. E1352–60.
40. Gonzalez-Orus Alvarez-Morujo, R., et al., Management of vagal paragangliomas: review of 17 patients. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2015. 272(9): p. 2403–14.
41. Gimenez-Roqueplo, A.P., et al., Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. Cancer Res, 2003. 63(17): p. 5615–21.
42. Fishbein, L. and K.L. Nathanson, Pheochromocytoma and paraganglioma: understanding the complexities of the genetic background. Cancer Genet, 2012. 205(1–2): p. 1–11.
43. Mediouni, A., et al., Malignant head/neck paragangliomas. Comparative study. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2014. 131(3): p. 159–66.
44. Ellis, R.J., et al., The presence of SDHB mutations should modify surgical indications for carotid body paragangliomas. Ann Surg, 2014. 260(1): p. 158–62.
45. Schiavi, F., et al., Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. JAMA, 2005. 294(16): p. 2057–63.
46. Kim, E.S., et al., Novel germline SDHD mutation in a patient with recurrent familial carotid body tumor and concomitant pheochromocytoma. Head Neck, 2014. 36(12): p. E131–5.
47. McWhinney, S.R., et al., Familial gastrointestinal stromal tumors and germ-line mutations. N Engl J Med, 2007. 357(10): p. 1054–6.
48. Haller, F., et al., Aberrant DNA hypermethylation of SDHC: a novel mechanism of tumor development in Carney triad. Endocr Relat Cancer, 2014. 21(4): p. 567–77.
49. Ivan, M., et al., HIFalpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O2 sensing. Science, 2001. 292(5516): p. 464–8.
50. Jaakkola, P., et al., Targeting of HIF-alpha to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O2-regulated prolyl hydroxylation. Science, 2001. 292(5516): p. 468–72.
51. Selak, M.A., et al., Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-alpha prolyl hydroxylase. Cancer Cell, 2005. 7(1): p. 77–85.
52. Burnichon, N., et al., Integrative genomic analysis reveals somatic mutations in pheochromocytoma and paraganglioma. Hum Mol Genet, 2011. 20(20): p. 3974–85.
53. Xiao, M., et al., Inhibition of alpha-KG-dependent histone and DNA demethylases by fumarate and succinate that are accumulated in mutations of FH and SDH tumor suppressors. Genes Dev, 2012. 26(12): p. 1326–38.
54. Letouze, E., et al., SDH mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma. Cancer Cell, 2013. 23(6): p. 739–52.
55. Killian, J.K., et al., Succinate dehydrogenase mutation underlies global epigenomic divergence in gastrointestinal stromal tumor. Cancer Discov, 2013. 3(6): p. 648–57.
56. Sullivan, L.B., et al., The proto-oncometabolite fumarate binds glutathione to amplify ROS-dependent signaling. Mol Cell, 2013. 51(2): p. 236–48.
57. Sudarshan, S., et al., Fumarate hydratase deficiency in renal cancer induces glycolytic addiction and hypoxia-inducible transcription factor 1alpha stabilization by glucose-dependent generation of reactive oxygen species. Mol Cell Biol, 2009. 29(15): p. 4080–90.
58. Smith, E.H., R. Janknecht, and L. J. Maher, 3rd, Succinate inhibition of alpha-ketoglutarate-dependent enzymes in a yeast model of paraganglioma. Hum Mol Genet, 2007. 16(24): p. 3136–48.
59. Tomlinson, I.P., et al., Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. Nat Genet, 2002. 30(4): p. 406–10.
60. Hoekstra, A.S., et al., Inactivation of SDH and FH cause loss of 5hmC and increased H3K9me3 in paraganglioma/pheochromocytoma and smooth muscle tumors. Oncotarget, 2015. 6(36): p. 38777–88.

61. Castro-Vega, L.J., et al., Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet*, 2014. 23(9): p. 2440–6.
62. Winkler, B.S., N. DeSantis, and F. Solomon, Multiple NADPH-producing pathways control glutathione (GSH) content in retina. *Exp Eye Res*, 1986. 43(5): p. 829–47.
63. Sjoblom, T., et al., The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science*, 2006. 314(5797): p. 268–74.
64. Parsons, D.W., et al., An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*, 2008. 321(5897): p. 1807–12.
65. Ward, P.S., et al., The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell*, 2010. 17(3): p. 225–34.
66. Rodriguez-Cuevas, S., J. Lopez-Garza, and S. Labastida-Almendaro, Carotid body tumors in inhabitants of altitudes higher than 2000 meters above sea level. *Head Neck*, 1998. 20(5): p. 374–8.
67. Zhao, S., et al., Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1alpha. *Science*, 2009. 324(5924): p. 261–5.
68. Koivunen, P., et al., Transformation by the (R)-enantiomer of 2-hydroxyglutarate linked to EGLN activation. *Nature*, 2012. 483(7390): p. 484–8.
69. Tarhonskaya, H., et al., Non-enzymatic chemistry enables 2-hydroxyglutarate-mediated activation of 2-oxoglutarate oxygenases. *Nat Commun*, 2014. 5: p. 3423.
70. Pansuriya, T.C., et al., Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nat Genet*, 2011. 43(12): p. 1256–61.
71. Turcan, S., et al., IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature*, 2012. 483(7390): p. 479–83.
72. Gaal, J., et al., Isocitrate dehydrogenase mutations are rare in pheochromocytomas and paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(3): p. 1274–8.
73. Yao, L., et al., Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *JAMA*, 2010. 304(23): p. 2611–9.
74. Minarik, P., et al., Malate dehydrogenases — structure and function. *Gen Physiol Biophys*, 2002. 21(3): p. 257–65.
75. Van Schaftingen, E., R. Rzem, and M. Veiga-da-Cunha, L: –2-Hydroxyglutaric aciduria, a disorder of metabolite repair. *J Inherit Metab Dis*, 2009. 32(2): p. 135–42.
76. Cascon, A., et al., Whole-exome sequencing identifies MDH2 as a new familial paraganglioma gene. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107(5).
77. Philip, B., et al., HIF expression and the role of hypoxic microenvironments within primary tumours as protective sites driving cancer stem cell renewal and metastatic progression. *Carcinogenesis*, 2013. 34(8): p. 1699–707.
78. Pan, Y., et al., Multiple factors affecting cellular redox status and energy metabolism modulate hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase activity in vivo and in vitro. *Mol Cell Biol*, 2007. 27(3): p. 912–25.
79. Zhang, B., et al., Characterization of the Role of the Malate Dehydrogenases to Lung Tumor Cell Survival. *J Cancer*, 2017. 8(11): p. 2088–2096.

© Степанов Олег Алексеевич (ollegstepanov@gmail.com), Снежина Анастасия Владимировна (leftger@rambler.ru),
Киселева Марина Викторовна (kismarvik@mail.ru), Головиук Александр Леонидович (algotovyuk@inbox.ru),
Павлов Владислав Сергеевич (vladislav1pavlov@gmail.com), Кудрявцева Анна Викторовна (rhizamoeba@mail.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

