DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-1-8-15

CC BY

Перспектива использования онкогенов *INHA*, *MMP2* и *DLL4* в диагностике и лечении онкологических заболеваний

И.С. Карлина, Е.С. Горожанина, И.В. Уласов

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Елена Сергеевна Горожанина 308gorod@mail.ru

Большую роль в развитии злокачественных образований играет генетическая предрасположенность. К факторам риска возникновения онкологических заболеваний относится наличие мутаций в онкогенах – генах, вызывающих развитие опухолей. Впервые они были обнаружены в геноме вирусов, а у человека были найдены их аналоги, названные протоонкогенами. Изучение работы онкогенов – перспективное направление в современной онкологии. Открытие и исследование онкогенов всех классов необходимо не только для понимания механизмов развития новообразований, но и для разработки новых методов диагностики и лечения рака. Онкогены отвечают за синтез факторов роста, а также контролируют протекание клеточного цикла. При избытке или нарушении функций продуктов генов нарушаются процессы роста и деления клеток, что приводит к перерождению клеток, их неконтролируемому делению и в итоге к образованию опухоли. Можно предположить, что, изучив механизмы работы онкогенов на молекулярном уровне, функции их продуктов и их влияние на процессы жизнедеятельности клеток и целого организма, можно разработать способы лечения онкологических заболеваний путем ингибирования или коррекции работы конкретного онкогена или его продукта. Процесс активации онкогена многогранен и может быть вызван персистенцией онкогенных вирусов, интеграцией ретровирусов в геном клетки, наличием точечных мутаций или делеций в геномной ДНК, транслокацией хромосом или белок-белковым взаимодействием. Именно поэтому полностью не известны общее число онкогенов и возможные пути их активации на разных стадиях прогрессии опухоли. В связи с этим мы решили в данном обзоре проанализировать имеющуюся информацию об относительно недавно открытых и малоизученных онкогенах *INHA*, *DLL4* и *MMP2*, которые контролируют важные функции, в том числе метастазирование и рост опухоли.

Ключевые слова: онкогены, *INHA*, *MMP2*, *DLL4*

Для цитирования: Карлина И.С., Горожанина Е.С., Уласов И.В. Перспектива использования онкогенов *INHA*, *MMP2* и *DLL4* в диагностике и лечении онкологических заболеваний. Российский биотерапевтический журнал 2021;20(1):8–15.

The prospect of using oncogenes' *INHA*, *DLL4* and *MMP2* role in diagnosis and treatment of oncological diseases

Irina S. Karlina, Elena S. Gorozhanina, Ilya V. Ulasov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Elena Sergeevna Gorozhanina 308gorod@mail.ru

A large role in the development of malignant tumors is played by a genetic predisposition. Risk factors for cancer include the presence of mutations in oncogenes-genes that cause the development of tumors. They were first found in the genome of viruses, and their analogs, called proto-oncogenes, were found in humans. The study of the work of oncogenes is a promising direction in the development of new methods for the diagnosis and treatment of oncological diseases. The discovery and research of oncogenes of all classes are necessary not only to understand the mechanisms of neoplasm development but also to develop new methods of cancer treatment.

Oncogenes are responsible for the synthesis of growth factors, and also control the course of the cell cycle. With an excess or violation of the functions of gene products, the processes of cell growth and division are disrupted, which leads to cell degeneration, their uncontrolled division, and, as a result, to the formation of a tumor. Based on the above, we can say that by studying the mechanisms of oncogenes at the molecular level, the functions of their products, and their influence on the vital processes of cells and the whole organism, it is possible to develop ways to treat cancer by inhibiting or correcting the work of a particular oncogene or its product. The process of oncogene activation is multifaceted and can be caused by the persistence of oncogenic viruses, the integration of retroviruses into the cell genome, the presence of point mutations or deletions in genomic DNA, chromosome translocation, or protein-protein interaction. That is why the total number of oncogenes and possible ways of their activation at different stages of tumor progression are not fully known. In this regard, we decided in this review to analyze the available information about the relatively new and poorly studied oncogenes *INHA*, *DLL4*, and *MMP2*, which control important functions, including metastasis and tumor growth.

Key words: oncogenes, *INHA*, *DLL4*, *MMP2*

For citation: Karlina I.S., Gorozhanina E.S., Ulasov I.V. The prospect of using oncogenes' *INHA*, *DLL4* and *MMP2* role in diagnosis and treatment of oncological diseases. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2021;20(1):8–15. (In Russ.).

Введение

Появление и развитие опухолевого процесса в тканях контролируется генами. В ходе эволюции выделилось 2 группы генов, состоящих из онкогенов и супрессоров опухолевого роста, которые определяют поведение клетки с самого рождения. Нормальная клетка нуждается в активации протоонкогенов для поддержания своей жизнедеятельности, однако накопление генетических аберраций (например, *MER*-делеция, делеция экзонов 2–7 эпидермального гормона фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) – такой мутантный рецептор распространен у людей с глиобластомами и придает им бóльшую злокачественность) и нарушение механизма репарации эпигенетических повреждений протоонкогенов приводит к неконтролируемому росту клеток и их перерождению [1–3].

Превращение протоонкогенов в онкогены затрагивает главным образом клеточное деление, восстановление ДНК и резистентность клеток к терапии. Хотя активация одного из онкогенов обеспечивает наилучшие условия для выживания перерождающейся клетки, процесс малигнизации требует активации сразу нескольких онкогенов. Например, рецептор онкогенного эпидермального фактора роста активирует сразу несколько элементов сигнального пути тканевого фактора в клетках глиомы человека [4, 5].

Таким образом, изучение функционирования онкогенов – перспективное направление в разработке новых методов диагностики и лечения онкологических заболеваний. Долгое время считалось, что активация, связанная с последовательностями ДНК, ассоциированными с ретровирусом (retrovirus associated DNA sequences, RAS), киназой тирозиновых рецепторов (tyrosine-receptors kinase, TRK), семейством белков-аналогов myelocytomatosis (MYC) онкогенов, – это все, что нужно клетке для инициализации неопластического роста [6, 7]. Однако недавние исследования показали существование таких онкогенов, как *INHA*, *DLL4* и *MMP2*. Известно, что наличие транскрипционных факторов, включая суперэнхансеры, способствует активации транскрипции генов и стимулирует трансформацию клетки из дефектного состояния в неопластическое. Именно поэтому мы решили в данном обзоре собрать и проанализировать имеющуюся информацию об относительно недавно открытых и малоизученных онкогенах *INHA*, *DLL4* и *MMP2*, которые контролируют важные функции, в том числе метастазирование и рост опухоли (см. таблицу).

INHA

INHA относится к генам, ответственным за инфертильность яичников (ovarian infertility genes). Он кодирует TGF-β (transforming growth factor beta), часть суперсемейства белков, контролирующих функции половых желез. В этом гене также зашифрована информация об ингибинах и активинах, которые, соответственно, замедляют или ускоряют секрецию фоллитропина аденогипофизом.

Экспрессия данного гена начинается с образования пребелка, который подвергается протеолитическому расщеплению и распадается на несколько субъединиц, в том числе на α-субъединицу белковых комплексов ингибина A и B. Именно α-субъединица ингибина A – INHA (inhibin subunit alpha) – используется в диагностике опухолей гранулезных клеток (granulosa cells of tumours, GCT), а также в качестве маркера прогрессирующих онкологических заболеваний женских половых органов в сыворотке крови [8].

Ингибины и активины, экспрессируемые геном *INHA*, также участвуют в регуляции различных функций и процессов: секреции гликопротеиновых гормонов гипоталамо-гипофизарной системой (помимо

Сравнительная характеристика онкогенов INHA, DLL4 и MMP2

Comparative characteristic of oncogenes INHA, DLL4 and MMP2

Характеристика Characteristics	**Различия** Differences	**Общие свойства** Common
Локализация Location	***INHA*** – 2-я хромосома ***INHA*** – 2nd chromosome ***DLL4*** – 15-я хромосома ***DLL4*** – 15th chromosome ***MMP2*** – 16-я хромосома ***MMP2*** – 16th chromosome	Не участвуют в развитии конкретного вида рака They are not involved in the development of a specific type of cancer (not specific)
Тканеспецифичность Tissue specificity	Гены ***DLL4*** и ***MMP2*** – отсутствует Genes ***DLL4*** and ***MMP2*** – don't have Ген ***INHA*** – клетки надпочечников, яичники и семенники, плацента Gen ***INHA*** – cells of the adrenal glands, ovaries and testes, placenta	Активны в эмбриональном периоде Active in the embryonic period
Внеклеточная локализация продукта экспрессии Extracellular localization of the expression product	Белок INHA – секретируется в кровь Protein INHA – blood Белок DLL4 – не секретируется Protein DLL4 – not secreted Белок MMP2 – во внеклеточном матриксе Protein MMP2 – extracellular matrix	Неактивны в иммунокомпетентных клетках Inactive in immunocompetent cells
Хранение в клетках Keeping in cells	Белки INHA и MMP2 – в везикулах Proteins INHA and MMP2 – in vesicles Белок DLL4 – не хранится, продукт встраивается в мембраны клеток Protein DLL4 embedded in cell membranes	–
Локализация продуктов экспрессии в структурах мозга Localization of expression products in brain structures	Белки DLL4 и MMP2 – не имеют Proteins DLL4 and MMP2 – don't have Белок INHA – в базальных ядрах Protein INHA – in basal nuclei	–
Молекулярные функции Molecular functions	Белок INHA – фактор роста и гормон Protein INHA is growth factor and hormone Белок DLL4 – участвует в процессах развития организма Protein DLL4 takes part in development of organisms Белок MMP2 – гидролаза и металлопротеиназа Protein MMP2 is the hydrolase and metalloproteinase	–
Физиологические процессы Physiological process	Белок INHA – половые функции Protein INHA – sexual function Белок DLL4 – участвует в процессах ангионеогенеза, дифференцировки, нейрогенеза, активации сигнального Notch-пути, сенсорной трансдукции и обеспечении процесса зрения Protein DLL4 – angiogenesis, differentiation, neurogenesis, Notch-pathway, sensory transduction and vision process Белок MMP2 – участвует в процессах ангионеогенеза и разрушении коллагена Protein MMP2 – angiogenesis and destruction of collagen	–

фоллитропина), гормонов половых желез (через увеличение секреции 3β-гидроксистероиддегидрогеназы (3β-HSD), которая способствует производству половых гормонов); секреции инсулина поджелудочной железой; развития и созревания половых клеток; эритропоэза; перестройки костной ткани; а также в поддержании жизнедеятельности нервных клеток [8, 9]. Ингибины участвуют в регуляции пролиферации клеток, апоптоза и процессов, влияющих на развитие иммунного ответа.

Мутации в этом гене могут вызвать бесплодие у мужчин и преждевременную недостаточность яичников у женщин [10]. Так, у женщин с высокой экспрессией α-ингибина вероятность беременности при экстракорпоральном оплодотворении ниже [11].

INHA вовлечен в 2 сигнальных пути: PEDF-путь (pigment epithelium-derived factor) и метаболизм пептидных гормонов аденогипофиза [12]. А именно этот ген участвует во взаимодействии цитокин-цитокиновых рецепторов. Также ген *INHA* участвует

в процессах старения клеток, вызванных стрессом теломер, что может быть причиной перерождения клеток в злокачественные.

Экспрессия INHA наблюдается в половых органах, а также в плаценте и надпочечниках. Причем по секреции этого белка гранулезными клетками опухолей яичников и клетками Сертоли семенников можно идентифицировать онкологические заболевания [13, 14], а его иммуногистохимический анализ в тканях надпочечников позволяет отличить злокачественные стромальные опухоли от других неоплазм [15–17].

DLL4

Ген *DLL4* относится к семейству дельта-генов (*DLL1, 3, 4*). Продукт экспрессии гена *DLL4* – белок Delta-like 4, который является лигандом сигнального Notch-пути. Этот путь влияет на пролиферативную активность клеток во время нейрогенеза, а также ингибирует активность другого белка – Numb, что способствует дифференцировке нервных клеток.

Ген *DLL4* экспрессируется во многих тканях, являясь ключевым регулятором прорастания кровеносных сосудов. Он также отрицательно влияет на пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток.

Белок DLL4 нетканеспецифичен, главным образом локализуется в мембране клеток. Он участвует в важных процессах: ангиогенезе, дифференцировке клеток, нейрогенезе, сигнальном Notch-пути, сенсорной трансдукции и зрении. В последнем случае его роль связана с участием в процессе пролиферации предшественника ретина – белка сетчатки и в образовании палочек и колбочек путем регуляции их правильной дифференцировки.

Ген *DLL4* влияет на многие процессы, активируя различные сигнальные пути. Помимо активации сигнальных путей семейства Notch, его активность наблюдается при развитии рака молочной железы, а также при васкуляризации злокачественных опухолей разных типов.

Белок DLL4 также участвует в регуляции дифференцировки $CD4^+$-Т-лимфоцитов [18], которые являются активаторами процессов иммунитета, что может вызывать и противоопухолевую защиту. Кроме того, он участвует в дифференцировке эпителиальных клеток [19].

Одна из функций продукта экспрессии гена *DLL4* – регуляция ангиогенеза [20]. Эта функция была доказана в эксперименте 2018 г. на клетках гепатоцеллюлярной карциномы, вызванной вирусом гепатита В, *in vivo* [19]. Авторы показали, что *DLL4* является важным регуляторным фактором роста карциномы, ассоциированной с вирусом гепатита В. Этот эффект обусловлен тем, что регуляторный белок вируса HBx (viral hepatitis B protein), связываясь с рецептором DLL4, способствует пролиферации клеток опухоли. По словам авторов, дальнейшая роль и способы регуляции DLL4 в терапии карциномы требуют дополнительного изучения.

MMP2

Данный ген кодирует матриксную металлопептидазу 2 (MMP2), которая относится к семейству цинк-зависимых эндопептидаз. Этот фермент внеклеточного матрикса выполняет множество функций в организме: участвует в ремоделировании сосудистой системы (в том числе в ангиогенезе), восстановлении тканей, инвазии и васкуляризации опухолей, воспалительных процессах, разрыве атеросклеротических бляшек и инактивации Х-хромосом у женщин. Продукт экспрессии этого гена также принимает участие в деградации коллагена IV, V, VII, X типов, процессах гипоксии, протеолиза. К другим функциям MMP2 относится участие в отторжении эндометрия во время менструации у женщин и заживлении травм в тканях. Кроме того, может выполнять роль таких белков, как эндотелин-1 и β-тип CGRP (calcitonin gene-related peptide), который является вазоконстриктором. Возможно его участие в гибели клеток миокарда, так как MMP2 способствует окислительному стрессу миокарда через регуляцию активности GSK3 (glycogen synthase kinase 3 beta).

Из группы матриксных металлопротеиназ также выделяют мембранную эндопептидазу MMP14. Ранее было проведено исследование, в котором была показана роль гена, кодирующего этот фермент, при раке шейки матки. Подавление экспрессии этого гена снижало пролиферацию раковых клеток [21].

Высокая активность *MMP2* наблюдается также во время беременности [22]. Этот белок вместе с другими из этого же семейства причастен к расширению сосудов, имплантации и расширению матки во время роста плода. Высокая активность данных белков, возможно, связана с высоким уровнем женских половых гормонов (эстрогена и прогестерона).

MMP2 является прямым эффектором *p53* – важного гена, который задействован в регуляции клеточного деления. Также MMP2 участвует в прорастании аксонов, передаче сигналов от цитокинов и интерлейкинов в процессе образования иммунного ответа, передаче сигнала эстрогена и гонадотропин-рилизинг гормона и других важных процессах.

Механизмы регуляции белков INHA, DLL4 и MMP2

α-субъединица ингибина А вместе с субъединицей ингибина В составляют единый комплекс INHIB, который уменьшает выработку фоллитропин-гликопротеина. Это гетеродимер, состоящий из 2 субъединиц: FSHB (follicle stimulating hormone beta subunit) и CGA (glycoprotein hormones, alpha polypeptide).

Действие комплекса INHIB, который выполняет функцию ингибитора, направлено на процесс объединения CGA и FSHB. При этом снижается скорость их соединения, а значит, и выработки фоллитропина. На этот же процесс оказывает влияние другой белок – активин, который также экспрессируется в гене *INHA*. Активин оказывает противоположное действие, ускоряя объединение в комплекс CGA и FSHB (рис. 1).

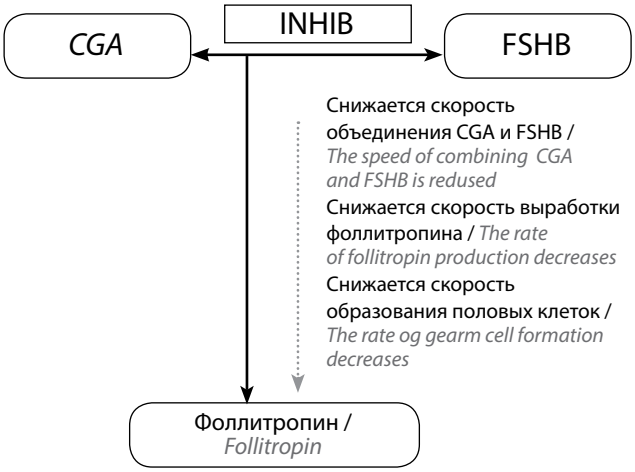

Рис. 1. *Схема работы гена INHA. CGA – ген, экспрессирующий гликопротеиновые гормоны α-цепи фоллитропина; FSHB – субъединица β фоллитропина; INHIB – комплекс INHA и INHB*

Fig. 1. *INHA gen's work scheme. CGA – gene that expresses the follitropin alpha-chain glycoprotein hormones; FSHB – subunit of beta follitropin; INHIB – complex of INHA and INHB*

Как видно из схемы, INHA действует как фактор роста, а механизм его действия схож с таковым у гормонов. Экспрессия *INHA* регулируется главным образом концентрацией рилизинг-гормонов гипофиза и либеринов и статинов гипоталамуса.

Регуляция экспрессии гена *DLL4* начинается с проводящего пути ангиопротеин-1/Tie2, который активирует PI3K/AKT (фосфоинозитид-3-киназа/киназа AKT) и, следовательно, транскрипцию гена β-катенина [23]. Транскрипцию гена контролируют 5 видов энхансеров и факторы транскрипции: ATF (adenosine triphosphate), GATA-2 (GATA Binding Protein 2), HEN1 (helix-loop-helix transcription factor 1), Nkx2–5 (NK2 homeobox 5), p53, Pax-5 (paired box 5), STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3).

Транскрипция генов семейства Notch – сложный процесс, который регулируется в зависимости от стадии развития и типа ткани. После трансляции образованные пребелки (pre-NOTCH1, pre-NOTCH2, pre-NOTCH3 и pre-NOTCH4) подвергаются модификациям в эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи. Функционально активные Notch-белки – гетеродимеры, состоящие из внеклеточного, трансмембранного и внутриклеточного доменов. После посттрансляционной модификации они встраиваются в мембраны клеток, где участвуют в межклеточной передаче сигналов.

Белок DLL4, взаимодействуя с белком митохондрий SYNJ2BP (synaptojanin 2 binding protein), объединяется с белками семейства Notch. Образовавшийся комплекс запускает каскадный механизм активации регуляторного внутриклеточного процесса транскрипции ряда генов (рис. 2).

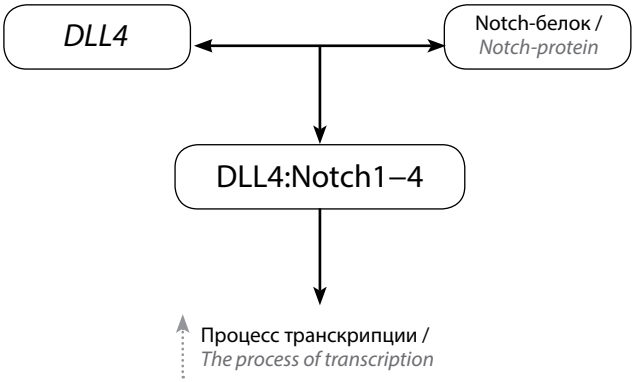

Рис. 2. *Схема работы гена DLL4. Notch-сигнальный путь – высококонсервативный путь межклеточных взаимодействий*

Fig. 2. *DLL4 gen's work scheme. Notch-signaling pathway – a highly conserved pathway of intercellular interactions*

В норме экспрессия *MMP2* – низкая, так как большую часть времени данные ферменты, участвующие в перестройке межклеточного вещества и обновлении коллагена, неактивны. В раковых клетках происходит активация экспрессии этих генов (в том числе и MMP2) атипичными MAP-киназами (mitosis-activating protein kinase 4, 6, MAPK4, 6) (рис. 3).

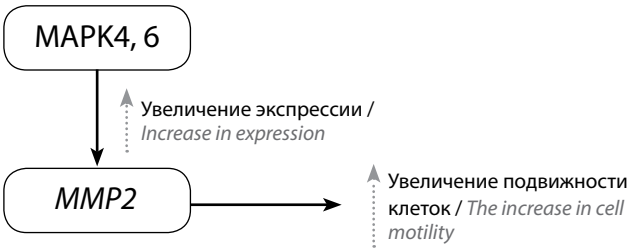

Рис. 3. *Схема работы гена MMP2. MAPK – киназа белка, активирующего митоз 4,6*

Fig. 3. *MMP2 gen's work scheme. MAPK – mitosis-activating protein kinase 4,6*

Участие в развитии злокачественных новообразований

Белок INHA участвует в образовании опухолей надпочечников [24]. В настоящее время его используют в качестве специфического маркера неоплазий коры больших полушарий, а также опухолей надпочечников, поскольку его концентрация в данных

структурах достаточно высокая, а при образовании злокачественных опухолей к тому же увеличивается. Перспективным является использование INHA в качестве маркера феохромоцитом. В эксперименте T.J. Pelkey и соавт. на аденомах надпочечников и карциномах коры надпочечника, например, ген *INHA* был иммунореактивен только в 2 из 19 случаев, но выборка была не слишком большой, поэтому выводы делать пока рано [25].

В целом ингибины, к которым относится и INHA, экспрессируются в клетках многих видов рака [26]. INHA регулирует ангиогенез при метастазировании опухолей. Высокая активность этого белка в клинической диагностике используется в качестве маркера при мультифакториальном раке. Другими заболеваниями, связанными с этим геном, являются туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, трофобластическая опухоль плаценты, андробластома, цистаденома и капиллярная гемангиобластома.

В работах, описывающих влияние белка DLL4 на развитие злокачественных новообразований, сделаны противоречивые выводы. Так, показано, что ген *DLL4* чрезмерно экспрессируется во время роста опухолей, поэтому его блокада ингибирует их развитие и способствует уменьшению популяции раковых стволовых клеток. Также известно, что усиленная работа DLL4/Notch-сигнального пути снижает рост опухолевых клеток из-за ингибирования фактора роста эндотелия сосудов VEGF (vascular endothelial growth factor) [27]. В настоящее время белок DLL4 используют для диагностики рака шейки матки [28]. Кроме того, DLL4 участвует в образовании различных форм псевдоопухолевых процессов в головном мозге (ангиомы, гемангиомы, каверномы и др.). Также обнаружено, что DLL4 ускоряет рост клеток карциномы печени, это связано с его влиянием на прорастание кровеносных сосудов к опухолям [29]. Такую же функцию этот фактор выполняет в поддержании жизнедеятельности опухолей щитовидной железы [12]. Показано, что в эпителиальных клетках опухолей регистрируется высокая экспрессия *DLL4*, что является главным условием для ангиогенеза [29]. Была показана роль DLL4 в прогрессировании рака пищевода [30]. Как сообщают авторы, этот фактор является ключевым в миграции раковых клеток, их инвазии и апоптозе. В статье 2018 г. было отмечено, что DLL4 можно использовать как маркер мелкоклеточного рака легких [31].

Все это подтверждает необходимость дальнейшего изучения роли *DLL4* в развитии злокачественных новообразований. Уже были получены специфические антитела, нейтрализующие DLL4 [32, 33], сейчас они проходят клинические испытания.

Поскольку ферменты из группы металлопротеиназ участвуют в ремоделировании внеклеточного матрикса путем разрушения нативной формы коллагеновых волокон, повышенная экспрессия этих ферментов может способствовать метастазированию опухолей и их распространению. Так, MMP2 и MMP3 способствуют метастазированию клеток плоскоклеточного рака гортани [34].

Показано, что сверхэкспрессия *MMP2* связана с развитием злокачественных глиом головного мозга, а также рака полости носа и колоректального рака [35]. Кроме того, *MMP2* регулирует инвазию клеток рака легких и повышает проницаемость сосудов при данной патологии [36, 37].

При развитии патологических процессов ген *MMP2* участвует в других сигнальных путях, среди которых путь AGE-RAGE (receptor for advanced glycation endproducts signaling pathway) при осложнениях, вызванных диабетом, при раке мочевого пузыря, развитии эндокринной резистентности, атеросклерозе, васкуляризации опухолей различной природы, а также в передаче сигнала от протеогликанов при развитии онкологий. Во время перерождения клеток MMP2 разрушает компоненты межклеточного матрикса, способствуя прорастанию метастазов опухоли и ее распространению.

Пути коррекции экспрессии белка в клинике

Учитывая, что экспрессия гена *INHA* зависит от концентрации половых гормонов, скорость его транскрипции можно регулировать, действуя на ось гипоталамус-гипофиз-гонады, например, изменяя концентрации рилизинг-гормонов, тропных или эффекторных гормонов, что возможно при проведении гормональной и гормонозаместительной терапии [38, 39].

В отличие от INHA, на активность DLL4 нельзя влиять через регуляцию других гормонов или сигнальных молекул. Можно регулировать экспрессию гена *DLL4* на стадии транскрипции, изменяя концентрацию факторов его транскрипции [40, 41]. Еще один способ изменения активности DLL4 – действие на Notch-сигнальный путь [42].

Активность *MMP2* пробовали регулировать с помощью фармакологических препаратов, что дало положительные результаты в терапии рака предстательной железы [43]. Мы хотим отметить, что изучение механизмов экспрессии генов *DLL4* и *MMP2* и разработка методов их регуляции позволят предотвратить васкуляризацию опухолей, что очень важно на ранних этапах выявления новообразований. Пока способы коррекции экспрессии рассмотренных генов недостаточно изучены.

Заключение

По результатам анализа доступной литературы можно констатировать необходимость более глубокого изучения данных генов и разработки путей

коррекции их экспрессии. Для дальнейших исследований следует учитывать, что онкогены *INHA*, *DLL4* и *MMP2* являются многофункциональными, регулируют ряд важных функций. Поэтому коррекция работы и сохранение правильного функционирования этих генов позволит не только предотвратить развитие злокачественных новообразований, но и обеспечить нормальную деятельность всего организма.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chen X., Yan Y., Zhou J. et al. Clinical prognostic value of isocitrate dehydrogenase mutation, O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation, and 1p19q co-deletion in glioma patients. Ann Transl Med 2019;7(20):541. DOI: 10.21037/atm.2019.09.126. PMID: 31807523.
2. Chen X., Zhang M., Gan H. et al. A novel enhancer regulates MGMT expression and promotes temozolomide resistance in glioblastoma. Nat Commun 2018;9(1):2949. DOI: 10.1038/s41467-018-05373-4. PMID: 30054476.
3. Foster S.A., Whalen D.M., Özen A. et al. Activation Mechanism of Oncogenic Deletion Mutations in BRAF, EGFR, and HER2. Cancer Cell 2016;29(4):477–93. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.02.010. PMID: 26996308.
4. Saadeh F.S., Mahfouz R., Assi H.I. EGFR as a clinical marker in glioblastomas and other gliomas. Int J Biol Markers 2018;33(1):22–32. DOI: 10.5301/ijbm.5000301. PMID: 28885661.
5. Fu Q., Song X., Liu Z. et al. miRomics and Proteomics Reveal a miR-296-3p/PRKCA/FAK/Ras/c-Myc Feedback Loop Modulated by HDGF/DDX5/β-catenin Complex in Lung Adenocarcinoma. Clin Cancer Res 2017;23(20):6336–50. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2813. PMID: 28751441.
6. Bunda S., Heir P., Metcalf J. et al. CIC protein instability contributes to tumorigenesis in glioblastoma. Nat Commun 2019;10(1):661. DOI: 10.1038/s41467-018-08087-9. PMID: 30737375.
7. Booth L., Roberts J.L., Poklepovic A. et al. The levels of mutant K-RAS and mutant N-RAS are rapidly reduced in a Beclin1/ATG5-dependent fashion by the irreversible ERBB1/2/4 inhibit or neratinib. Cancer Biol Ther 2018;19(2):132–7. DOI: 10.1080/15384047.2017.1394556. PMID: 29219657.
8. Wang C., Li C., Li H. et al. Down-regulation of the expression of inhibin α subunit and betaglycan in porcine cystic follicles. J Vet Med Sci 2015;77(11):1419–25. DOI: 10.1292/jvms.14-0617. PMID: 26097017.
9. Huang M., Cheng Y.L., Zeng J.T. et al. Inhibin α-subunit inhibits BMP9-induced osteogenic differentiation through blocking BMP/Smad signal and activating NF-κB signal in mesenchymal stem cells. J Cell Biochem 2018;119(10):8271–81. DOI: 10.1002/jcb.26843.
10. Demyashkin G.A. Inhibin B in seminiferous tubules of human testes in normal spermatogenesis and in idiopathic infertility. Syst Biol Reprod Med 2019;65(1):20–8. DOI: 10.1080/19396368.2018.1478470. PMID: 29886763.
11. Silveira C.O., Rezende C.P., Ferreira M.C. et al. Implantation Failure Is Associated With Increased α-Inhibin and β-Glycan Gene Expression in Secretory Phase Endometrium: Nested Case-Control Study of Infertile Women Undergoing IVF/Fresh Embryo Transfer. Reprod Sci 2017;24(5):720–5. DOI: 10.1177/1933719116667490. PMID: 27628954.
12. Geers C., Colin I.M., Gérard A.C. Delta-like 4/Notch pathway is differentially regulated in benign and malignant thyroid tissues. Thyroid 2011;21(12):1323–30. DOI: 10.1089/thy.2010.0444. PMID: 22066479.
13. Cooke I., O'Brien M., Charnock F.M. et al. Inhibin as a marker for ovarian cancer. Br J Cancer 1995;71(5):1046–50. DOI: 10.1038/bjc.1995.201. PMID: 7734297.
14. Lappöhn R.E., Burger H.G., Bouma J. et al. Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. N Engl J Med 1989;321(12):790–3. DOI: 10.1056/NEJM198909213211204. PMID: 2770810.
15. Flemming P., Wellmann A., Maschek H. et al. Monoclonal antibodies against inhibin represent key markers of adult granulosa cell tumors of the ovary even in their metastases. A report of three cases with late metastasis, being previously misinterpreted as hemangiopericytoma. Am J Surg Pathol 1995;19(8):927–33. DOI: 10.1097/00000478-199508000-00008. PMID: 7611539.
16. Rishi M., Howard L.N., Bratthauer G.L., Tavassoli F.A. Use of monoclonal antibody against human inhibin as a marker for sex cord-stromal tumors of the ovary. Am J Surg Pathol 1997;21(5):583–9. DOI: 10.1097/00000478-199705000-00012. PMID: 9158684.
17. Stewart C.J., Jeffers M.D., Kennedy A. Diagnostic value of inhibin immunoreactivity in ovarian gonadal stromal tumours and their histological mimics. Histopathology 1997;31(1):67–74. DOI: 10.1046/j.1365-2559.1997.5780819.x. PMID: 9253627.
18. Ting H.A., de Almeida Nagata D., Rasky A.J. et al. Notch ligand Delta-like 4 induces epigenetic regulation of Treg cell differentiation and function in viral infection. Mucosal Immunol 2018;11(5):1524–36. DOI: 10.1038/s41385-018-0052-1. PMID: 30038214.
19. Kunanopparat A., Issara-Amphorn J., Leelahavanichkul A. et al. Delta-like ligand 4 in hepatocellular carcinoma intrinsically promotes tumour growth and suppresses hepatitis B virus replication. World J Gastroenterol 2018;24(34):3861–70. DOI: 10.3748/wjg.v24.i34.3861. PMID: 30228780.
20. Hellström M., Phng L.K., Gerhardt H. VEGF and Notch signaling: the yin and yang of angiogenic sprouting. Cell Adh Migr 2007;1(3):133–6. DOI: 10.4161/cam.1.3.4978. PMID: 19262131.
21. Li M., Ren C.X., Zhang J.M. et al. The Effects of miR-195-5p/MMP14 on Proliferation and Invasion of Cervical Carcinoma Cells Through TNF Signaling Pathway Based on Bioinformatics Analysis of Microarray Profiling. Cell Physiol Biochem 2018;50(4):1398–413. DOI: 10.1159/000494602. PMID: 30355924.
22. Chen J., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia. Prog Mol Biol Transl Sci 2017;148:87–165. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.04.001. PMID: 28662830.
23. Oon C.E., Harris A.L. New pathways and mechanisms regulating and responding to Delta-like ligand 4-Notch signalling in tumour angiogenesis. Biochem Soc Trans 2011;39(6):1612–8. DOI: 10.1042/BST20110721. PMID: 22103496.
24. Păun D., Neamţu M.C., Avramescu E.T. et al. Inhibin alpha-subunit, Melan A

and MNF116 in pheochromocytomas. Rom J Morphol Embryol 2014;55(3):905–8. PMID: 25329118.
25. Pelkey T.J., Frierson H.F. Jr, Mills S.E., Stoler M.H. The alpha subunit of inhibin in adrenal cortical neoplasia. Mod Pathol 1998;11(6):516–24. PMID: 9647588.
26. Singh P., Jenkins L.M., Horst B. et al. Inhibin Is a Novel Paracrine Factor for Tumor Angiogenesis and Metastasis. Cancer Res 2018;78(11):2978–89. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2316. PMID: 29535220.
27. Trindade A., Djokovic D., Gigante J. et al. Endothelial Dll4 overexpression reduces vascular response and inhibits tumor growth and metastasization *in vivo*. BMC Cancer 2017;17(1):189. DOI: 10.1186/s12885-017-3171-2. PMID: 28288569
28. Yang S., Liu Y., Xia B. et al. DLL4 as a predictor of pelvic lymph node metastasis and a novel prognostic biomarker in patients with early-stage cervical cancer. Tumour Biol 2016;37(4):5063–74. DOI: 10.1007/s13277-015-4312-3.
29. Patel N.S., Li J.L., Generali D. et al. Up-regulation of delta-like 4 ligand in human tumor vasculature and the role of basal expression in endothelial cell function. Cancer Res 2005;65(19):8690–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1208. PMID: 16204037.
30. Guo X., Duan Y., Ye X. et al. Stable silencing of dll4 gene suppresses the growth and metastasis of esophagus cancer cells by attenuating Akt phosphorylation. Oncol Rep 2018;40(1):495–503. DOI: 10.3892/or.2018.6427. PMID: 29749499.
31. Liu H., Peng J., Zhao M. et al. Downregulation of DLL4 predicts poor survival in non small cell lung cancer patients due to promotion of lymph node metastasis. Oncol Rep 2018;40(5):2988–96. DOI: 10.3892/or.2018.6679. PMID: 30226615.
32. Chiorean E.G., LoRusso P., Strother R.M. et al. A Phase I First-in-Human Study of Enoticumab (REGN421), a Fully Human Delta-like Ligand 4 (Dll4) Monoclonal Antibody in Patients with Advanced Solid Tumors. Clin Cancer Res 2015;21(12):2695–703. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2797. PMID: 25724527.
33. Smith D.C., Eisenberg P.D., Manikhas G. et al. A phase I dose escalation and expansion study of the anticancer stem cell agent demcizumab (anti-DLL4) in patients with previously treated solid tumors. Clin Cancer Res 2014;20(24):6295–303. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1373. PMID: 25324140.
34. Zhu Y., Yan L., Zhu W. et al. MMP2/3 promote the growth and migration of laryngeal squamous cell carcinoma via PI3K/Akt-NF-κB-mediated epithelial-mesenchymal transformation. J Cell Physiol 2019 [ahead of print]. DOI: 10.1002/jcp.28242. PMID: 30714134.
35. Sincevičiūtė R., Vaitkienė P., Urbanavičiūtė R. et al. MMP2 is associated with glioma malignancy and patient outcome. Int J Clin Exp Pathol 2018;11(6):3010–8. PMID: 31938426.
36. Liao H., Wang Z., Deng Z. et al. Curcumin inhibits lung cancer invasion and metastasis by attenuating GLUT1/MT1-MMP/MMP2 pathway. Int J Clin Exp Med 2015;8(6):8948–57. PMID: 26309547.
37. Tang L., Pei H., Yang Y. et al. The inhibition of calpains ameliorates vascular restenosis through MMP2/TGF-β1 pathway. Sci Rep 2016;6:29975. DOI: 10.1038/srep29975. PMID: 27453531.
38. Dafopoulos K., Venetis C., Messini C.I. et al. Inhibin secretion in women with the polycystic ovary syndrome before and after treatment with progesterone. Reprod Biol Endocrinol 2011;9:59. DOI: 10.1186/1477-7827-9-59. PMID: 21529351.
39. Burkhardt N., Jückstock J., Kuhn C. et al. Inhibin A is down-regulated during chemotherapy in patients with breast cancer. Anticancer Res 2010;30(11):4563–6. PMID: 21115906.
40. Hall K., Ran S. Regulation of tumor angiogenesis by the local environment. Front Biosci (Landmark Ed) 2010;15:195–212. DOI: 10.2741/3615. PMID: 20036815.
41. Huang J., Hu W., Hu L. et al. Dll4 Inhibition plus Aflibercept Markedly Reduces Ovarian Tumor Growth. Mol Cancer Ther 2016;15(6):1344–52. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0144. PMID: 27009216.
42. Masuko K., Masaru K. Precision medicine for human cancers with Notch signaling dysregulation (Review). Int J Mol Med 2020;45(2):279–97. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4418. PMID: 31894255.
43. Murray N.P., Reyes E., Badinez L. et al. Effect of androgen blockade on HER-2 and matrix metalloproteinase-2 expression on bone marrow micrometastasis and stromal cells in men with prostate cancer.ScientificWorldJournal 2013;2013:281291. DOI: 10.1155/2013/281291. PMID: 23766685.

Вклад авторов
И.С. Карлина: обзор публикаций по теме статьи и написание текста рукописи;
Е.С. Горожанина: редактирование рисунков статьи;
И.В. Уласов: обзор публикаций по теме статьи, помощь в оформлении статьи.
Authors contributions
I.S. Karlina: articles review, writing the text of the article;
E.S. Gorozhanina: editing pictures for the paper;
I.V. Ulasov: articles review, article formatting.

ORCID авторов / ORCID of authors
И.С. Карлина / I.S. Karlina: https://orcid.org/0000-0003-1929-9551;
Е.С. Горожанина / E.S. Gorozhanina: https://orcid.org/0000-0002-9529-7606;
И.В. Уласов / I.V. Ulasov: https://orcid.org/0000-0002-0818-0363.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 07.09.2020. **Принята к публикации:** 27.01.2021.
Article submitted: 07.09.2020. **Accepted for publication:** 27.01.2021.