

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРЛЫҚ КАРЦИНОМАНЫҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ МЕХАНИЗМДЕРІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

А.А. ӘМІРҚҰЛОВА^{1,2}, Г.А. ДЕРЫСАЛИНА², Н.А. ШАНАЗАРОВ¹, Ж.Б. БЕКБЕРГЕНОВА²

¹«Қазақстан Республикасы Президентінің Іс Басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы» ШЖҚ РМК, Астана, Қазақстан Республикасы;

²«Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Гепатоцеллюлярлық карцинома (ГЦК) - бауырдың біріншілік қатерлі ісігінің ең көп таралған түрі. Бауыр ісігінің бұл түрі тез прогрессиямен және нашар өмір сүру болжамымен сипатталады. ГЦК негізінде жатқан генетикалық механизмдерді түсіну диагностикалық және емдеудің жаңа тәсілдерін дамыту үшін үлкен маңызға ие.

Зерттеудің мақсаты – гепатоцеллюлярлық карциноманың дамуындағы генетикалық факторларды зерттеу.

Материалдар мен әдістері: Бұл шолуда әртүрлі әдебиет көздері, соның ішінде ғылыми мақалалар мен шолулар пайдаланылды. Әдебиеттерді іздеу PubMed, Cochrane кітапханасы, Scopus және Web of Science дерекқорларында «гепатоцеллюлярлық карцинома», «гендер» түйінді сөздері арқылы жүргізілді. Мақалаларды шолуға қосу олардың мазмұны мен зерттеу тақырыбына сәйкестігіне негізделді. Іздеу тереңдігі 5 жыл (2018–2023) болды.

Нәтижелері: Гепатоцеллюлярлық карциномамен байланысты әртүрлі гендер, соның ішінде ГЦК жиі мутацияланған гендер, сондай-ақ жасуша өсуін, апоптозды, метастазды және инвазияны реттеуде рөл атқаратын гендер талданды. ДНҚ метилденуі және хроматин модификациялары сияқты эпигенетикалық өзгерістер зерттелді. Сондай-ақ микроРНК-лардың, ұзақ кодталмаған РНК-лардың, айналымдағы микробөлшектердің және ГЦК диагностикасы мен болжамындағы басқа биомаркерлердің рөлдері қарастырылды.

Қорытынды: Осы шолуда қолданылған материалдар мен әдістер гепатоцеллюлярлық карциномамен байланысты гендер мен молекулалық механизмдердің кең ауқымын қамтуға мүмкіндік берді. Бұл механизмдерді түсіну бауыр ісігінің осы қауіпті түрімен күресудің жаңа диагностикалық және емдік тәсілдерін әзірлеуде маңызды рөл атқарады. Осы саладағы әрі қарай зерттеулер біздің білім қорымызды кеңейтуге көмектеседі және пациенттер үшін ГЦК емдеудің жақсаруына әкеледі.

Түйінді сөздер: гепатоцеллюлярлық карцинома, бауыр ісігі, ген, қауіп факторы.

Кіріспе: Бауырдың бастапқы қатерлі ісігі оның 75-85%-ы гепатоцеллюлярлық карцинома, бұл қатерлі ісіктің ең көп таралған алтыншы түрі [1, 2] және әлемдегі қатерлі ісіктен болатын өлімінің үшінші себебі [3, 4] болып табылады. 2020 жылы бауырдың бастапқы қатерлі ісігінен шамамен 906 000 жағдай және 830 000 өлім тіркелді, бұл аурушаңдық пен өлімнің арақатынасы 1-ге жақындады.

Негізгі қауіп факторларының әртүрлі таралуына байланысты бүкіл әлемде гепатоцеллюлярлық карцинома жиілігі біркелкі емес. Жағдайлардың 72%-ы Азияда (Қытайда 50%-дан астам), Еуропада 10%, Африкада 7,8%, Солтүстік Америкада 5,1%, Латын Америкасында 4,6% және Океанияда [5] 0,5%-ды құрайды.

Бауырдың бастапқы қатерлі ісігінің ең жоғары көрсеткіштері Азия елдерінде байқалады, онда бұл ауру ең көп таралған қатерлі ісіктердің ішінде бесінші және қатерлі ісік өлімінің екінші себебі болып табылады. Алайда Азияның жекелеген географиялық аймақтарында үлкен айырмашылықтар бар. Globocan 2020 мәліметтері бойынша, Моңғолияда аурушаңдық пен өлімнің (85,6 және 80,6/100,000) ең жоғары жас стандартталған көрсеткіші (ASR) тіркелген, ал Қытай Азиядағы жағдайлардың көпшілігін (62,4%), одан кейін Жапония (7,0%), Үндістанды (5,3%), Тайланд (4,2%) және Вьетнамда (4%) -ды [6] құрайды.

Ерлер арасында қатерлі ісіктің бұл түрі пайда болу жиілігі бойынша төртінші және қатерлі ісік өлімі бойынша екінші орында. Еркектерде әйелдермен салыстырғанда бауыр қатерлі ісігінің даму қаупі жоғары. Ерлер мен әйелдер арасындағы ГЦК жиілігінің жаһандық арақатынасы 2,8:1 құрайды [7].

Бауырдың алкогольсіз майлы ауруы (NAFLD) ГЦК дамуының негізгі себебі болып табылады. Алдағы 10 жылда Бауырдың алкогольсіз майлы ауруы таралуының 56%-ға дейін өсуі күтілуде, бұл өз кезегінде ГЦК пациенттерінің көбеюіне әкеледі [8].

ГЦК бүкіл әлемде маңызды медициналық проблема болып табылады. Гепатоциттер жасушаларынан (бауырдың негізгі жасушалары) пайда болатын бұл ісік тез дамуымен сипатталады және оны емдеу қол жетімді әдістермен шектеледі.

ГЦК-пациенттердің денсаулығы мен өмір сүруіне теріс әсер ететін бауырдың агрессивті қатерлі ісігі. ГЦК пайда болуы әртүрлі факторларға байланысты, соның ішінде вирустық инфекциялар (В және С гепатиті), бауырдың алкогольсіз майлы ауруы, алкогольді шамадан тыс тұтыну және кейбір генетикалық аурулар. ГЦК генетикалық негізін зерттеу берілген ісіктің дамуының молекулалық механизмдерін тереңірек түсінуге ықпал етеді, сонымен қатар диагностика, болжау, алдын алу және емдеудің жаңа тәсілдерін әзірлеуге негіз береді.

ГЦК дамуы жасуша пролиферациясы, ангиогенез процестері, метастаз және иммундық жүйені басу сияқты бірнеше патогендік механизмдерге қатысуы мүмкін көптеген генетикалық ауытқулармен байланысты. Соңғы жылдары ГЦК дамуында шешуші рөл атқаратын генетикалық өзгерістерді анықтау мен түсінуде айтарлықтай жетістіктерге қол жеткізілді. ДНҚ мен РНК секвенциясы сияқты заманауи геномды зерттеу әдістерінің көмегімен әртүрлі генетикалық мутацияларды, ген экспрессиясының өзгерістерін және ГЦК-мен бай-

ланысты эпигенетикалық модификацияларды анықтауға болады.

Зерттеудің мақсаты – гепатоцеллюлярлық карциноманың дамуының генетикалық факторларын зерттеу. Арнайы онкогендердегі мутациялар және тәуелді гендердегі ісік сияқты негізгі генетикалық өзгерістер, сондай-ақ сигнал беру жолдарындағы өзгерістер, эпигенетикалық модификациялар және ГЦК дамуына ықпал ететін басқа факторлар қарастырылады. Осы генетикалық өзгерістерді түсіну ГЦК диагностикасының, болжауының және емдеудің жаңа Стратегияларын жасауға көмектеседі, бұл пациенттердің өмір сүруі мен өмір сүру сапасын жақсартуға мүмкіндік береді

Материалдар мен әдістер: PubMed, Cochrane library, Scopus және Web of Science дерекқорлары бойынша іздеу жүргізілді және кілт сөздері бар мақалалар таңдалды: «Гепатоцеллюлярлық карцинома», «Ген», «Генетикалық болжаушылар».

Түйінді сөздер бойынша іріктелген мақалалардың жалпы саны 27 973 құрады, толық мәтінді мақалалар бөлінгеннен кейін 13 628 мақала ашық қолжетімділікте қалды. 2018 жылдан 2023 жылға дейінгі кезеңде жарияланымдар саны 5 411 құрады. Қосу критерийлері: бақылау зерттеулері, жүйелі шолулар мен мета-талдаулардың деректері. Ерекшелік критерийлері: қысқаша есептер, газет мақалалары, тезистер және жеке хабарламалар.

Нәтижелері: соңғы жылдары генетикалық зерттеулер бауырдың алкогольсіз майлы ауруының дамуына ықпал ететін (мысалы, *PNPLA3* және *TM6SF2*) және алдын алатын (мысалы, *HSD17B13*) бірқатар гендік полиморфизмдерді анықтады [9-11]. Осы факторлардың ішінде *PNPLA3* *RS738409* *I148M* генетикалық нұсқасы азиялық популяцияда ең дәйекті түрде қайталанды [12]. *PNPLA3* генетикалық нұсқасы кавказдық және қара нәсілділерге қарағанда Шығыс Азиялық пациенттер арасында жиі кездесетінін ескеру маңызды. Бұл метаболикалық жағдайлардың аздығына қарамастан Азияда алкогольсіз майлы бауыр ауруының салыстырмалы түрде жоғары таралуын ішінара түсіндіруі мүмкін. Кейбір когорттық зерттеулерде бұл гендік полиморфизмдер бауырдың алкогольсіз майлы ауруымен ғана емес, сонымен қатар оның фиброз және бауыр циррозы сияқты жетілдірілген кезеңдерімен де байланысты болды. Бұл өз кезегінде ГЦК қаупінің жоғарылауына әкеледі. Көп орталықты еуропалық зерттеу *PNPLA3*, *TM6SF2*, *GCKR*, *MBOAT7* және *HSD17B13* гендерін біріктіріп, бауырдың алкогольсіз майлы ауруы бар науқастарда және жалпы популяцияда ГЦК дамуын болжауға арналған полигендік қауіп көрсеткіштерін қалыптастырды. [13]. Бұл генетикалық маркерлердің көпшілігі азиялық популяцияда зерттелгенімен, бауырдың алкогольсіз майлы ауруымен байланысты ГЦК деректері негізінен жоқ. Сонымен қатар, азиялық популяцияда генетикалық маркерлердің таралуы мен функционалдық маңызы әртүрлі болуы мүмкін. Мысалы, *TM6SF2* *rs58542926* *E167K* нұсқасы барлық популяцияларда төмен жиілікте кездеседі, бірақ оның таралуы кавказдық және азиялық нәсілдегі науқастарда бірдей, ал латын және афроамерикандықтарда төмен [14]. *MBOAT7* генімен іргелес *rs641738* нұсқасы қытайлықтарға қарағанда кавказдық науқастарда жиі кездеседі және созылмалы В гепатиті (CGV) бар науқастарда бауырдың қабынуымен азырақ корреляцияланады [15]. Алайда, Гонконгта жүргізілген зерттеу бауырдың гистологиялық стеатозы да, *rs2854116* *APOC3* нұсқасы да CGV бар науқастарда ГЦК ауруымен байланысты екенін

көрсетті [16]. Бастапқыда *APOC3* генінің полиморфизмі азиялық үндістерде бауырдың алкогольсіз майлы ауруымен мен байланысты екендігі көрсетілген.

Эпигенетиканың рөлі (мысалы, ДНҚ метилденуі, гистондар мен кодталмаған РНҚ модификациясы) ГЦК-ге қатысты кеңінен зерттелді. Пайда болған деректер бұл процестердің бауырдың алкогольсіз майлы ауруы патогенезіне де қатысатынын көрсетеді [9,10].

ГЦК-дегі ең көп таралған генетикалық өзгерістердің бірі – *TP53* генінің мутациясы. *TP53* гені жасуша циклін, апоптозды және ДНҚ жөндеуді реттеуде шешуші рөл атқарады. ГЦК - дегі *TP53* генінің мутациясы әдетте ісіктің агрессивті түрімен және нашар болжаммен байланысты. Зерттеулер көрсеткендей, *TP53* генінде мутациялардың болуы ГЦК пациенттерінің өмір сүруінің болжамды факторы болуы мүмкін, бұл қолайсыз нәтижені көрсетеді [17, 18]. *TP53* генінің мутациялары сонымен қатар химиотерапия мен эпителийдің тіндік өсу факторының ингибиторлық препараттарын қоса алғанда, ГЦК емдеудің белгілі бір түрлеріне төзімділікпен байланысты болуы мүмкін

ГЦК-де жиі кездесетін генетикалық өзгерістердің тағы бірі- β -катениннің белсендірілуіне әкелуі мүмкін *CTNNB1* геніндегі мутациялар, бұл өз кезегінде *wnt/\beta*-Катенин сигнализациясының қалыптан тыс белсендірілуіне ықпал етуі мүмкін. Бұл жасушалық өсудің дұрыс реттелмеуіне және нәтижесінде ГЦК дамуына әкелуі мүмкін [19, 20].

Бірнеше зерттеулер сонымен қатар *TERT* генінің полиморфизмдері мен ГЦК даму қаупінің жоғарылауы арасындағы байланысты анықтады [21-23]. Полиморфизмдер геннің жұмысына әсер ететін және белгілі бір аурулардың дамуына жағдай жасайтын генетикалық тізбектегі өзгерістерді білдіреді. Бұл *TERT* гені мен теломеразаны ГЦК диагностикасы мен емдеудің жаңа әдістерін әзірлеу үшін әлеуетті нысанаға айналдырады.

Зерттеушілердің пікірінше, *ARID1A* геніндегі мутациялар жасушалардың қалыпты өсуі мен бөлінуін қолдайтын гендердің экспрессиясында бірқатар өзгерістерді бастайтын ақуыз функциясының жоғалуына әкелуі мүмкін. Нәтижесінде бауыр қатерлі ісігінің дамуына ықпал ететін жағдайлар болуы мүмкін [24-26].

Басқа зерттеулер сонымен қатар *AXIN1* генінің экспрессиясының өзгеруі мен ГЦК пациенттерінің болжамы арасындағы байланысты анықтады [27, 28]. *AXIN1* геніндегі мутациялар *Wnt / \beta*-Катенин сигнал беру жолын белсендіруде рөл атқарады. *AXIN1* гені мен ГЦК арасындағы ең танымал байланыстардың бірі берілген геннің ісік супрессоры рөлін атқаратындығына байланысты. Бұл *AXIN1* гені *wnt/\beta*-катенин сигнал беру жолын реттеу арқылы ісіктердің өсуі мен дамуын тежей алатынын білдіреді. *AXIN1* геніндегі мутациялар оны ісікті басатын әсерден айыруы және ГЦК дамуына ықпал етуі мүмкін

Кейбір зерттеулер мутациялар немесе реттелмеу салдарынан *NFE2L2* генінің шамадан тыс белсендірілуі ГЦК қалыптасуына ықпал етуі мүмкін және пациенттердің өмір сүруінің қолайсыз болжамдарымен байланысты екенін көрсетеді. *NFE2L2* генінің экспрессиясының жоғары деңгейі емдеуге төзімділікпен және ГЦК химияға төзімділігімен де байланысты болуы мүмкін [29].

HNF1A геніндегі мутациялар әртүрлі патологиялық жағдайларға, соның ішінде бауырға байланысты генетикалық бұзылуларға әкелуі мүмкін [30]. *HNF1A* гені бауырдың жұмысын реттеуде маңызды рөл атқаратын ақуызды кодтайды.

Кейбір микроРНК қалыпты жасушалармен салыстырғанда бауыр обырының жасушаларында төмен немесе жоғары көріністі көрсетуі мүмкін. Бұл олардың ГЦК-мен байланысты процестерді реттеудегі мүмкін рөлін көрсетеді. Кейбір MIRNA, мысалы, miR-21, miR-221/222 және miR-122, ГЦК контекстінде кеңінен зерттелген [31, 32]. Олар ГЦК-нің әртүрлі аспектілерімен, соның ішінде аурудың ағымымен, ісіктің инвазивтілігімен, есірткіге төзімділікпен және ісікке байланысты сигнал беру жолдарын реттеумен байланысты болды. Адам геномындағы микроРНК-ның тұрақты экспрессиясы және әртүрлі функциялары оларды ерте қатерлі ісіктің диагностикалық биомаркерлері ретінде кандидат етеді [33-35].

ГЦК ісіктің тез өсуімен ғана емес, сонымен қатар қарқынды ангиогенезімен де сипатталады және VEGFA гені осы процестің негізгі реттеушілерінің бірі болып саналады. VEGFA экспрессиясының жоғарылауы әдетте ГЦК ісінде байқалады және нашар болжамның көрсеткіші болып табылады, өйткені ол қатерлі ісіктің агрессивті және жылдам үдемелі түрімен байланысты. Кейбір зерттеулер VEGFA ингибиторлары ГЦК терапиясында тиімді болуы мүмкін екенін көрсетті, өйткені олар ангиогенезді төмендетуге және ісіктің өсуін бәсеңдетуге қабілетті [29].

Аталған гендер мен олармен байланысты молекулалық механизмдер НСС контекстінде белсенді түрде зерттелуде. Олардың рөлі мен өзара әрекеттесуін түсіну ауруды диагностикалаудың, болжаудың және емдеудің жаңа тәсілдерін жасауға көмектеседі

Талқылау: ГЦК ерте диагностикасы үшін тиімді диагностикалық маркерлер әлі де жетіспейді. Жүргізілген зерттеулерге шолу мутациялар ГЦК маңызды маркерлері болып саналатын бірнеше негізгі гендерді анықтады. Осындай гендердің бірі – TP53, жасуша циклін реттеуге жауап береді және апоптоз процесіне қатысады (бағдарламаланған жасуша өлімі). ГЦК бар науқастарда TP53 мутациясының жоғары жиілігі байқалады, бұл оның бауыр қатерлі ісігінің дамуындағы маңызды рөлін көрсетеді. Сонымен қатар ісікті басатын ген болып табылатын TP53 генінің мутациясы тек ГЦК [36] кезінде ғана емес, сонымен қатар өңеш карциномасы [37], асқазан қатерлі ісігі [38], колоректальды қатерлі ісік [39] және т.б. сияқты көптеген басқа ісіктерде кездеседі.

Жиі байланысатын тағы бір ген ГЦК – β-катенин ақуызын кодтайтын және wnt сигнал беру жолын реттейтін CTNNB1 гені. CTNNB1 геніндегі мутациялар бұл жолды 30-50% жағдайда белсендіреді [21]. CTNNB1 генінің мутациялары негізінен ерте кезеңдерде және HCV-мен байланысты НСС-де анықталады [31]. CTNNB1 гені ең жиі мутацияға ұшырайды, мутациялар (негізінен промотор аймағында) ісіктердің 60%-на дейін болады [40].

TP53, CTNNB1 және TERT гендерінен басқа, шолу ГЦК генетикалық механизмдерінде маңызды рөл атқаратын басқа гендерді анықтады. Бұл гендердегі мутациялар немесе олардың экспрессиясының өзгеруі ГЦК дамуы мен дамуына ықпал етуі мүмкін [40].

Қорытынды: гендер бауыр ісігінің ең көп таралған түрі болып табылатын ГЦК дамуында маңызды рөл атқарады. Осы саладағы зерттеулер белгілі бір генетикалық мутациялар мен ГЦК дамуы арасында байланыс орнатуға мүмкіндік берді. Геномды зерттеу ГЦК даму қаупін арттыратын нақты генетикалық ауытқуларды анықтауға мүмкіндік береді. Бұл мутациялардың кейбіреулері жасушалық циклді, апоптозды және метастазды реттейтін гендерге жатады, бұл қатерлі ісіктің осы түрінің молеку-

лалық механизмдерін түсінуде маңызды рөл атқарады.

ГЦК-мен байланысты негізгі генетикалық мутациялардың бірі – ісік супрессорларының рөлін атқаратын және жасушалардың көбеюі мен өмір сүруін бақылайтын TP53 және NFE2L2 гендерінің мутациясы. Жаңа тамырлардың (VEGFA) өсуіне жауап беретін гендердегі мутациялар да анықталды.

ГЦК генетикалық ерекшеліктерін түсіну пациенттердің өмір сүру болжамын жақсартуға және қатерлі ісіктің осы түрімен сырқаттанушылықты азайтуға мүмкіндік беретін алдын алу, диагностика және терапияның жаңа Стратегияларын жасауға мүмкіндік береді. Дегенмен, ГЦК дамуындағы гендердің рөлін дәлірек анықтау және осы аурудың негізінде жатқан молекулалық механизмдер туралы білімімізді кеңейту үшін қосымша зерттеулер жүргізу қажет. Бұл диагностика мен емдеудің тиімділігін арттырып қана қоймай, әр пациентке жеке тәсілдер жасауға мүмкіндік береді.

Әдебиеттер тізімі:

1. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world // *J. Hepatol.* – 2019. – Vol. 70(1). – P. 151-171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
2. Fitzmaurice C., Abate D., Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study // *JAMA Oncol.* – 2019. – Vol. 5(12). – P. 1749-1768. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2996>
3. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71(3). – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
4. Foerster F, Gairing SJ, Müller L, Galle PR. NAFLD-driven HCC: Safety and efficacy of current and emerging treatment options // *J. Hepatol.* – 2022. – Vol. 76(2). – P. 446-457. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.007>
5. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends // *J Hepatol.* – 2020. – Vol. 72(2). – P.250-61. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.025>
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71. – P. 209-249 <https://doi.org/10.1111/iv.15251>
7. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. // *Gastroenterology.* – 2019. – Vol. 156(2). – P. 477-491. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.065>
8. Huang D.Q., El-Serag H.B., Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2021. – Vol. 18(4). – P. 223-238. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00381-6>
9. Chang Y, Liu B, Niu H, Wang Z, Xia S, Li H. Value of anti-p53 antibody as a biomarker for hepatocellular carcinoma. Evidence from a meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99(34). – P. e21887. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021887>
10. Huo J, Wu L, Zang Y. Development and validation of a CTNNB1-associated metabolic prognostic model for hepatocellular carcinoma // *J. Cell. Mol. Med.* – 2021. – Vol.25(2). – P. 1151-1165. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16181>
11. Xiao X, Mo H, Tu K. CTNNB1 mutation suppresses infiltration of immune cells in hepatocellular carcinoma through miRNA-mediated regulation of chemokine expression // *Int. Immunopharmacol.* – 2020. – Vol. 89 (Pt. A). – Art. no. 107043. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107043>
12. Ambroziewicz F, Trailin A, Červenková L, Vaclavikova R, Hanciniec V, Allah M.A.O., Palek R., Třeška V., Daum O., Tonar Z., Liška V., Hemminki K. CTNNB1 mutations, TERT polymorphism and CD8+ cell densities in resected hepatocellular carcinoma are associated with longer time to recurrence // *BMC Cancer.* – 2022. – Vol. 22(1). – P. 884. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09989-0>
13. Buch S, Innes H, Lutz P.L., Nischalke H.D., Marquardt J.U, Fischer J, Weiss K.H., Rosendahl J, Marot A, Krawczyk M., Casper M., Lammert F, Eyer F, Vogel A, Marhenke S, von Felden J, Sharma R, Atkinson S.R., McQuillin A., Nattermann J, Schafmayer C., Franke A., Strassburg C., Rietschel M., Altmann H, Sulk S., Thangapandi V.R., Brosch M., Lackner C., Stauber R.E, Canbay A., Link A., Reiberger T., Mandorfer M., Semmler G., Scheiner B., Datz C., Romeo S., Ginanni Corradini S., Irving W.L., Morling J.R., Guha I.N., Barnes E., Ansari M.A., Quistbrebert J, Valenti L., Müller S.A., Morgan M.Y., Dufour

- J.F., Trebicka J., Berg T., Deltenre P., Mueller S., Hampe J., Stickel F. Genetic variation in TERT modifies the risk of hepatocellular carcinoma in alcohol-related cirrhosis: results from a genome-wide case-control study // Gut. – 2023. – Vol. 72(2). – P. 381-391. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327196>
14. Seif Eldin W.R., Saad E.A., Monier A., Elshazli R.M. Association of TERT (rs2736098 and rs2736100) genetic variants with elevated risk of hepatocellular carcinoma: a retrospective case-control study // Sci. Rep. – 2023. – Vol. 13(1). – P. 18382. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45716-w>
15. Zhao Y., Yang B., Chen D., Zhou X., Wang M., Jiang J., Wei L., Chen Z. Combined identification of ARID1A, CSMD1, and SENP3 as effective prognostic biomarkers for hepatocellular carcinoma // Aging (Albany NY). – 2021. – Vol. 13(3). – P. 4696-4712. <https://doi.org/10.18632/aging.202586>
16. Feng Y., Tang X., Li C., Su Y., Wang X., Li N., Zhang A., Jiang F., Wu C. ARID1A is a Prognostic Biomarker and Associated with Immune Infiltrates in Hepatocellular Carcinoma // Can. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2022. – Vol. 2022. – Art. no. 3163955. <https://doi.org/10.1155/2022/3163955>
17. Zhang S., Zhou Y.F., Cao J., Burley S.K., Wang H.Y., Zheng X.F.S. mTORC1 Promotes ARID1A Degradation and Oncogenic Chromatin Remodeling in Hepatocellular Carcinoma // Cancer Res. – 2021. – Vol. 81(22). – P. 5652-5665. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-0206>
18. Wang W., Liu P., Lavrijsen M., Li S., Zhang R., Li S., van de Geer W.S., van de Werken H.J.G., Peppelenbosch M.P., Smits R. Evaluation of AXIN1 and AXIN2 as targets of tankyrase inhibition in hepatocellular carcinoma cell lines // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11. – Art. no. 7470 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87091-4>
19. Qiao Y., Wang J., Karagoz E., Liang B., Song X., Shang R., Evert K., Xu M., Che L., Evert M., Calvisi D.F., Tao J., Wang B., Monga S.P., Chen X. Axis inhibition protein 1 (Axin1) Deletion-Induced Hepatocarcinogenesis Requires Intact β -Catenin but Not Notch Cascade in Mice // Hepatology. – 2019. – Vol. 70(6). – P. 2003-2017. <https://doi.org/10.1002/hep.30556>
20. Cuzziol C.I., Castanhole-Nunes M.M.U., Pavarino E.C., Goloni-Bertollo E.M. MicroRNAs as regulators of VEGFA and NFE2L2 in cancer // Gene. – 2020. – Vol. 759. – Art. no. 144994. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144994>
21. Fu J., Wang T., Zhai X., Xiao X. Primary hepatocellular adenoma due to biallelic HNF1A mutations and its co-occurrence with MODY 3: case-report and review of the literature // Endocrine. – 2020. – Vol. 67(3). – P. 544-551. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02138-x>
22. Gupta M., Chandan K., Sarwat M. Role of microRNA and Long Non-Coding RNA in Hepatocellular Carcinoma // Curr. Pharm. Des. – 2020. – Vol. 26(4). – P. 415-428. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200115093835>
23. Oura K., Morishita A., Masaki T. Molecular and Functional Roles of MicroRNAs in the Progression of Hepatocellular Carcinoma-A Review // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21(21). – Art. no. 8362. <https://doi.org/10.3390/ijms21218362>
24. Zhou Y., Liu F., Ma C., Cheng Q. Involvement of microRNAs and their potential diagnostic, therapeutic, and prognostic role in hepatocellular carcinoma // J. Clin. Lab. Anal. – 2022. – Vol. (10). – Art. no. e24673. <https://doi.org/10.1002/jcla.24673>
25. Shi T., Morishita A., Kobara H., Masaki T. The Role of Long Non-Coding RNA and microRNA Networks in Hepatocellular Carcinoma and Its Tumor Microenvironment // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22(19). – Art. no. 10630. <https://doi.org/10.3390/ijms221910630>
26. Song Z., Yu Z., Chen L., Zhou Z., Zou Q., Liu Y. MicroRNA-1181 supports the growth of hepatocellular carcinoma by repressing AXIN1 // Biomed Pharmacother. – 2019. – Vol. 119. – Art. no.109397. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109397>
27. Krutsenko Y., Singhi A.D., Monga S.P. β -Catenin Activation in Hepatocellular Cancer: Implications in Biology and Therapy // Cancers (Basel). – 2021. – Vol. 13(8) – Art. no. 1830. <https://doi.org/10.3390/cancers13081830>
28. Li Q., Sun M., Wang M., Feng M., Yang F., Li L., Zhao J., Chang C., Dong H., Xie T., Chen J. Dysregulation of Wnt/ β -catenin signaling by protein kinases in hepatocellular carcinoma and its therapeutic application // Cancer Sci. – 2021. – Vol. 112(5). – P. 1695-1706. <https://doi.org/10.1111/cas.14861>
29. Liu S., Tan Q., Song Y., Shi Y., Han X. Anti-p53 autoantibody in blood as a diagnostic biomarker for colorectal cancer: A meta-analysis // Scand. J. Immunol. – 2020. – Vol. 91(2). – Art. no. e12829. <https://doi.org/10.1111/sji.12829>
30. Beaufrère A., Paradis V. Hepatocellular adenomas: review of pathological and molecular features // Hum. Pathol. – 2021. – Vol. 112. – P. 128-137. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.11.016>
31. Khalaf A.M., Fuentes D., Morshid A.I., Burke M.R., Kaseb A.O., Hassan M., Hazle J.D., Elsayes K.M. Role of Wnt/ β -catenin signaling in hepatocellular carcinoma, pathogenesis, and clinical significance // J. Hepatocell. Carcinoma. – 2018. – Vol. 2018(5). – P. 61-73. <https://doi.org/10.2147/JHC.S156701>
32. Müller M., Bird T.G., Nault J.C. The landscape of gene mutations in cirrhosis and hepatocellular carcinoma // J. Hepatol. – 2020. – Vol. 72(5). – P. 990-1002. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.01.019>
33. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. // J. Hepatol. – 2018. – Vol. 68 (2). – P. 268-279. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.003>
34. Yip T.C., Lee H.W., Chan W.K., Wong G.L., Wong V.W. Asian perspective on NAFLD-associated HCC // J. Hepatol. – 2022. – Vol. 76 (3). – P. 726-734. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.024>
35. Shen J., Wong G.L., Chan H.L., Chan H.Y., Yeung D.K., Chan R.S., Chim A.M., Chan A.W., Choi P.C., Woo J., Chu W.C., Wong V.W. PNPLA3 gene polymorphism accounts for fatty liver in community subjects without metabolic syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2014. – Vol. 39(5). – P. 532-539. <https://doi.org/10.1111/apt.12609>
36. Chan A.W., Wong G.L., Chan H.Y., Tong J.H., Yu Y.H., Choi P.C., Chan H.L., To K.F., Wong V.W. Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2017. – Vol. 32(3). – P. 667-676. <https://doi.org/10.1111/jgh.13536>
37. Bianco C., Jamialahmadi O., Pelusi S., Baselli G., Dongiovanni P., Zanoni I., Santoro L., Maier S., Liguori A., Meroni M., Borroni V., D'Ambrosio R., Spagnuolo R., Alisi A., Federico A., Bugianesi E., Petta S., Miele L., Vespasiani-Gentilucci U., Anstee Q.M., Stickel F., Hampe J., Fischer J., Berg T., Fracanzani A.L., Soardo G., Reeves H., Prati D., Romeo S., Valenti L. Non-invasive stratification of hepatocellular carcinoma risk in non-alcoholic fatty liver using polygenic risk scores // J. Hepatol. – 2021. – Vol. 74(4). – P. 775-782. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.024>
38. Wong V.W., Wong G.L., Tse C.H., Chan H.L. Prevalence of the TM6SF2 variant and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese // J. Hepatol. – 2014. – Vol. 61(3). – P. 708-809. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.04.047>
39. Thabet K., Chan H.L.Y., Petta S., Mangia A., Berg T., Boonstra A., Brouwer W.P., Abate M.L., Wong V.W., Nazmy M., Fischer J., Little C., George J., Eslam M. The membrane-bound O-acyltransferase domain-containing 7 variant rs641738 increases inflammation and fibrosis in chronic hepatitis B // Hepatology. – 2017. – Vol. 65(6). – P. 1840-1850. <https://doi.org/10.1002/hep.29064>
40. Hiroki M., Takahiro K., Kazuki M., Shoichiro T., Daisuke M., Yutaka S., Yasuyuki Sh., Kentaro I., Yoshihiro M. Akio S., Yoshihiro O., Yu T., Yota K., Satoshi I., Shogo K., Masashi I., Takashi T., Tomomi Hashidate-Yoshida, Hideo Sh., Masanori M., Yasuharu I., Satoshi T., Eiji M., Kazuyoshi O., Hayato H., Ryotaro S., Tomohide T., Hidetoshi E., Eiichi M., Tetsuo T. Multiomics identifies the link between intratumor steatosis and the exhausted tumor immune microenvironment in hepatocellular carcinoma. // Hepatology. – 2023. – Vol. 77(1) – P. 77-91. <https://doi.org/10.1002/hep.32573>

АННОТАЦИЯ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.А. Амиркулова^{1,2}, Г.А. Дербисалина², Н.А. Шаназаров¹, Ж.Б. Бекбергенова²

¹РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», Астана, Республика Казахстан

²НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан

Актуальность: Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) представляет собой наиболее распространенную форму первичного злокачественного опухолевого процесса в печени. Эта форма рака печени характеризуется быстрым прогрессированием и плохим прогнозом выживаемости. Понимание генетических механизмов, которые лежат в основе ГЦК, имеет большое значение для разработки новых диагностических и терапевтических подходов.

Цель исследования – изучение генетических факторов развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Материалы и методы: В данном обзоре были использованы различные источники, включая научные статьи и обзоры. Был проведен обзор результатов научных и клинических исследований, опубликованных за 2018-2023 годы и индексированных в базах данных PubMed, Cochrane library, Scopus и Web of Science, использовались ключевые слова «гепатоцеллюлярная карцинома», «гены», «генетические предикторы». Включение статей в обзор происходило на основе их содержания и релевантности для темы исследования.

Результаты: В ходе исследования был проведен анализ различных генов, связанных с ГЦК, включая гены, часто мутированные при ГЦК, а также гены, играющие роль в регуляции клеточного роста, апоптозе, метастазировании и инвазии. Несмотря на более раннее выявление влияния генов, основные исследования были проведены в последние годы. Были исследованы эпигенетические изменения, такие как метилирование ДНК и модификации хроматина. Также были рассмотрены роли микроРНК, длинных некодирующих РНК, циркулирующих микрочастиц и других биомаркеров в диагностике и прогнозировании ГЦК.

Заключение: Материалы и методы, использованные в данном обзоре, позволили охватить широкий спектр генов и молекулярных механизмов, связанных с ГЦК. Понимание этих механизмов играет важную роль в разработке новых диагностических и терапевтических подходов для борьбы с этой опасной формой рака печени. Дальнейшие исследования в этой области помогут расширить нашу базу знаний и привести к улучшению лечения ГЦК.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), рак печени, ген, факторы риска.

ABSTRACT

GENETIC MECHANISMS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA: LITERATURE REVIEW

A. Amirkulova^{1,2}, G. Derbissalina², N. Shanazarov¹, Zh. Bekbergenova²

¹«Astana Medical University» NJSC, Astana, the Republic of Kazakhstan;

²Science and education Medical Centre Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan Republic

Relevance: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common form of primary liver malignancy. This form of liver cancer is characterized by rapid progression and poor survival prognosis. Understanding the genetic mechanisms that underlie HCC is of great importance for developing new diagnostic and therapeutic approaches.

The purpose is to study the genetic factors in the development of hepatocellular carcinoma.

Materials and methods: This review used various sources of literature, including scientific articles and reviews. We reviewed the results of scientific and clinical studies published in 2018-2023 and indexed in the PubMed, Cochrane library, Scopus and Web of Science databases, using the keywords "hepatocellular carcinoma," "genes," and "genetic predictors." Inclusion of articles in the review was based on their content and relevance to the research topic.

Results: Various genes associated with hepatocellular carcinoma were analyzed, including genes frequently mutated in HCC, as well as genes that play a role in the regulation of cell growth, apoptosis, metastasis, and invasion. Epigenetic changes such as DNA methylation and chromatin modifications have been investigated. The roles of microRNAs, long non-coding RNAs, circulating microparticles and other biomarkers in the diagnosis and prognosis of HCC were also reviewed.

Conclusion: The materials and methods used in this review allowed us to cover a wide range of genes and molecular mechanisms associated with hepatocellular carcinoma. Understanding these mechanisms plays an important role in the development of new diagnostic and therapeutic approaches to combat this dangerous form of liver cancer. Further research in this area will help expand our knowledge base and improve the HCC treatment.

Keywords: hepatocellular carcinoma, liver cancer, gene, risk factor.

Зерттеудің ашықтығы: Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді.

Қаржыландыру: Авторлар зерттеуді қаржыландырудың жоқтығын айтады.

Авторлардың үлесі: тұлжырымдамаға қосқан үлесі – Дербісалина Г.А.; ғылыми дизайн – Дербісалина Ф.А., Шаназаров Н.А.; мәлімделген ғылыми зерттеулерді орындау – Әмірқұлова А.А., Бекбергенова Ж.Б.; мәлімделген ғылыми зерттеулерді түсіндіру – Дербісалина Г.А., Әмірқұлова А.А., Бекбергенова Ж.Б.; ғылыми мақаланы құру – Дербісалина Г.А., Әмірқұлова А.А., Бекбергенова Ж.Б.

Авторлар деректері:

А.А. Әмірқұлова – MD, дәрігер гастроэнтеролог, «ҚР Президенті Іс Басқармасының Медициналық орталығының ауруханасы» РМҚ ШЖҚ, Астана, Қазақстан Республикасы, тел.: +77753025932, e-mail: amirkulova_ainura@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-7583-7540;

Г.А. Дербісалина – MD, м.ғ.к., доцент, дәлелді медицина курсы бар Жалпы дәрігерлік практика кафедрасының меңгерушісі, «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы, тел.: +77013469331, e-mail: derbissalina@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3704-5061;

Н.А. Шаназаров – MD, м.ғ.д., профессор, MBA, онколог, стратегиялық даму, ғылым және білім жөніндегі директордың орынбасары, «ҚР Президенті Іс Басқармасының Медициналық орталығының ауруханасы» ШЖҚ РМҚ, Астана, Қазақстан Республикасы, тел. +77770791307, e-mail: nasrulla@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0002-2976-259X;

Ж.Б. Бекбергенова (хат жазушы автор) – MD, медицина ғылымдарының магистрі, дәлелді медицина курсы бар жалпы дәрігерлік практика кафедрасының ассистент-зерттеушісі, «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы, тел.: +77029990556, e-mail: zhanna_bekbergen@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-6146-3784.

Хат-хабарларға арналған мекен-жай: Ж.Б. Бекбергенова, «Астана медицина университеті» КеАҚ, Абай 47-811, Астана, 010000, Қазақстан Республикасы.