

DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-4-24-40



Нарушение метилирования ДНК при злокачественных новообразованиях

В.П. Максимова¹, О.Г. Усалка^{1,2}, Ю.В. Макус^{1,3}, В.Г. Попова^{1,4}, Е.С. Трапезникова², Г.И. Хайриева², Г.Р. Сагитова², Е.М. Жидкова¹, А.Ю. Прус^{1,5}, М.Г. Якубовская¹, К.И. Кирсанов^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁴ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»; Россия, 125047 Москва, Миусская площадь, 9;

⁵ФГБУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет»; Россия, 119454 Москва, проспект Вернадского, 78

Контакты: Кирилл Игоревич Кирсанов kkirsanov85@yandex.ru

Метилирование ДНК представляет собой модификацию хроматина, которая играет важную роль в эпигенетической регуляции экспрессии генов. Изменение паттернов метилирования ДНК характерно для многих злокачественных новообразований. Метилирование ДНК осуществляется ДНК-метилтрансферазами (DNMTs), в то время как деметилирование происходит под действием метилцитозиновых диоксигеназ, или белков семейства ТЕТ. Мутации и изменение профиля экспрессии данных ферментов, приводящие к гипо- и гиперметилированию ДНК, могут оказывать сильное влияние на канцерогенез.

В обзоре рассмотрены ключевые аспекты механизмов регуляции метилирования и деметилирования ДНК, а также проведен анализ роли ДНК-метилтрансфераз и белков семейства ТЕТ в патогенезе различных злокачественных новообразований.

При подготовке обзора были использованы информационные базы биомедицинской литературы Scopus (504), PubMed (553), Web of Science (1568), eLibrary (190), для получения полнотекстовых документов – электронные ресурсы PubMed Central (PMC), Science Direct, Research Gate, КиберЛенинка, для анализа мутационного профиля эпигенетических регуляторных ферментов – портал cBioportal (<https://www.cbioportal.org/>), данные проекта The AACR Project GENIE Consortium (<https://www.mycancergenome.org/>), базы данных COSMIC, Clinvar и Атласа генома рака (The Cancer Genome Atlas, TCGA).

Ключевые слова: эпигенетическая регуляция транскрипции, онкогенез, метилирование ДНК, гидроксиметилирование ДНК, ДНК-метилтрансферазы, белки семейства ТЕТ, злокачественные новообразования

Для цитирования: Максимова В.П., Усалка О.Г., Макус Ю.В. и др. Нарушение метилирования ДНК при злокачественных новообразованиях. Успехи молекулярной онкологии 2022;9(4):24–40. DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-4-24-40

Aberrations of DNA methylation in cancer

V.P. Maksimova¹, O.G. Usalka^{1,2}, Yu.V. Makus^{1,3}, V.G. Popova^{1,4}, E.S. Trapeznikova², G.I. Khayrieva², G.R. Sagitova², E.M. Zhidkova¹, A.Yu. Prus^{1,5}, M.G. Yakubovskaya¹, K.I. Kirsanov^{1,3}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

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

³Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁴Mendeleev University of Chemical Technology of Russia; 9 Miusskaya ploshchad', Moscow 125047, Russia;

⁵MIREA – Russian Technological University; 78 Vernadsky Prospekt, Moscow 119454, Russia

Contacts: Kirill Igorevich Kirsanov kkirsanov85@yandex.ru

DNA methylation is a chromatin modification that plays an important role in the epigenetic regulation of gene expression. Changes in DNA methylation patterns are characteristic of many malignant neoplasms. DNA methylation is occurred by DNA methyltransferases (DNMTs), while demethylation is mediated by TET family proteins. Mutations and changes

in the expression profile of these enzymes lead to DNA hypo- and hypermethylation and have a strong impact on carcinogenesis. In this review, we considered the key aspects of the mechanisms of regulation of DNA methylation and demethylation, and also analyzed the role of DNA methyltransferases and TET family proteins in the pathogenesis of various malignant neoplasms.

During the preparation of the review, we used the following biomedical literature information bases: Scopus (504), PubMed (553), Web of Science (1568), eLibrary (190). To obtain full-text documents, the electronic resources of PubMed Central (PMC), Science Direct, Research Gate, CyberLeninka were used. To analyze the mutational profile of epigenetic regulatory enzymes, we used the cBioportal portal (<https://www.cbioportal.org/>), data from The AACR Project GENIE Consortium (<https://www.mycancergenome.org/>), COSMIC, Clinvar, and The Cancer Genome Atlas (TCGA).

Key words: epigenetic regulation of transcription, oncogenesis, DNA methylation, DNA hydroxymethylation, DNA methyltransferases, TET family proteins, malignant tumors

For citation: Maksimova V.P., Usalka O.G., Makus J.V. et al. Aberrations of DNA methylation in cancer. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2022;9(4):24–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-4-24-40

ВВЕДЕНИЕ

Ключевыми молекулярными событиями в патогенезе злокачественных новообразований (ЗНО) являются изменения как в структуре генома, так и в системе эпигенетической регуляции транскрипции [1]. Изменения паттернов мутаций, экспрессии или ферментативной активности компонентов названной системы могут приводить к нарушению профиля экспрессии генов, обуславливающему проявление биологических характеристик опухолевой клетки [2].

Метилирование ДНК — наследуемая эпигенетическая модификация, играющая важную роль в инактивации X-хромосомы, геномном импринтинге, репрессии транскрипции повторяющихся элементов генома, а также регуляции экспрессии генов [3, 4]. Интегральное изменение паттерна метилирования генома опухолевой клетки, так называемое aberrantное метилирование ДНК, приводит к инактивации генов супрессоров опухолевого роста и последующей активации онкогенов, а также к активации ретротранспозонов, дестабилизирующих геном, и транскрипции некодирующих последовательностей, влияющих на процессинг РНК [5]. В результате происходит нарушение процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза, что способствует формированию клона опухолевых клеток с более агрессивным фенотипом и, в частности, развитию множественной лекарственной устойчивости [6, 7].

Метилирование ДНК осуществляется ДНК-метилтрансферазами (DNMTs), в то время как деметилирование происходит под действием метилцитозиновых диоксигеназ, или белков семейства TET [8]. Aberrantное метилирование ДНК является следствием как структурных нарушений этих ферментов, определяющих изменение их функциональной активности, так и изменения уровня их экспрессии [5]. При некоторых ЗНО наличие определенной мутации и изменение уровней экспрессии ферментов метилирования/деметилирования ДНК может быть использовано для дифференциальной диагностики заболевания, а также в качестве прогностических и предикторных факторов.

В предлагаемом обзоре рассмотрены наиболее актуальные данные о метилировании и деметилировании ДНК, а также роль белков ДНК-метилтрансфераз (DNMTs) и белков семейства TET (TETs) в генезе различных ЗНО.

МЕХАНИЗМ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК

Метилирование ДНК у эукариот представляет собой модификацию цитозина в 5-м положении путем замещения атома водорода (H) на метильную группу (CH₃) под действием S-аденозилметионина (SAM) [9]. Процесс метилирования ДНК осуществляется семейством ДНК-метилтрансфераз (DNMTs), которые катализируют перенос метильной группы с SAM на цитозин [10]. DNMT1, являющаяся наиболее распространенной ДНК-метилтрансферазой в дифференцированных клетках, отвечает за поддержание метилирования ДНК [11]. DNMT2 представляет собой фермент, который метилирует множественные транспортные РНК (тРНК), защищая их от деградации [12]. Метилтрансферазы *de novo* DNMT3a и DNMT3b ответственны за установление профиля метилирования во время развития, в связи с чем экспрессируются на высоком уровне в эмбриональных стволовых клетках и на более низком уровне в дифференцированных клетках [13]. При этом DNMT3a предпочтительно вносит модификацию в линкерную ДНК, а активность DNMT3b направлена на нуклеосомную ДНК [14]. DNMT3L является вспомогательным ферментом, который повышает каталитическую активность метилтрансфераз DNMT3a и DNMT3b, не взаимодействуя при этом с ДНК [13, 15].

Поддерживающее метилирование осуществляется в S-фазе клеточного цикла полуконсервативным образом. Ключевую роль в поддерживающем метилировании играет взаимодействие фермента DNMT1 с убиквитин-подобным белком UHRF1. Он состоит из нескольких доменов, каждый из которых выполняет определенную функцию. Взаимодействие UHRF1 с малой и большой бороздками ДНК, содержащей вновь синтезированный фрагмент, реализуется с помощью домена SRA, включающего поддоменные области SRA

и NKR. Домены PHD и TTD, в свою очередь, ответственны за распознавание гистоновой модификации H3K9me2/3. Кроме того, в структуре UHRF1 выделяют домен RING, выполняющий функцию E3 убиквитин-лигазы, и домен UBL, который связывается с E2 убиквитин-конъюгирующим ферментом Ube2D. В результате связывания UHRF1 с гемиметилированной ДНК и гистоновой модификацией H3K9me2/3, а также моноубиквитинирования гистона H3 по остаткам лизина K18 и K23 ферментом E2 происходит направленное взаимодействие DNMT1 с неметилированными цитозинами в растущей дочерней цепи ДНК (см. рисунок) [16, 17].

Для метилирования *de novo* предполагается несколько механизмов направленного взаимодействия метилтрансфераз DNMT3a и DNMT3b с цитозинами конкретных генетических областей. Основным механизмом заключается во взаимодействии DNMT3a/b с ДНК через консервативный домен PWWP [18]. У млекопитающих метилирование ДНК происходит преимущественно в динуклеотидах CpG. Некоторые динуклеотиды CpG рассредоточены по геному, тогда как другие встречаются в виде плотных кластеров, называемых CpG-островками. В нормальных клетках дисперсно распространенные динуклеотиды CpG гиперметилированы, в то время как CpG-островки обычно не метилированы и часто располагаются в областях промоторов генов, которые регулируют активацию и репрессию транскрипции [14]. Наряду с метилированием CpG встречается метилирование цитозинов с последующим основанием, отличным от гуанина, которое называется non-CpG метилированием, а метки обозначаются как mCpH, где H – A, C или T [19]. Non-CpG метилирование более выражено в эмбриональных стволовых клетках (ESCs) по сравнению с дифференцированными клетками и играет ключевую роль в возникновении и поддержании плюрипотентного состояния [20–22]. Non-CpG метилирование поддерживается постоянной активностью метилтрансфераз *de novo* в основном ферментом DNMT3b [23].

Деметилирование ДНК подразумевает ряд процессов, в ходе которых цитозин не подвергается метилированию (пассивное деметилирование) или происходит модификация метильной метки, приводящая к замене нуклеотида на неметилированный цитозин (активное деметилирование). Пассивное деметилирование может осуществляться вследствие дисфункции фермента DNMT1 или при нарушении паттерна метилирования материнской цепи. Одним из факторов, препятствующих действию комплекса UHRF1-DNMT1, является окисление 5-метилцитозина (5-mC) до 5-гидроксиметилцитозина (5-hmC) белками семейства TET. Дело в том, что ферментативная активность DNMT1 в отношении гемиметилированного субстрата более чем в 60 раз превышает его активность в отношении гемигидроксиметилированных и немодифицированных сайтов [24]. Активное деметилирование ДНК про-

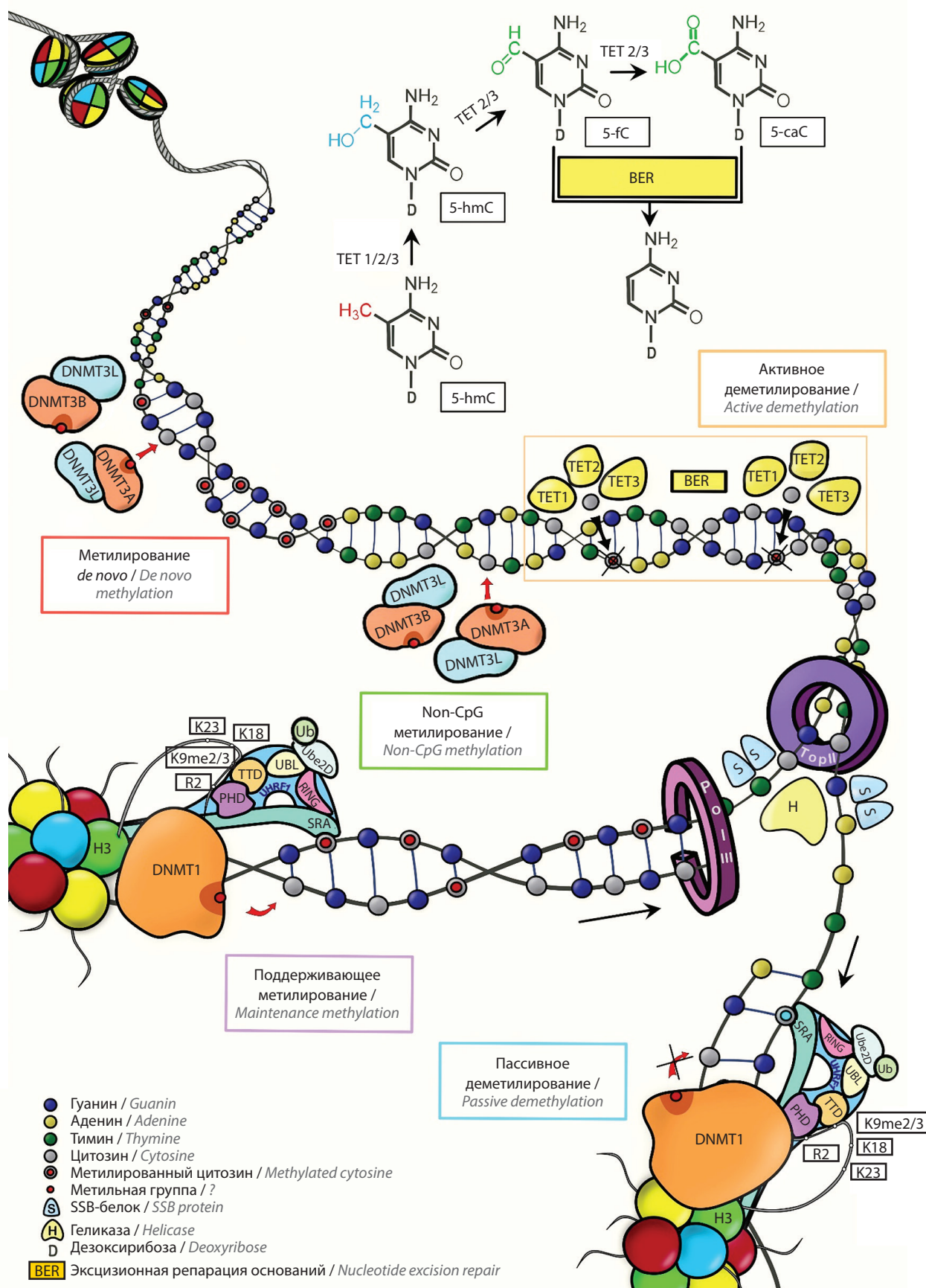
исходит при участии ферментов метилцитозиновых диоксигеназ (TETs), которые окисляют метильную группу цитозина до гидроксиметильной группы, вызывая превращение в 5-mC в 5-hmC. Впоследствии белки TETs окисляют 5-гидроксиметилцитозин до 5-формилцитозина (5-fC) и 5-карбоксицитозина (5-caC) [25]. Образование 5-fC и 5-caC приводит к запуску механизма эксцизионной репарации оснований (base excision repair, BER), что вызывает замену цитозина на неметилированный (см. рисунок) [26].

Гидроксиметилирование цитозина является стабильной меткой, которая располагается в промоторах, энхансерах и экзонах генов и участвует в формировании структуры хроматина и регуляции экспрессии генов [27]. В геноме человека метилировано почти 4 % цитозинов, в то время как доля 5-hmC составляет 0,5–0,005 % от общего количества нуклеотидов [28, 29]. Профилирование 5hmC в эмбриональных стволовых клетках мыши показало, что только 4 % 5hmC находится в промоторах генов, тогда как 48 % располагается в межгенных областях, а 48 % – в теле гена [30]. Относительное содержание 5-hmC тканеспецифично и составляет в головном мозге – 0,67 %, сердце – 0,05 %, почках – 0,38 %, толстой кишке – 0,45 %, прямой кишке – 0,57 %, печени – 0,46 %, легких – 0,14 %, молочной железе – 0,05 %, плаценте – 0,06 % [31].

МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Онкологические заболевания характеризуются нарушением паттерна метилирования ДНК, включающим общее снижение уровня метилированных цитозинов одновременно с гиперметилированием определенных CpG-островков. Аберрантное гиперметилирование ДНК приводит к транскрипционному молчанию и инактивации генов супрессоров опухолей, тогда как гипометилирование связано с хромосомной нестабильностью и потерей импринтинга [32]. Гиперметилирование генов супрессоров опухолевого роста характерно для таких заболеваний, как лейкозы различного генеза, немелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, рак молочной железы, предстательной железы и мочевого пузыря [33–43].

Паттерны гидроксиметилирования в опухолевых клетках также подвергаются изменению. При раке толстой кишки и прямой кишки количество гидроксиметилированной ДНК снижается более чем в 10 раз [31]. Кроме того, у пациентов с метастатическим раком легкого наблюдается уменьшение содержания 5-hmC в клетках крови [28]. Снижение уровня 5-hmC по сравнению с нормальными тканями также характерно при раке предстательной железы, молочной железы, а также раке печени и легкого [40]. Кроме того, низкие уровни 5-hmC коррелируют с низкими показателями выживаемости при глиоме, меланоме, раке молочной железы и печени [41].



Механизм метилирования и деметилирования ДНК
DNA methylation and demethylation mechanisms

Нарушение профиля метилирования ДНК в опухолях может быть обусловлено мутацией, эпигенетической репрессией или гиперэкспрессией генов ферментов — ДНК-метилтрансфераз (DNMTs) и белков семейства ТЕТ.

НАРУШЕНИЯ СТРУКТУРЫ ГЕНОВ ДНК-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Мутации DNMT3a являются одним из ключевых событий, происходящих на ранних стадиях ряда заболеваний системы крови, таких как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и миелодиспластический синдром (МДС) [44–47]. Наиболее распространенными патогенетически значимыми мутациями DNMT3a при МДС и ОМЛ являются миссенс-мутации аргинина в кодоне 882 (R882) — rs147001633 (G>T, G>C, G>A) и rs377577594 (C>T, C>G, C>A) [45, 48]. Мутации R882 обнаруживаются в 53 % случаев мутаций DNMT3a у пациентов с ОМЛ и коррелируют с ухудшением показателей общей выживаемости и ускоренным прогрессированием заболевания [46, 47, 49]. У больных МДС наличие мутаций R882 в ферменте DNMT3a ассоциировано с повышением вероятности возникновения ОМЛ в 15 раз [46]. Также мутации DNMT3a R882 коррелируют с развитием резистентности к препаратам антрациклинового ряда, в том числе доксорубину [50]. Мутация rs147001633 может возникать в гемопоэтических стволовых клетках и приводить к клональной экспансии клеток, несущих мутантный аллель, за месяцы и годы до постановки диагноза [51]. Например, в ходе исследования D. Midic и соавт. при генотипировании здоровых добровольцев до 80 лет были обнаружены патогенетические варианты rs147001633 и rs377577594 [52]. Исследование N.M. Varela и соавт. продемонстрировало, что мутация rs147001633 наиболее часто встречается в популяциях африканцев и выходцев из Южной Азии [53]. При этом было показано, что у корейских пациентов с ОМЛ мутации rs147001633 и rs139293773 не влияют на клинические проявления и прогноз заболевания.

Полиморфизмы генов DNMT1, DNMT3a и DNMT3b весьма разнообразны, их ассоциация с повышением или понижением риска развития ЗНО может зависеть от этнической группы, популяции внутри нее или даже зоны проживания. Согласно G. Xiang и соавт., у представительниц популяции Хань, проживающих в провинции Хэйлунцзян (северо-восток Китая), при однонуклеотидном полиморфизме rs16999593 DNMT1 частота генотипа DNMT1–290 СТ отрицательно коррелирует с возникновением инфильтрирующей карциномы молочной железы [54]. Однако в другом исследовании было показано, что у женщин из популяции Хань, проживающих на юге Китая, генотип DNMT1–290 СТ (rs16999593) ассоциирован с повышенным риском развития рака молочной железы [55]. Также для китайской популяции Хань было

выявлено, что генотип DNMT3a–786 GG (rs1550117) ассоциирован с предрасположенностью к немелкоклеточному раку легкого [56].

Полиморфизм rs16999593 гена DNMT1, наряду с полиморфизмами rs11254413 гена DNMT2 и rs13420827 гена DNMT3a, ассоциирован с риском развития рака желудка у южно-китайской популяции [57]. В другом исследовании выявлена ассоциация гомозиготного варианта DNMT1 GG (rs2228612) с более низким риском развития рака молочной железы у женщин из центрально-европейской популяции [58]. Было показано, что однонуклеотидные полиморфизмы rs2424913 и rs1569686, приводящие к гомозиготным генотипам DNMT3b–149 TT и DNMT3b–579 TT соответственно, в популяции нелатиноамериканских мужчин, курящих и употребляющих алкоголь, ассоциированы с риском возникновения плоскоклеточного рака головы и шеи [59]. Также полиморфизм DNMT3b–579 G>T (rs1569686) ассоциирован с повышенным риском возникновения колоректального рака в азиатской популяции [60]. В свою очередь, результаты метаанализа S. Zhu и соавт. подтверждают положительную корреляцию между генотипом DNMT3b–579 TT и повышенным риском возникновения колоректального рака в азиатской популяции, а для генотипов DNMT3b–579 GG+GT (rs1569686) — отрицательную корреляцию [61]. Также было показано, что однонуклеотидный полиморфизм DNMT3b C>T (rs2424913) связан со значительным снижением риска развития рака у африканского населения [62]. Согласно метаанализу 2016 г., риск возникновения рака желудка увеличивается при однонуклеотидном полиморфизме rs16999593 в DNMT1 и rs1550117 в DNMT3a, но уменьшается при заменах rs1569686 в DNMT3b [63]. Такие разнонаправленные эффекты полиморфизмов предположительно объясняются тем, что определенные генотипы могут обуславливать большую или меньшую восприимчивость к определенному гистологическому типу рака.

Изменения в генах ДНК-метилтрансфераз, ассоциированные со злокачественными новообразованиями, представлены в табл. 1.

НАРУШЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ДНК- МЕТИЛТРАНСФЕРАЗ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Гиперэкспрессия ферментов ДНК-метилтрансфераз DNMT1, DNMT3a, DNMT3b как на транскрипционном, так и на трансляционном уровнях является характерным признаком для многих типов ЗНО. Наиболее важную роль сверхэкспрессия DNMTs играет в развитии опухолей кроветворной системы — лимфом и лейкозов. Исследования показывают, что все DNMTs значительно гиперэкспрессированы в большинстве случаев ОМЛ и в острой фазе хронического миелоидного лейкоза по сравнению с гемопоэтическими стволовыми клетками костного мозга у здоровых людей [65, 66]. Ключевым патогенетическим

Таблица 1. Изменения в генах ДНК-метилтрансфераз, ассоциированные со злокачественными новообразованиями

Table 1. The most common mutations in DNMT genes, that are associated with malignant neoplasms

Фермент Enzyme	Идентификатор мутации Mutation ID	Злокачественное новообразование Malignant tumor	Тип данных Data type	Источник Source
DNMT1	rs16999593 (T>C) rs2228611 (T>A/T>C)	Рак желудка Gastric cancer	Ex vivo (n = 3959)	[63]
	rs16999593 (T>C)		Ex vivo (n = 242)	[57]
	rs16999593 (T>C) rs2228611 (T>A/T>G)	Рак молочной железы Breast cancer	Ex vivo (n = 305)	[54]
	rs16999593 (T>C)		Ex vivo (n = 408)	[55]
	rs2228612 (T>G)		Ex vivo (n = 221)	[58]
DNMT3a	rs147001633 (C>T) rs147828672 (T>C) rs377577594 (G>A)	Миелодиспластический синдром Myelodysplastic syndrome	Ex vivo (n = 469)	[44]
	rs147001633 (C>A/C>G/C>T) rs377577594 (G>A/G>C/G>T)		Ex vivo (n = 14173)	[46]
	rs147001633 (C>T) rs149095705 (G>A) rs757823678 (C>A) rs367909007 (G>C)		Ex vivo (n = 150)	[48]
	rs147001633 (C>T) rs144689354 (G>A) rs377577594 (G>A) rs147828672 (T>C) rs771174392 (T>C) rs758845779 (G>A)	Острый миелоидный лейкоз Acute myeloid leukemia	Ex vivo (n = 142)	[45]
	rs147001633 (C>A/C>G/C>T) rs377577594 (G>A/G>C/G>T)		Ex vivo (n = 281)	[49]
	rs147001633 (C>T) rs139293773 (C>A)		Ex vivo (n = 67)	[64]
	rs147001633 (C>A/C>G/C>T)	Рак предстательной железы Prostate cancer	Ex vivo (n = 167)	[53]
	rs1550117 (A>G)	Рак желудка Gastric cancer	Ex vivo (n = 3959)	[63]
	rs13420827 (C>G)		Ex vivo (n = 242)	[57]
	rs1550117 (A>G)	Немелкоклеточный рак легкого Non-small cell lung cancer	Ex vivo (n = 600)	[56]
DNMT3b	rs2424913 (C>T) rs1569686 (G>T)	Плоскоклеточный рак головы и шеи Head and neck squamous cell carcinoma	Ex vivo (n = 832)	[59]
	rs1569686 (G>T) rs2424913 (C>T)	Рак желудка Gastric cancer	Ex vivo (n = 3959)	[63]
	rs1569686 (G>T)	Колоректальный рак Colorectal cancer	Ex vivo (n = 4620)	[60]
	rs1569686 (G>T)		Ex vivo (n = 15647)	[61]

Примечание. Жирным шрифтом выделены патогенетически значимые соматические мутации.

Note. Pathogenetically significant somatic mutations are shown in bold.

механизмом с участием DNMT1 при лейкозах является опосредованное DNMT1 подавление экспрессии ингибитора циклинзависимой киназы – белка p15. Потеря экспрессии p15 наблюдается в 80 % случаев ОМЛ, а гиперметилование его промотора часто ас-

социировано с более высокой степенью злокачественности. Было обнаружено, что 34 транскрипта DNMT1 активируются более чем в 5 раз в клетках костного мозга пациентов с ОМЛ, при этом у 72 % больных детектировано гиперметилование промотора гена *p15* [43].

Также отмечается ассоциация между высоким уровнем экспрессии DNMT3b и неблагоприятным исходом у пожилых пациентов (старше 60 лет) с ОМЛ [67]. В исследовании T.J. Zhang и соавт. было показано, что мутации и потеря экспрессии DNMT3a у больных с ОМЛ не являются независимыми событиями и ассоциированы с другими молекулярными патологическими изменениями (например, мутацией *NPM1*). В то же время низкая экспрессия DNMT3a служит независимым прогностическим маркером при ОМЛ и помогает в выборе лечения (применение химиотерапии или трансплатации гематopoэтических стволовых клеток) [66]. Показано, что повышенная экспрессия фермента DNMT1 у пациентов с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой ассоциирована с гиперэкспрессией генов, продукты которых играют ключевую роль в регуляции клеточного цикла и репликации ДНК (*CDK1*, *CCNA2*, *E2F2*, *PCNA*, *RFC5*, *POLD3* и др.) [68]. Также DNMT1 гиперэкспрессируется в опухолях немелкоклеточного рака легких, что, в свою очередь, приводит к гиперметилированию генов супрессоров опухолей *FHIT*, *p16INK4a* и *RARβ* [69].

По данным X. Chen и соавт., статус метилирования ДНК в различных подтипах рака молочной железы снижается в следующем порядке: HER2-положительный (HER2 — рецептор эпидермального фактора роста типа 2), трижды негативный и люминальный. При этом авторы заявляют об отсутствии статистически значимых различий между глобальным уровнем метилирования в опухолевых и нормальных клетках молочной железы из-за стохастического увеличения степени нарушений клеточных процессов, таких как старение на уровне популяции [70]. Полученные данные согласуются с результатами исследования K. Ennour-Idrissi и соавт., которые также не выявили корреляции между уровнем метилирования ДНК и раком молочной железы [71]. При этом биоинформатический анализ экспрессии ДНК-метилтрансфераз в опухолевой и нормальной тканях молочной железы показал ассоциацию уровня экспрессии DNMTs с развитием рака молочной железы. Транскрипты DNMT3b обнаружены в меньшем количестве, чем DNMT1 и DNMT3A, при различных типах и стадиях рака молочной железы. Однако именно гиперэкспрессия DNMT3b была ассоциирована с худшими показателями общей выживаемости. Самый высокий уровень экспрессии DNMT1 и DNMT3a наблюдался у пациентов с трижды негативным подтипом рака молочной железы. При этом уровни DNMT1 и DNMT3a были снижены у больных с раком молочной железы IV стадии, что может быть обусловлено глобальным гипометилированием, сопутствующим метастазированию [72].

В исследовании 2016 г. было показано, что экспрессия DNMT3a при аденокарциноме легкого характерна для опухолей с неинвазивным ростом и коррелирует с благоприятным прогнозом [73]. В то же время выявлена способность фермента DNMT3b усиливать

эффективность химически индуцированной трансформации иммортализованных hTERT и CDK4 клеток бронхоальвеолярного эпителия HBE2 [74]. Была установлена корреляция между гиперэкспрессией генов *DNMT3a* и *DNMT3b* и худшими показателями выживаемости пациентов с раком эндометрия. При этом наблюдалось снижение экспрессии генов рецепторов эстрогена (*ESR1*) и прогестерона (*PGR*) [75]. Было показано, что повышенный уровень экспрессии DNMT1 в тканях карциномы шейки матки статистически значимо коррелирует с худшим прогнозом течения заболевания [76]. Нарушение регуляции DNMT1, а также повышенная экспрессия генов *DNMT3a* и *DNMT3b* связаны с прогрессированием плоскоклеточного рака головы и шеи у пожилых пациентов [77, 78]. Согласно данным S.L. Zhao и соавт., при раке пищевода гиперэкспрессия DNMT1 обуславливает подавление активности генов супрессоров опухолей, а также коррелирует с метастазированием в лимфатические узлы [79]. Перстневидноклеточный рак желудка характеризуется гиперэкспрессией DNMT1 и снижением экспрессии DNMT3a при отсутствии изменений уровня ферментов DNMT2, DNMT3b и DNMT3L по сравнению со здоровой тканью [80]. D.-F. Peng и соавт. связывают aberrантные паттерны метилирования различных генов при раке поджелудочной железы с гиперэкспрессией DNMT1, при этом количество метилированных генов значительно коррелирует с более низкой дифференцировкой опухоли [81]. У пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой частота повышенной экспрессии DNMT1 коррелирует с низким уровнем дифференцировки клеток опухоли и поражением воротной вены, а также ассоциирована с худшими показателями безрецидивной и общей выживаемости [82].

Изменения уровней экспрессии генов ДНК-метилтрансфераз, ассоциированных со злокачественными новообразованиями, представлены в табл. 2.

Таким образом, нарушения в работе ферментов DNMTs играют наибольшую роль при опухолях кроветворной системы, таких как МДС, ОМЛ и диффузная В-крупноклеточная лимфома. Из-за гетерогенности клеточного состава солидных опухолей выявить четкую ассоциацию между ЗНО и уровнем метилирования ДНК довольно сложно. Однако частота мутаций и гиперэкспрессии генов *DNMT1*, *DNMT3a*, *DNMT3b* демонстрирует роль этих ферментов в онкогенезе таких заболеваний, как рак молочной железы, простаты и легких.

НАРУШЕНИЯ СТРУКТУРЫ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ БЕЛКИ СЕМЕЙСТВА ТЕТ, ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Белки семейства ТЕТ, опосредующие метаболические реакции гидроксирования, формилирования и карбоксилирования цитозина, как и ДНК-метилтрансферазы, играют большую роль в формировании фенотипа опухолевых клеток. Комплексный полногеномный анализ роли TET1, TET2 и TET3 в формировании

Таблица 2. Изменения уровней экспрессии генов ДНК-метилтрансфераз, ассоциированных со злокачественными новообразованиями

Table 2. Changes in expression levels of DNA methyltransferase genes associated with malignant tumors

Фермент Enzyme	Уровень экспрес- сии фермента в опухолях (↑↓) Enzyme expression level in tumor (↑↓)	Злокачественное новообразование Malignant tumor	Тип данных Data type	Источ- ник Source
DNMT1	↑	Острый миелоидный лейкоз Acute myeloid leukemia	<i>In silico, in vitro</i> (первичные культуры) <i>In silico, in vitro</i> (primary cultures)	[65]
	↑	Хронический миелоидный лейкоз Chronic myeloid leukemia	<i>In silico, in vitro</i> (первичные культуры) <i>In silico, in vitro</i> (primary cultures)	[65]
	↑	Диффузная В-крупноклеточная лимфома Diffuse large B-cell lymphoma	<i>In vitro</i> (DLBCL)	[68]
	↑	Рак легких Lung cancer	<i>Ex vivo</i> (n = 100)	[69]
			<i>In vitro</i> (SCLC)	[83]
			<i>In vitro</i> (MCF-7)	[84]
			<i>In vitro</i> MDA-MB-231, SUM 149, MCF10A	[85]
	↑	Рак молочной железы Breast cancer	<i>In vivo</i> (мыши), <i>in vitro</i> (MCF7, T47D, ZR75.1, BT474, MDAMB361, MDA-MB-231, MDAMB453, MDAMB468, BT20) <i>In vivo</i> (mice), <i>in vitro</i> (MCF7, T47D, ZR75.1, BT474, MDAMB361, MDA-MB-231, MDAMB453, MDAMB468, BT20)	[86]
			<i>In vitro</i> (MCF-7, MDA-MB-231)	[87]
	↑	Рак шейки матки Cervical cancer	<i>Ex vivo</i> (n = 76)	[76]
	↑	Рак головы и шеи Head and neck cancer	<i>In silico</i> (n = 501)	[78]
			<i>In silico</i> (n = 520)	[77]
DNMT3a	↑	Рак пищевода Esophageal cancer	<i>Ex vivo</i> (n = 113), <i>in vitro</i> (EC109, EC9706, KYSE30, KYSE150, KYSE410, KYSE510, TE-1)	[79]
	↑	Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	<i>Ex vivo</i> (n = 220)	[81]
	↑	Гепатоцеллюлярная карцинома Hepatocellular carcinoma	<i>Ex vivo</i> (n = 53), <i>in vitro</i> (HepG2, KYN2)	[82]
	↑	Рак мочевого пузыря Bladder cancer	<i>Ex vivo</i> (n = 93)	[39]
	↑	Острый миелоидный лейкоз Lung cancer	<i>In silico</i> (n = 173)	[88]
	↓	Рак легких Lung cancer	<i>Ex vivo</i> (n = 135), <i>in vitro</i> (A549, PL16T)	[73]
	↑	Рак молочной железы Breast cancer	<i>In silico</i>	[72]
	↑	Рак эндометрия Endometrial cancer	<i>In silico</i> (n = 544)	[75]
	↑	Меланома Melanoma	<i>In vitro</i> (B16), <i>in vivo</i> (мыши) <i>In vitro</i> (B16), <i>in vivo</i> (mice)	[89]
	↑	Рак головы и шеи Head and neck cancer	<i>In silico</i> (n = 501)	[78]

Окончание табл. 2

The end of table 2

Фермент Enzyme	Уровень экспрес- сии фермента в опухолях (↑↓) Enzyme expression level in tumor (↑↓)	Злокачественное новообразование Malignant tumor	Тип данных Data type	Источ- ник Source
DNMT3a	↓	Перстневидно-клеточный рак желудка Signet ring cell gastric cancer	<i>Ex vivo</i> (n = 28)	[80]
	↑	Гепатоцеллюлярная карцинома Hepatocellular carcinoma	<i>In vitro</i> (QGY-7701, Bel-7402, Bel-7404, Bel-7405, SMMC-7721)	[90]
DNMT3b	↑	Острый миелоидный лейкоз Acute myeloid leukemia	<i>In silico</i> (n = 173)	[88]
			<i>Ex vivo</i> (n = 210)	[67]
	↑	Рак легких Lung cancer	<i>In vitro</i> (HBEC2, A549, Calu3, H2085, PC9, Calu6, SW900, H1975, H2023, H2228, H358, H1435, H1229, H2170, SKLU1, H226, H1993, H23, HCC827, SKMES, H125, H1568, H2009)	[74]
	↑	Рак молочной железы Breast cancer	<i>Ex vivo</i> (n = 54)	[91]
			<i>In silico</i>	[72]
	↑	Рак эндометрия Endometrial cancer	<i>In silico</i> (n = 544)	[75]
	↑	Меланома Melanoma	<i>In vivo</i> (мыши) <i>In vivo</i> (mice)	[92]
	↑	Рак головы и шеи Head and neck cancer	<i>In silico</i> (n = 501)	[78]
	↑	Колоректальный рак Colorectal cancer	<i>Ex vivo</i> (n = 765)	[93]
	↑	Рак предстательной железы Prostate cancer	<i>In vitro</i> (первичная культура E-PZ-231) <i>In vitro</i> (primary E-PZ-231 culture)	[38]

паттерна распределения 5mC и 5hmC в опухолевых клетках человека показал, что за появление модификации 5-hmC отвечает белок TET1, в меньшей степени — белки TET2, TET3, в то время как последующее удаление 5-hmC в каскаде деметилирования цитозина регулируется ферментами TET2 и TET3 [27]. Кроме того, была выявлена неожиданная ассоциация между гиперметилированием ДНК и высокой концентрацией меток 5-hmC. E.L. Putiri и соавт. показали, что обогащение 5-hmC в промоторах и/или телах генов способно создавать метастабильное транскрипционно перmissive состояние, в результате нарушения которого могут произойти гиперметилирование ДНК и репрессия транскрипции [94].

Мутации в генах *TET* являются распространенными событиями при ЗНО. По данным базы TCGA, наиболее часто (более чем в 15 % случаев) мутации в генах *TET1* и *TET3* встречаются у пациентов с меланомой и раком эндометрия [95–104]. Мутации в гене *TET2* в основном выявляются при раке эндометрия, ОМЛ и меланоме. При этом наблюдается статисти-

ческая значимая корреляция между наличием мутаций и худшим прогнозом выживаемости для всех 3 генов у пациентов с меланомой и раком эндометрия. По данным проекта Американской ассоциации исследований рака (American Association for Cancer Research, AACR) Project GENIE Consortium, мутация гена *TET2* встречается в 37,9 % случаев хронического миелоидного лейкоза, в 14,29 % — всех острых лимфобластных лейкозов, в 12,48 % — МДС, в 10 % — ОМЛ и меланомы [105]. Кроме того, мутации с участием *TET2* были описаны в исследованиях по возрастному клональному кроветворению [106].

Изменения в генах, кодирующих цитозиндиокси-геназы, ассоциированные со злокачественными новообразованиями, представлены в табл. 3.

НАРУШЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА ТЕТ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Белки ТЕТ являются важным звеном в регуляции экспрессии генов, а также выполняют многомерные

Таблица 3. Изменения в генах, кодирующих цитозиндиоксигеназы, ассоциированные со злокачественными новообразованиями

Table 3. Changes in genes coding methylcytosine dioxygenases associated with malignant tumors

Фермент Enzyme	Идентификатор мутации Mutation ID			Злокачественное новообразование Malignant tumor	Тип данных Data type	Источник Source
TET1	rs139785845 (C>G)			Миелодиспластический синдром Myelodysplastic syndrome	Ex vivo (n = 83)	[106]
TET2	c.434G>A c.935A>G c.1379C>T c.1997A>G c.2821C>T c.3403G>A c.3575T>G c.3609A>T c.3639C>T c.3724A>T c.3733A>C c.3780C>T c.3781G>A	c.3862G>T c.4074C>T c.4080G>C c.4248G>T c.5151G>T c.5268C>G c.5283A>T c.5430T>C c.5617T>C c.5641A>G c.5698T>C c.5754C>T	c.5776G>A c.5780G>A c.5820C>T c.5896G>A c.5920C>T c.5998G>A c.100C>T c.520C>A c.2599T>C c.3418A>T c.3451A>C c.5166C>T	Миелодиспластический синдром Myelodysplastic syndrome	Ex vivo (n = 354)	[107]
	c.1623C>T Delc. 3022_3023 (CA) Ins4636 (GCTCA) c.2820C>T c. 4559C>A c.4500C>T c. 5850C>T c.6508C>T	c.5163C>T Insc. 2617 (T) c. 3869G>A c. 5469C>T c.4998C>T Delc. 3442 (A) Delc. 5521_5524 (CAGA) c.4435G>T	Insc. 2519 (G) c.6012G>T c.4753G>A Delc. 2653 (A) c.5109G>T	Хронический миелоидный лейкоз Chronic myeloid leukemia	Ex vivo (n = 30)	[108]
TET3	rs564392898 (c.5278_5280del) rs199849765 (G>A) rs768310475 (c.3980_3981insACTGAG) rs767538752 (T>C) rs745953793 (C>G) rs190925009 (G>T)			Миелодиспластический синдром Myelodysplastic syndrome	Ex vivo (n = 83)	[106]
	c.5243dupG			Рак желудка Gastric cancer	Ex vivo (n = 79)	[109]
	c.1052dupA c.1052delA c.5243dupG			Колоректальный рак Colorectal cancer	Ex vivo (n = 124)	[109]

функции в процессе метилирования ДНК. Аберрантная экспрессия белков семейства ТЕТ является характерным признаком для многих видов ЗНО. Известно, что белок ТЕТ1 является онкогеном, обуславливающим развитие лейкоза. В исследовании J. Wang и соавт. было продемонстрировано, что когорты пациентов с ОМЛ, у которых наблюдалась высокая экспрессия ТЕТ1, имели худшие показатели общей выживаемости. Кроме того, определены гиперэкспрессия кластеров генов, регулирующих клеточный цикл, метаболизм пуринов, пиримидинов, транспорт РНК и пути биогенеза рибосом, и сниженная экспрессия генов, вовлеченных в сигнальный путь МАРК [110]. При немелкоклеточном раке легкого также была выявлена корреляция между высоким уровнем экспрессии ТЕТ1 и низким уровнем выживаемости пациентов [111].

Было выявлено, что в тканях карциномы простаты повышенная экспрессия ТЕТ1 коррелирует с деметилированием промотора и усиленной экспрессией генов, кодирующих факторы транскрипции, что опосредует активацию сигнальных путей, регулирующих противовирусный ответ и плюрипотентность стволовых клеток [112].

Тем не менее пониженный уровень экспрессии ТЕТ1 в ряде нозологий связан с опухолевым ростом, повышенной клеточной инвазией и метастазированием. Q. Ке и соавт. показали, что высокий уровень экспрессии ТЕТ1 в опухолевой ткани тесно связан с лучшими показателями общей выживаемости у пациентов азиатской популяции с опухолями органов дыхания и молочной железы [113]. Снижение экспрессии ТЕТ1 характерно для карциномы эндометрия,

но не для предраковых заболеваний, таких как гиперплазия эндометрия. Отмечается, что высокий уровень экспрессии TET1 при раке эндометрия коррелирует с хорошими показателями выживаемости, что может быть использовано в качестве прогностического маркера [114]. Опухоли желудка также характеризуются пониженным уровнем экспрессии TET1. В норме TET1 связывается с промоторной областью гена-супрессора опухолей *PTEN* и активирует его транскрипцию посредством активного деметилирования CpG-островков. Репрессия гена *TET1* активирует пути AKT и FAK, подавляемые *PTEN*, что, в свою очередь, приводит к усилению процессов пролиферации, миграции и инвазии клеток [115]. На модели гепатоцеллюлярной карциномы *in vitro* была продемонстрирована реактивация экспрессии генов супрессоров опухолей *APC*, *p16*, *RASSF1A* и *SOC31* при гиперэкспрессии гена *TET1*. При этом процессы пролиферации, миграции и инвазии были подавлены [116]. TET1 играет большую роль в подавлении пролиферации опухолевых клеток кишечника за счет нарушения активности сигнального пути β -катенина. При этом уровень экспрессии TET1 при колоректальном раке значительно снижен по сравнению с нормальной тканью кишечника [117, 118].

Низкая экспрессия TET2 является прогностическим фактором для ряда ЗНО у взрослых пациентов и детей. Показано, что уровень экспрессии TET2 значительно снижен у пациентов с ОМЛ. При этом частота уменьшения уровня экспрессии TET2 была обратно пропорциональна степени дифференцировки клеток [119]. Низкий уровень экспрессии TET2 отмечается также у детей с острым лимфобластным лейкозом, причем наблюдается корреляция уровня экспрессии гена с более низкой 5-летней общей выживаемостью [120]. Исследование W. Zhang и соавт. показало, что экспрессия TET2 снижена у пациентов с МДС и коррелирует со стадией заболевания по шкале International Prostate Symptom Score (IPSS) [121]. Авторы продемонстрировали, что низкий уровень TET2 при эпителиальном раке яичников коррелирует с патологической стадией, классификацией опухоли, степенью метастазирования, сосудистым тромбозом и общей выживаемостью [122]. Согласно данным M.L. Nickerson и соавт., уменьшение экспрессии TET2 в опухолях предстательной железы также может быть информативным биомаркером для выявления пациентов с вероятностью прогрессирования метастатического заболевания и ухудшением показателей общей выживаемости [123].

Белок TET3 регулирует пролиферацию, метастазирование и инвазию опухолевых клеток [124–126]. Уровень экспрессии TET3 различается в зависимости от нозологии онкологического заболевания, в связи с чем нельзя дать однозначную оценку его роли в канцерогенезе. В исследовании H.Y. Mo и соавт. было показано, что экспрессия TET3 снижена в 30 % случаев рака желудка и колоректального рака по сравне-

нию с нормальными тканями [109]. При раке головы и шеи также наблюдалось уменьшение экспрессии TET3, при этом гиперметилирование островков CpG в промоторе TET3 было связано с агрессивным поведением опухоли при раке ротоглотки и полости рта [127]. Также продемонстрирована роль экспрессии TET3 в регуляции роста и самообновления стволовых клеток глиобластомы [128, 129]. Повышенная экспрессия TET3 отмечается при плоскоклеточном раке пищевода. При этом данный белок задействован в процессах пролиферации, миграции и химиорезистентности клеток, а также опосредует индуцирование стволовости клеток, в том числе через сигнальный путь LPS-TET3-HOXB2 [125]. Похожая картина наблюдается в клетках рака поджелудочной железы [130]. Также было показано, что повышенная экспрессия TET3 в клетках рака яичников и щитовидной железы коррелирует с неблагоприятными для этих заболеваний клинико-патологическими особенностями [126, 131]. Кроме того, сверхэкспрессия TET3 при ОМЛ расценивается как прогностический биомаркер данного заболевания и определяет стратегию его лечения [132].

Изменения уровней экспрессии генов белков семейства TET, ассоциированных со злокачественными новообразованиями, представлены в табл. 4.

Исследования мутационного профиля и паттернов экспрессии генов TET1, TET2, TET3 показали важность этих ферментов для прогрессии ЗНО. Повышенные уровни TET1 и TET3 при таких заболеваниях, как ОМЛ, немелкоклеточный рак легких и рак предстательной железы, позволяют рассматривать данные ферменты в качестве мишеней для эпигенетической противоопухолевой терапии. В свою очередь, белок TET2, экспрессия которого снижена во многих ЗНО, может выступать в роли прогностического маркера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механизмы эпигенетической регуляции транскрипции играют большую роль в регуляции экспрессии генов и стабильности генома. Большинство ЗНО характеризуются изменением паттерна метилирования ДНК, которое сопровождается гиперметилированием промоторных областей и некодирующих последовательностей. Аберрантная активность или потеря функции ферментов, участвующих в метилировании и деметилировании ДНК (DNMTs и TETs), была обнаружена при таких заболеваниях, как ОМЛ, МДС, колоректальный рак, рак головы и шеи, желудка, немелкоклеточный рак легких, гепатоцеллюлярная карцинома и др. Анализ опубликованных данных продемонстрировал клиническую значимость некоторых мутаций, а также гипо- и гиперэкспрессии ферментов DNMT1, DNMT3a, DNMT3b, TET1, TET2 и TET3 при целом ряде ЗНО. Имеющиеся сведения демонстрируют важность и необходимость исследований, направленных на изучение механизмов метилирования и деметилирования ДНК, а также на анализ

Таблица 4. Изменения уровней экспрессии генов белков семейства TET, ассоциированных со злокачественными новообразованиями

Table 4. Changes in TET family protein expression levels associated with malignant tumors

Фермент Enzyme	Уровень экспрес- сии фермента в опухолях (↑↓) Enzyme expression level in tumor (↑↓)	Злокачественное новообразование Malignant tumor	Тип данных Data type	Источ- ник Source
TET1	↑	Острый миелоидный лейкоз Acute myeloid leukemia	<i>Ex vivo</i> (n = 360)	[110]
	↓	Острый моноцитарный лейкоз Acute monocytic leukemia	<i>In vitro</i> (THP-1), <i>in vivo</i> (мыши), <i>in silico</i> <i>In vitro</i> (THP-1), <i>in vivo</i> (mice), <i>in silico</i>	[133]
	↓	Гистиоцитарная лимфома Histiocytic lymphoma	<i>In vitro</i> (U937), <i>in vivo</i> (мыши), <i>in silico</i> <i>In vitro</i> (U937), <i>in vivo</i> (mice), <i>in silico</i>	[133]
	↑	Рак легких Lung cancer	<i>Ex vivo</i> (n = 96)	[111]
	↓		<i>In silico</i> (n = 3100)	[113]
		Рак молочной железы Breast cancer	<i>In silico</i> (n = 3100)	[113]
			<i>Ex vivo</i> (n = 50)	[134]
	↓		<i>In vitro</i> (MDA-MB-231, Hs 578T, BT-549, MCF-7, T47D, SKBR3), <i>in vivo</i> (мыши), <i>in silico</i> <i>In vitro</i> (MDA-MB-231, Hs 578T, BT-549, MCF-7, T47D, SKBR3), <i>in vivo</i> (mice), <i>in silico</i>	[133]
	↓		<i>Ex vivo</i> (n = 15)	[114]
	↓	Рак желудка Gastric cancer	<i>In vitro</i> (первичные культуры, NCI-N87, SGC-7901) <i>In vitro</i> (primary cultures, NCI-N87, SGC-7901)	[115]
		Колоректальный рак Colorectal cancer	<i>Ex vivo</i> (n = 109)	[118]
	↓		<i>Ex vivo</i> (n = 9)	[117]
			<i>In vitro</i> (HT29), <i>in vivo</i> (мыши), <i>in silico</i> <i>In vitro</i> (HT29), <i>in vivo</i> (mice), <i>in silico</i>	[133]
	↓	Гепатоцеллюлярная карцинома Hepatocellular carcinoma	<i>In vitro</i> (LO2, SMMC-7721), <i>in vivo</i> (мыши) <i>In vitro</i> (LO2, SMMC-7721), <i>in vivo</i> (mice)	[116]
	↑	Рак предстательной железы Prostate cancer	<i>Ex vivo</i> (n = 50)	[112]
	↓		<i>In vitro</i> (PC3), <i>in vivo</i> (мыши), <i>in silico</i> <i>In vitro</i> (PC3), <i>in vivo</i> (mice), <i>in silico</i>	[133]
	↓	Почечно-клеточный рак Renal cell carcinoma	<i>In vitro</i> (786-O), <i>in vivo</i> (мыши), <i>in silico</i> <i>In vitro</i> (786-O), <i>in vivo</i> (mice), <i>in silico</i>	[133]
	↓	Меланома Melanoma	<i>In vitro</i> (A375), <i>in vivo</i> (мыши), <i>in silico</i> <i>In vitro</i> (A375), <i>in vivo</i> (mice), <i>in silico</i>	[133]
	↓	Рак щитовидной железы Thyroid cancer	<i>In vitro</i> (TPC1), <i>in vivo</i> (мыши), <i>in silico</i> <i>In vitro</i> (TPC1), <i>in vivo</i> (mice), <i>in silico</i>	[133]
TET2	↓	Острый миелоидный лейкоз Acute myeloid leukemia	<i>Ex vivo</i> (n = 169)	[119]
	↓	Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	<i>Ex vivo</i> (n = 136)	[120]
	↓	Миелодиспластический синдром Myelodysplastic syndrome	<i>Ex vivo</i> (n = 32)	[121]

Окончание табл. 4
The end of table 4

Фермент Enzyme	Уровень экспрес- сии фермента в опухолях (↑↓) Enzyme expression level in tumor (↑↓)	Злокачественное новообразование Malignant tumor	Тип данных Data type	Источ- ник Source
TET2	↓	Рак эндометрия Endometrial cancer	<i>In silico</i> (n = 88)	[135]
	↓	Эпителиальный рак яичников Epithelial ovarian cancer	<i>Ex vivo</i> (n = 130)	[122]
	↑	Рак предстательной железы Prostate cancer	<i>In vitro</i> (LNCaP)	[123]
TET3	↑	Плоскоклеточный рак пищевода Squamous cell esophageal cancer	<i>In vitro</i> (первичные культуры – 299 образцов <i>ex vivo</i>), <i>in vivo</i> (мыши); <i>in vitro</i> Eca109, KYSE510, KYSE150, TE-1, HEEC) <i>In vitro</i> (primary cultures, 299 <i>ex vivo</i> samples), <i>in vivo</i> (mice); <i>in vitro</i> Eca109, KYSE510, KYSE150, TE-1, HEEC)	[125]
	↑	Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	<i>In vitro</i> (первичные культуры – 8 образцов <i>ex vivo</i>), MIAPACA2, BXPC3, PANC1; <i>in vivo</i> (мыши) <i>In vitro</i> (primary cultures, 8 <i>ex vivo</i> samples), MIAPACA2, BXPC3, PANC1; <i>in vivo</i> (mice)	[130]
	↓	Рак желудка Gastric cancer	<i>Ex vivo</i> (n = 203)	[109]
	↓	Колоректальный рак Colorectal cancer	<i>Ex vivo</i> (n = 203)	[109]
	↓	Рак головы и шеи Head and neck cancer	<i>Ex vivo</i> (n = 233)	[127]
	↓	Глиобластома Glioblastoma	<i>Ex vivo</i> (n = 21), <i>in vitro</i> (LN229)	[128]
	↑	Рак щитовидной железы Thyroid cancer	<i>In vitro</i> (первичные культуры – 50 образцов <i>ex vivo</i>); <i>in</i> <i>vitro</i> (TPC-1, BCPAP) <i>In vitro</i> (primary cultures, 50 <i>ex vivo</i> samples); <i>in vitro</i> (TPC-1, BCPAP)	[126]

функций ДНК-метилтрансфераз и белков семейства TET, как для улучшения диагностики, так и для разра-
ботки подходов к совершенствованию противоопухо-
левой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sharma S., Kelly T.K., Jones P.A. Epigenetics in cancer. Carcinogenesis 2010;31(1):27–36. DOI: 10.1093/carcin/bgp220

2. Fujimura A., Pei H., Zhang H. et al. Editorial: the role of epigenetic modifications in cancer progression. Front Oncol 2021;10:617178. DOI: 10.3389/FONC.2020.617178

3. Cheng Y., He C., Wang M. et al. Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: mechanisms and advances in clinical trials. Signal Transduc Target Ther 2019;4(1):62. DOI: 10.1038/S41392-019-0095-0

4. Лихтенштейн А.В., Киселева Н.П. Метилирование ДНК и канцерогенез. Биохимия 2001;66(3):293–317. Lichtenstein A.V., Kiseleva N.P. DNA methylation and carcinogenesis. Biohimiya = Biochemistry 2001;66(3):293–317. (In Russ.).

5. Nishiyama A., Nakanishi M. Navigating the DNA methylation landscape of cancer. Trends Genetics 2021;37(11):1012–27. DOI: 10.1016/J.TIG.2021.05.002

6. Casalino L., Verde P. Multifaceted roles of DNA methylation in neoplastic transformation, from tumor suppressors to EMT and metastasis. Genes 2020;11(8):922. DOI: 10.3390/GENES11080922

7. Romero-Garcia S., Prado-Garcia H., Carlos-Reyes A. Role of DNA methylation in the resistance to therapy in solid tumors. Front Oncol 2020;10:1152. DOI: 10.3389/FONC.2020.01152/XML/NLM

8. Takeshima H., Niwa T., Yamashita S. et al. TET repression and increased DNMT activity synergistically induce aberrant DNA methylation. J Clin Invest 2020;130(10):5370–9. DOI: 10.1172/JCI124070

9. Kulis M., Esteller M. DNA methylation and cancer. *Adv Genet* 2010;70(C):27–56. DOI: 10.1016/B978-0-12-380866-0.60002-2
10. Lu Y., Chan Y.T., Tan H.Y. et al. Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy. *Mol Cancer* 2020;19:1–16. DOI: 10.1186/S12943-020-01197-3
11. Suh D.H., Kim M.K., Kim H.S. et al. Epigenetic therapies as a promising strategy for overcoming chemoresistance in epithelial ovarian cancer. *J Cancer Prev* 2013;18(3):227–34. DOI: 10.15430/JCP.2013.18.3.227
12. Tuorto F., Herbst F., Alerasool N. et al. The tRNA methyltransferase Dnmt2 is required for accurate polypeptide synthesis during haematopoiesis. *EMBO J* 2015;34(18):2350–62. DOI: 10.15252/EMBJ.201591382
13. Hervouet E., Peixoto P., Delage-Mourroux R. et al. Specific or not specific recruitment of DNMTs for DNA methylation, an epigenetic dilemma. *Clin Epigen* 2018;10:1–18. DOI: 10.1186/S13148-018-0450-Y
14. Zhang J., Yang C., Wu C. et al. DNA methyltransferases in cancer: biology, paradox, aberrations, and targeted therapy. *Cancers* 2020;12(8):2123. DOI: 10.3390/CANCERS12082123
15. Gao L., Emperle M., Guo Y. et al. Comprehensive structure-function characterization of DNMT3b and DNMT3a reveals distinctive de novo DNA methylation mechanisms. *Nat Commun* 2020;11(1). DOI: 10.1038/s41467-020-17109-4
16. Harrison J.S., Cornett E.M., Goldfarb D. et al. Hemi-methylated DNA regulates DNA methylation inheritance through allosteric activation of H3 ubiquitylation by UHRF1. *Elife* 2016:e17101. DOI: 10.7554/ELIFE.17101
17. Xue B., Zhao J., Feng P. et al. Epigenetic mechanism and target therapy of UHRF1 protein complex in malignancies. *Onco Targets Ther* 2019;12:549–59. DOI: 10.2147/OTT.S192234
18. Ge Y.Z., Pu M.T., Gowher H. et al. Chromatin targeting of de novo DNA methyltransferases by the PWWP domain. *J Biol Chem* 2004;279(24):25447–54. DOI: 10.1074/JBC.M312296200
19. Patil V., Ward R.L., Hesson L.B. The evidence for functional non-CpG methylation in mammalian cells. *Epigen* 2014;9(6):823–8. DOI: 10.4161/EPI.28741
20. Ma H., Morey R., O'Neil R.C. et al. Abnormalities in human pluripotent cells due to reprogramming mechanisms. *Nature* 2014;511(7508):177–83. DOI: 10.1038/nature13551
21. Liao J., Karnik R., Gu H. et al. Targeted disruption of DNMT1, DNMT3a and DNMT3b in human embryonic stem cells. *Nat Genet* 2015;47(5):469–78. DOI: 10.1038/NG.3258
22. Lister R., Pelizzola M., Dowen R.H. et al. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature* 2009;462(7271):315–22. DOI: 10.1038/NATURE08514
23. Shirane K., Toh H., Kobayashi H. et al. Mouse oocyte methylomes at base resolution reveal genome-wide accumulation of non-CpG methylation and role of DNA methyltransferases. *PLoS Genet* 2013;9(4):e1003439. DOI: 10.1371/JOURNAL.PGEN.1003439
24. Hashimoto H., Liu Y., Upadhyay A.K. et al. Recognition and potential mechanisms for replication and erasure of cytosine hydroxymethylation. *Nucleic Acids Res* 2012;40(11):4841–9. DOI: 10.1093/NAR/GKS155
25. Kohli R.M., Zhang Y. TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. *Nature* 2013;502(7472):472–9. DOI: 10.1038/nature12750
26. Kantidze O.L., Razin S.V. 5-hydroxymethylcytosine in DNA repair: A new player or a red herring? *Cell Cycle* 2017;16(16):1499–501. DOI: 10.1080/15384101.2017.1346761
27. Breiling A., Lyko F. Epigenetic regulatory functions of DNA modifications: 5-methylcytosine and beyond. *Epigenetics Chromatin* 2015;8(1):1–9. DOI: 10.1186/S13072-015-0016-6/FIGURES/3
28. Chowdhury B., Cho I.H., Hahn N., Irudayaraj J. Quantification of 5-methylcytosine, 5-hydroxymethylcytosine and 5-carboxymethylcytosine from the blood of cancer patients by an enzyme-based immunoassay. *Anal Chim Acta* 2014;852:212–7. DOI: 10.1016/J.ACA.2014.09.020
29. Rodger E.J., Chatterjee A., Morison I.M. 5-hydroxymethylcytosine: a potential therapeutic target in cancer. *Epigenetics* 2014;6(5):503–14. DOI: 10.10217/EPI.14.39
30. Wu H., D'Alessio A.C., Ito S. et al. Genome-wide analysis of 5-hydroxymethylcytosine distribution reveals its dual function in transcriptional regulation in mouse embryonic stem cells. *Genes Dev* 2011;25(7):679–84. DOI: 10.1101/GAD.2036011
31. Li W., Liu M. Distribution of 5-hydroxymethylcytosine in different human tissues. *J Nucleic Acids* 2011;2011:870726. DOI: 10.4061/2011/870726
32. Esteller M., Herman J.G. Cancer as an epigenetic disease: DNA methylation and chromatin alterations in human tumours. *J Pathol* 2002;196(1):1–7. DOI: 10.1002/PATH.1024
33. Wallwitz J., Aigner P., Stoiber D. Tumor suppressors in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2021;62(10):2320–30. DOI: 10.1080/10428194.2021.1907372
34. Ng J.M.K., Yu J. Promoter hypermethylation of tumour suppressor genes as potential biomarkers in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2015;16(2):2472–96. DOI: 10.3390/IJMS16022472
35. De Almeida B.P., Apol6nio J.D., Binnie A., Castelo-Branco P. Roadmap of DNA methylation in breast cancer identifies novel prognostic biomarkers. *BMC Cancer* 2019;19(1):219. DOI: 10.1186/S12885-019-5403-0
36. Park J.Y. Promoter hypermethylation in prostate cancer. *Cancer Control* 2010;17(4):245–55. DOI: 10.1177/107327481001700405
37. Zhang W., Flemington E.K., Deng H.W., Zhang K. Epigenetically silenced candidate tumor suppressor genes in prostate cancer: identified by modeling methylation stratification and applied to progression prediction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28(1):198–207. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0491
38. Kobayashi Y., Absher D.M., Gulzar Z.G. et al. DNA methylation profiling reveals novel biomarkers and important roles for DNA methyltransferases in prostate cancer. *Genome Res* 2011;21(7):1017. DOI: 10.1101/GR.119487.110
39. Nakagawa T., Kanai Y., Ushijima S. et al. DNA hypermethylation on multiple CpG islands associated with increased DNA methyltransferase DNMT1 protein expression during multistage urothelial carcinogenesis. *J Urol* 2005;173(5):1767–71. DOI: 10.1097/01.JU.0000154632.11824.4D
40. Jin S.G., Jiang Y., Qiu R. et al. 5-hydroxymethylcytosine is strongly depleted in human cancers but its levels do not correlate with IDH1 mutations. *Cancer Res* 2011;71(24):7360–5. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2023
41. Ciesielski P., J6zwiak P., W6jcik-Krowiranda K. et al. Differential expression of ten-eleven translocation genes in endometrial cancers. *Tumor Biology* 2017;39(3):1010428317695017. DOI: 10.1177/1010428317695017
42. Храброва Д.А., Якубовская М.Г., Громова Е.С. Мутации в ДНК-метилтрансферазе DNMT3a при остром миелоидном лейкозе. *Биохимия* 2021;86(3):360–73. DOI: 10.31857/S0320972521030064
43. Khrabrova D.A., Yakubovskaya M.G., Gromova E.C. Mutations in DNA methyltransferase DNMT3a in acute myeloid leukemia. *Biohimiya = Biochemistry* 2021;86(3):360–73. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0320972521030064
44. Wong K.K., Lawrie C.H., Green T.M. Oncogenic roles and inhibitors of DNMT1, DNMT3a, and DNMT3b in acute myeloid leukaemia. *Biomark Insights* 2019;14:1177271919846454. DOI: 10.1177/1177271919846454
45. Lin M.E., Hou H.A., Tsai C.H. et al. Dynamics of DNMT3a mutation and prognostic relevance in patients with primary myelodysplastic syndrome. *Clin Epigenetics* 2018;10(1):42. DOI: 10.1186/s13148-018-0476-1
46. Park D.J., Kwon A., Cho B.S. et al. Characteristics of DNMT3a mutations in acute myeloid leukemia. *Blood Res* 2020;55(1):17–26. DOI: 10.5045/BR.2020.55.1.17
47. Jawad M., Afkhami M., Ding Y. et al. DNMT3a R882 mutations confer unique clinicopathologic features in MDS including a high risk of AML transformation. *Front Oncol* 2022;12:12:849376. DOI: 10.3389/FONC.2022.849376
48. Liang S., Zhou X., Pan H. et al. Prognostic value of DNMT3a mutations in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Hematology* 2019;24(1):613–22. DOI: 10.1080/16078454.2019.1657613
49. W6lter M.J., Ding L., Shen D. et al. Recurrent DNMT3a mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2011;25(7):1153–8. DOI: 10.1038/leu.2011.44
50. Tripon F., Iancu M., Trifa A. et al. Modelling the effects of MCM7 variants, somatic mutations, and clinical features on acute myeloid

- leukemia susceptibility and prognosis. *J Clin Med* 2020;9(1):158. DOI: 10.3390/JCM9010158
50. Yuan X.Q., Chen P., Du Y.X. et al. Influence of DNMT3a R882 mutations on AML prognosis determined by the allele ratio in Chinese patients. *J Transl Med* 2019;17(1):220. DOI: 10.1186/S12967-019-1959-3
 51. Shlush L.I., Zandi S., Mitchell A. et al. Identification of pre-leukemic hematopoietic stem cells in acute leukemia. *Nature* 2014;506(7488):328–33. DOI: 10.1038/NATURE13038
 52. Midic D., Rinke J., Perner F. et al. Prevalence and dynamics of clonal hematopoiesis caused by leukemia-associated mutations in elderly individuals without hematologic disorders. *Leukemia* 2020;34(8):2198–205. DOI: 10.1038/S41375-020-0869-Y
 53. Varela N.M., Guevara-Ramírez P., Acevedo C. et al. A new insight for the identification of oncogenic variants in breast and prostate cancers in diverse human populations, with a focus on Latinos. *Front Pharmacol* 2021;12:630658. DOI: 10.3389/FPHAR.2021.630658/FULL
 54. Xiang G., Zhenkun F., Shuang C. et al. Association of DNMT1 gene polymorphisms in exons with sporadic infiltrating ductal breast carcinoma among Chinese Han women in the Heilongjiang Province. *Clin Breast Cancer* 2010;10(5):373–7. DOI: 10.3816/CBC.2010.N.049
 55. Sun M.Y., Yang X.X., Xu W.W. et al. Association of DNMT1 and DNMT3b polymorphisms with breast cancer risk in Han Chinese women from South China. *Genet Mol Res* 2012;11(4):4330–41. DOI: 10.4238/2012.SEPTEMBER.26.1
 56. Wang J., Li C., Wan F. et al. The rs1550117 A>G variant in DNMT3a gene promoter significantly increases non-small cell lung cancer susceptibility in a Han Chinese population. *Oncotarget* 2017;8(14):23470–8. DOI: 10.18632/ONCOTARGET.15625
 57. Yang X.X., He X.Q., Li F.X. et al. Risk-association of DNA methyltransferases polymorphisms with gastric cancer in the Southern Chinese population. *Int J Mol Sci* 2012;13(7):8364–78. DOI: 10.3390/IJMS13078364
 58. Kullmann K., Deryal M., Ong M.F. et al. DNMT1 genetic polymorphisms affect breast cancer risk in the central European Caucasian population. *Clin Epigenetics* 2013;5(1):7. DOI: 10.1186/1868-7083-5-7
 59. Liu Z., Wang L., Wang L.E. et al. Polymorphisms of the DNMT3b gene and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control study. *Cancer Lett* 2008;268(1):158–65. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.03.034
 60. Xia Z., Duan F., Jing C. et al. Quantitative assessment of the association between DNMT3b-579G>T polymorphism and cancer risk. *Cancer Biomark* 2015;15(5):707–16. DOI: 10.3233/CBM-150512
 61. Zhu S., Zhang H., Tang Y. et al. DNMT3b polymorphisms and cancer risk: a meta analysis of 24 case-control studies. *Mol Biol Rep* 2012;39(4):4429–37. DOI: 10.1007/S11033-011-1231-2
 62. Duan F., Cui S., Song C. et al. Systematic evaluation of cancer risk associated with DNMT3b polymorphisms. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(7):1205–20. DOI: 10.1007/s00432-014-1894-x
 63. Li H., Li W., Liu S. et al. DNMT1, DNMT3a and DNMT3b polymorphisms associated with gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine* 2016;13:125–31. DOI: 10.1016/J.EBIO.2016.10.028
 64. Park S.H., Choi J.C., Kim S.Y. et al. Incidence and prognostic impact of DNMT3a mutations in Korean normal karyotype acute myeloid leukemia patients. *BioMed Res Int* 2015;2015:723682. DOI: 10.1155/2015/723682
 65. Mizuno S.I., Chiijiwa T., Okamura T. et al. Expression of DNA methyltransferases DNMT1, 3A, and 3B in normal hematopoiesis and in acute and chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2001;97(5):1172–9. DOI: 10.1182/BLOOD.V97.5.1172
 66. Zhang T.J., Zhang L.C., Xu Z.J., Zhou J.D. Expression and prognosis analysis of DNMT family in acute myeloid leukemia. *Aging (Albany NY)* 2020;12(14):14677–90. DOI: 10.18632/AGING.103520
 67. Niederwieser C., Kohlschmidt J., Volinia S. et al. Prognostic and biologic significance of DNMT3b expression in older patients with cytogenetically normal primary acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2015;29(3):567–75. DOI: 10.1038/LEU.2014.267
 68. Loo S.K., Suzina S.S., Musa M., Wong K.K. DNMT1 is associated with cell cycle and DNA replication gene sets in diffuse large B-cell lymphoma. *Pathol Res Pract* 2018;214(1):134–43. DOI: 10.1016/J.PRP.2017.10.005
 69. Lin R.K., Hsu H.S., Chang J.W. et al. Alteration of DNA methyltransferases contributes to 5' CpG methylation and poor prognosis in lung cancer. *Lung Cancer* 2007;55(2):205–13. DOI: 10.1016/j.lungcan.2006.10.022
 70. Chen X., Zhang J., Dai X. DNA methylation profiles capturing breast cancer heterogeneity. *BMC Genomics* 2019;20(1):823. DOI: 10.1186/s12864-019-6142-y
 71. Ennouar-Idrissi K., Dragic D., Issa E. et al. DNA methylation and breast cancer risk: an epigenome-wide study of normal breast tissue and blood. *Cancers* 2020;12(11):3088. DOI: 10.3390/cancers12113088
 72. Hegde M., Joshi M.B. Comprehensive analysis of regulation of DNA methyltransferase isoforms in human breast tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021;147(4):937–71. DOI: 10.1007/S00432-021-03519-4
 73. Husni R.E., Shiba-Ishii A., Iiyama S. et al. DNMT3a expression pattern and its prognostic value in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2016;97:59–65. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.04.018
 74. Teneng I., Tellez C.S., Picchi M.A. et al. Global identification of genes targeted by DNMT3b for epigenetic silencing in lung cancer. *Oncogene* 2015;34(5):621–30. DOI: 10.1038/onc.2013.580
 75. He D., Wang X., Zhang Y. et al. DNMT3a/3B overexpression might be correlated with poor patient survival, hypermethylation and low expression of ESR1/PGR in endometrioid carcinoma: an analysis of The Cancer Genome Atlas. *Chin Med J* 2019;132(2):161–70. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000054
 76. Piyathilake C.J., Badiga S., Borak S.G. et al. A higher degree of expression of DNA methyltransferase 1 in cervical cancer is associated with poor survival outcome. *Int J Women's Health* 2017;9:413–20. DOI: 10.2147/IJWH.S133441
 77. Cui J., Zheng L., Zhang Y., Xue M. Bioinformatics analysis of DNMT1 expression and its role in head and neck squamous cell carcinoma prognosis. *Sci Rep* 2021;11(1):2267. DOI: 10.1038/s41598-021-81971-5
 78. Han Z., Yang B., Wang Y. et al. Identification of expression patterns and potential prognostic significance of m5C-related regulators in head and neck squamous cell carcinoma. *Front Oncol* 2021;11:592107. DOI: 10.3389/FONC.2021.592107/FULL
 79. Zhao S.L., Zhu S.T., Hao X. et al. Effects of DNA methyltransferase 1 inhibition on esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2011;24(8):601–10. DOI: 10.1111/J.1442-2050.2011.01199.X
 80. He M., Fan J., Jiang R. et al. Expression of DNMTs and genomic DNA methylation in gastric signet ring cell carcinoma. *Mol Med Rep* 2013;8(3):942–8. DOI: 10.3892/MMR.2013.1566
 81. Peng D.F., Kanai Y., Sawada M. et al. DNA methylation of multiple tumor-related genes in association with overexpression of DNA methyltransferase 1 (DNMT1) during multistage carcinogenesis of the pancreas. *Carcinogenesis* 2006;27(6):1160–8. DOI: 10.1093/CARCIN/BGI361
 82. Saito Y., Kanai Y., Nakagawa T. et al. Increased protein expression of DNA methyltransferase (DNMT) 1 is significantly correlated with the malignant potential and poor prognosis of human hepatocellular carcinomas. *Int J Cancer* 2003;105(4):527–32. DOI: 10.1002/IJC.11127
 83. Taylor K.M., Wheeler R., Singh N. et al. The tobacco carcinogen NNK drives accumulation of DNMT1 at the GR promoter thereby reducing GR expression in untransformed lung fibroblasts. *Sci Rep* 2018;8(1):4903. DOI: 10.1038/s41598-018-23309-2
 84. Wang P., Chu W., Zhang X. et al. Kindlin-2 interacts with and stabilizes DNMT1 to promote breast cancer development. *Int J Biochem Cell Biol* 2018;105:41–51. DOI: 10.1016/j.biocel.2018.09.022
 85. Zhu X., Lv L., Wang M. et al. DNMT1 facilitates growth of breast cancer by inducing MEG3 hyper-methylation. *Cancer Cell Int* 2022;22(1):56. DOI: 10.1186/s12935-022-02463-8
 86. Pathania R., Ramachandran S., Elangovan S. et al. DNMT1 is essential for mammary and cancer stem cell maintenance and tumorigenesis. *Nat Commun* 2015;6:6910. DOI: 10.1038/NCOMMS7910

87. Fu Y., Zhang X., Liu X. et al. The DNMT1-PAS1-PH20 axis drives breast cancer growth and metastasis. *Signal Transduct Target Ther* 2022;7(1):81. DOI: 10.1038/s41392-022-00896-1
88. Zhang T.J., Zhang L.C., Xu Z.J., Zhou J.D. Expression and prognosis analysis of DNMT family in acute myeloid leukemia. *Aging* 2020;12(14):14677–90. DOI: 10.18632/AGING.103520
89. Deng T., Kuang Y., Wang L. et al. An essential role for DNA methyltransferase 3a in melanoma tumorigenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;387(3):611–6. DOI: 10.1016/J.BBRC.2009.07.093
90. Zhao Z., Wu Q., Cheng J. et al. Depletion of DNMT3a suppressed cell proliferation and restored PTEN in hepatocellular carcinoma cell. *J Biom Biotechnol* 2010;2010:737535. DOI: 10.1155/2010/737535
91. Butcher D.T., Rodenhiser D.I. Epigenetic inactivation of BRCA1 is associated with aberrant expression of CTCF and DNA methyltransferase (DNMT3b) in some sporadic breast tumours. *Eur J Cancer* 2007;43(1):210–9. DOI: 10.1016/J.EJCA.2006.09.002
92. Micevic G., Muthusamy V., Damsky W. et al. DNMT3b modulates melanoma growth by controlling levels of mTORC2 component RICTOR. *Cell Rep* 2016;14(9):2180–92. DOI: 10.1016/J.CELREP.2016.02.010
93. Noshio K., Shima K., Irahara N. et al. DNMT3b expression might contribute to CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(11):3663–71. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2383
94. Putiri E.L., Tiedemann R.L., Thompson J.J. et al. Distinct and overlapping control of 5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine by the TET proteins in human cancer cells. *Genome Biology* 2014;15(6):R81. DOI: 10.1186/gb-2014-15-6-r81.
95. Ellrott K., Bailey M.H., Saksena G. et al. Scalable open science approach for mutation calling of tumor exomes using multiple genomic pipelines. *Cell Syst* 2018;6(3):271–81.e7. DOI: 10.1016/J.CELS.2018.03.002
96. Taylor A.M., Shih J., Ha G. et al. Genomic and functional approaches to understanding cancer aneuploidy. *Cancer Cell* 2018;33(4):676–89.e3. DOI: 10.1016/J.CCELL.2018.03.007
97. Liu J., Lichtenberg T., Hoadley K.A. et al. An integrated TCGA pan-cancer clinical data resource to drive high-quality survival outcome analytics. *Cell* 2018;173(2):400–16.e11. DOI: 10.1016/J.CELL.2018.02.052
98. Sanchez-Vega F., Mina M., Armenia J. et al. Oncogenic signaling pathways in The Cancer Genome Atlas. *Cell* 2018;173(2):321–37. e10. DOI: 10.1016/J.CELL.2018.03.035
99. Gao Q., Liang W.W., Foltz S.M. et al. Driver fusions and their implications in the development and treatment of human cancers. *Cell Rep* 2018;23(1):227–38.e3. DOI: 10.1016/J.CELREP.2018.03.050
100. Bhandari V., Hoey C., Liu L.Y. et al. Molecular landmarks of tumor hypoxia across cancer types. *Nat Genet* 2019;51(2):308–18. DOI: 10.1038/s41588-018-0318-2
101. Poore G.D., Kopylova E., Zhu Q. et al. Microbiome analyses of blood and tissues suggest cancer diagnostic approach. *Nature* 2020;579(7800):567–74. DOI: 10.1038/s41586-020-2095-1
102. Ding L., Bailey M.H., Porta-Pardo E. et al. Perspective on oncogenic processes at the end of the beginning of cancer genomics. *Cell* 2018;173(2):305–20.e10. DOI: 10.1016/J.CELL.2018.03.033
103. Bonneville R., Krook M.A., Kautto E.A. et al. Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types. *JCO Precis Oncol* 2017(1):1–15. DOI: 10.1200/PO.17.00073
104. Hoadley K.A., Yau C., Hinoue T. et al. Cell-of-origin patterns dominate the molecular classification of 10,000 tumors from 33 types of cancer. *Cell* 2018;173(2):291–304.e6. DOI: 10.1016/J.CELL.2018.03.022
105. Sweeney S.M., Cerami E., Baras A. et al. AACR Project GENIE: Powering Precision Medicine through an International Consortium. *Cancer Discovery* 2017;7(8):818–31. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0151
106. Lasho T.L., Vallapureddy R., Finke C.M. et al. Infrequent occurrence of TET1, TET3, and ASXL2 mutations in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood Cancer J* 2018;8(3):32. DOI: 10.1038/s41408-018-0057-8
107. Abdel-Wahab O., Mullally A., Hedvat C. et al. Genetic characterization of TET1, TET2, and TET3 alterations in myeloid malignancies. *Blood* 2009;114(1):144–7. DOI: 10.1182/BLOOD-2009-03-210039
108. Yamazaki J., Taby R., Vasanthakumar A. et al. Effects of TET2 mutations on DNA methylation in chronic myelomonocytic leukemia. *Epigenetics* 2012;7(2):201–7. DOI: 10.4161/EPI.7.2.19015
109. Mo H.Y., An C.H., Choi E.J. et al. Somatic mutation and loss of expression of a candidate tumor suppressor gene TET3 in gastric and colorectal cancers. *Pathol Res Pract* 2020;216(3):152759. DOI: 10.1016/J.PRP.2019.152759
110. Wang J., Li F., Ma Z. et al. High expression of TET1 predicts poor survival in cytogenetically normal acute myeloid leukemia from two cohorts. *EBioMedicine* 2018;28:90–6. DOI: 10.1016/J.EBIOM.2018.01.031
111. Ahn H., Lee H.J., Lee J.H. et al. Clinicopathological correlation of PD-L1 and TET1 expression with tumor-infiltrating lymphocytes in non-small cell lung cancer. *Pathol Res Pract* 2020;216(11):153188. DOI: 10.1016/J.PRP.2020.153188
112. Schagdarsurengin U., Luo C., Slanina H. et al. Tracing TET1 expression in prostate cancer: discovery of malignant cells with a distinct oncogenic signature. *Clinic Epigenetics* 2021;13(1):1–17. DOI: 10.1186/S13148-021-01201-7/FIGURES/7
113. Ke Q., Wang K., Fan M. et al. Prognostic role of high TET1 expression in patients with solid tumors: a meta-analysis. *Medicine* 2020;99(44):e22863. DOI: 10.1097/MD.00000000000022863
114. Liu N.T., Perng C.L., Chou Y.C. et al. Loss of ten-eleven translocation 1 (TET1) expression as a diagnostic and prognostic biomarker of endometrial carcinoma. *PLoS One* 2021;16(11):e0259330. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0259330
115. Pei Y.F., Tao R., Li J.F. et al. TET1 inhibits gastric cancer growth and metastasis by PTEN demethylation and re-expression. *Oncotarget* 2016;7(21):31322–35. DOI: 10.18632/ONCOTARGET.8900
116. Liu Y., Zhu H., Zhang Z. et al. Effects of a single transient transfection of Ten-eleven translocation 1 catalytic domain on hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2018;13(12):e0207139. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0207139
117. Guo H., Zhu H., Zhang J. et al. TET1 suppresses colon cancer proliferation by impairing β -catenin signal pathway. *J Cell Biochem* 2019;120(8):12559–65. DOI: 10.1002/JCB.28522
118. Tian Y., Pan F., Sun X. et al. Association of TET1 expression with colorectal cancer progression. *Scand J Gastroenterol* 2017;52(3):312–20. DOI: 10.1080/00365521.2016.1253767
119. Zhang T.J., Zhou J.D., Yang D.Q. et al. TET2 expression is a potential prognostic and predictive biomarker in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *J Cell Physiol* 2018;233(8):5838–46. DOI: 10.1002/JCP.26373
120. Zhang P., Weng W.W., Chen P. et al. Low expression of TET2 gene in pediatric acute lymphoblastic leukemia is associated with poor clinical outcome. *Int J Lab Hematol* 2019;41(5):702–9. DOI: 10.1111/IJLH.13099
121. Zhang W., Shao Z.H., Fu R. et al. TET2 Expression in bone marrow mononuclear cells of patients with myelodysplastic syndromes and its clinical significances. *Cancer Biol Med* 2012;9(1):34–7. DOI: 10.3969/J.ISSN.2095-3941.2012.01.006
122. Zhang L.-Y., Li P.-Y., Wang T.Z., Zhang X.-C. Prognostic values of 5-hmC, 5-mC and TET2 in epithelial ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292(4):891–7. DOI: 10.1007/S00404-015-3704-3
123. Nickerson M.L., Das S., Im K.M. et al. TET2 binds the androgen receptor and loss is associated with prostate cancer. *Oncogene* 2017;36(15):2172–83. DOI: 10.1038/onc.2016.376
124. Zhong X., Liu D., Hao Y. et al. The expression of TET3 regulated cell proliferation in HepG2 cells. *Gene* 2019;698:113–9. DOI: 10.1016/J.GENE.2019.02.040
125. Xu F., Liu Z., Liu R. et al. Epigenetic induction of tumor stemness via the lipopolysaccharide-TET3-HOXB2 signaling axis in esophageal squamous cell carcinoma. *Cell Commun Signal* 2020;18(1):17. DOI: 10.1186/S12964-020-0510-8
126. Chi J., Zhang W., Li Y. et al. TET3 mediates 5hmC level and promotes tumorigenesis by activating AMPK pathway in papillary thyroid cancer. *Int J Endocrinol* 2022;2022:2658727. DOI: 10.1155/2022/2658727
127. Misawa K., Imai A., Mochizuki D. et al. Association of TET3 epigenetic inactivation with head and neck cancer. *Oncotarget* 2018;9(36):24480–93. DOI: 10.18632/ONCOTARGET.25333

128. Carella A., Tejedor J.R., Garcia M.G. et al. Epigenetic downregulation of TET3 reduces genome-wide 5hmC levels and promotes glioblastoma tumorigenesis. *Int J Cancer* 2020;146(2):373–87. DOI: 10.1002/IJC.32520
129. Cui Q., Yang S., Ye P. et al. Downregulation of TLX induces TET3 expression and inhibits glioblastoma stem cell self-renewal and tumorigenesis. *Nat Commun* 2016;7(1):106307. DOI: 10.1038/ncomms10637
130. Bhattacharyya S., Pradhan K., Campbell N. et al. Altered hydroxymethylation is seen at regulatory regions in pancreatic cancer and regulates oncogenic pathways. *Genome Res* 2017;27(11):1830–42. DOI: 10.1101/GR.222794.117/-/DC1
131. Cao T., Pan W., Sun X., Shen H. Increased expression of TET3 predicts unfavorable prognosis in patients with ovarian cancer – a bioinformatics integrative analysis. *J Ovarian Res* 2019;12(1):101. DOI: 10.1186/S13048-019-0575-4/FIGURES/4
132. Zhang T., Zhao Y., Zhao Y., Zhou J. Expression and prognosis analysis of TET family in acute myeloid leukemia. *Aging* 2020;12(6):5031–47. DOI: 10.18632/AGING.102928
133. Alzahayqa M., Jamous A., Khatib A.A.H., Salah Z. TET1 isoforms have distinct expression pattern, localization and regulation in breast cancer. *Front Oncol* 2022;12:848544. DOI: 10.3389/FONC.2022.848544
134. Collignon E., Canale A., Wardi C. et al. Immunity drives TET1 regulation in cancer through NF- κ B. *Sci Adv* 2018;4(6):eaap7309. DOI: 10.1126/SCIADV.AAP7309
135. Zhang J., Kuang L., Li Y. et al. Metformin regulates TET2 expression to inhibit endometrial carcinoma proliferation: a new mechanism. *Front Oncol* 2022;12:856707. DOI: 10.3389/FONC.2022.856707

Вклад авторов

В.П. Максимова: определение структуры обзора, проведение системного анализа, работа с базами данных, оформление иллюстративного материала, анализ данных, написание текста статьи;
 О.Г. Усалка: обзор литературы по теме статьи, подготовка раздела «Метилирование ДНК при различных злокачественных новообразованиях», составление таблиц;
 Ю.В. Макусъ: обзор литературы по теме статьи, подготовка раздела «Механизм метилирования ДНК», оформление иллюстративного материала;
 В.Г. Попова: обзор литературы по теме статьи, работа над разделом «Механизм метилирования ДНК»;
 Е.С. Трапезникова: анализ литературных данных по экспрессии ДНК-метилтрансфераз в ЗНО;
 Г.И. Хайриева: анализ литературных данных по мутационному профилю генов, кодирующих ДНК-метилтрансферазы и белки семейства ТЕТ в ЗНО;
 Г.Р. Сагитова: анализ литературных данных по экспрессии белков семейства ТЕТ в ЗНО;
 Е.М. Жидкова: обзор литературы по теме статьи, подготовка таблицы 1;
 А.Ю. Прус: обзор литературы по теме статьи, подготовка таблицы 4;
 М.Г. Якубовская, К.И. Кирсанов: определение структуры обзора, проведение системного анализа и обобщение данных.

Authors' contribution

V.P. Maksimova: determining the structure of the review, system analysis, working with databases, working with figure, summarizing data and preparing the text of the review;
 O.G. Usalka: literature review, preparation of the section “DNA methylation in various malignant neoplasms”, preparation of tables;
 Yu.V. Makus: literature review, preparation of the section “Mechanism of DNA methylation”, figure preparation;
 V.G. Popova: literature review, preparation of the section “Mechanism of DNA methylation”;
 E.S. Trapeznikova: analysis of literature data on the expression of DNA methyltransferases in malignant neoplasms;
 G.I. Khayrieva: analysis of literature data on the mutational profile of DNMT and TET genes in malignant neoplasms;
 G.R. Sagitova: analysis of literature data on the expression of TET family proteins in malignant neoplasms;
 E.M. Zhidkova: literature review, preparation of table 1;
 A.Yu. Prus: literature review, preparation of table 4;
 M.G. Yakubovskaya, K.I. Kirsanov: determining the structure of the review, system analysis and summarizing the data.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.П. Максимова / V.P. Maksimova: <https://orcid.org/0000-0003-0896-2952>
 О.Г. Усалка / O.G. Usalka: 0000-0001-9525-0771
 Ю.В. Макусъ / J.V. Makus: 0000-0001-6820-4198
 В.Г. Попова / V.G. Popova: 0000-0002-7301-605X
 Е.С. Трапезникова / E.S. Trapeznikova: 0000-0003-1274-4667
 Г.И. Хайриева / G.I. Khayrieva: 0000-0001-5545-1157
 Г.Р. Сагитова / G.R. Sagitova: 0000-0003-3940-0661
 Е.М. Жидкова / E.M. Zhidkova: <https://orcid.org/0000-0003-3318-9391>
 Ю.А. Прус / A.Y. Prus: 0000-0002-0963-3432
 М.Г. Якубовская / M.G. Yakubovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9710-8178>
 К.И. Кирсанов / K.I. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0002-8599-6833>

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-75-10163).
Funding. The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (project No. 21-75-10163).

Статья поступила: 22.05.2022. **Принята к публикации:** 17.11.2022.
Article submitted: 22.05.2022. **Accepted for publication:** 17.11.2022.