

DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-42-52



Роль ретроэлементов в развитии наследственных опухолевых синдромов

Р.Н. Мустафин¹, Э.К. Хуснутдинова²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

²Институт биохимии и генетики ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук; Россия, 450054 Уфа, пр-т Октября, 71

Контакты: Рустам Наилевич Мустафин ruji79@mail.ru

В развитии злокачественных новообразований большую роль играет геномная нестабильность, обусловленная активированными ретроэлементами. Происходит усиленная экспрессия онкогенов, которые содержат последовательности транспозонов в промоторах и интронах. При этом гены онкосупрессоров инактивируются, поскольку содержат горячие точки инсерционного мутагенеза. В то же время ретроэлементы содержат последовательности, чувствительные к негативному регуляторному влиянию онкосупрессоров. Поэтому их инактивация усиливает геномную нестабильность при канцерогенезе вследствие устранения сайленсинга ретроэлементов.

Цель статьи – описать механизмы влияния ретротранспозонов на развитие наследственных опухолевых синдромов, что позволит по-новому рассмотреть классические представления канцерогенеза.

Представленные данные позволяют пересмотреть двухударную гипотезу Кнудсона при наследственных опухолевых синдромах, поскольку герминативная инактивация 1 аллеля онкосупрессорного гена способствует развитию злокачественных опухолей из-за повышения активности транспозонов. Соматическая инактивация 2-го аллеля является не причиной, а следствием развившейся в неоплазме геномной нестабильности и может влиять на клональную эволюцию и прогрессирование канцерогенеза.

Ключевые слова: канцерогенез, наследственные опухолевые синдромы, онкогены, онкосупрессоры, ретроэлементы

Для цитирования: Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль ретроэлементов в развитии наследственных опухолевых синдромов. Успехи молекулярной онкологии 2021;8(4):42–52. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-42-52.

The role of retroelements in the development of hereditary tumor syndromes

R.N. Mustafin¹, E.K. Khusnutdinova²

¹Bashkir State Medical University; 3 Lenin St., Ufa 450008, Russia;

²Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center of Russian Academy of Sciences; 71 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Russia

Contacts: Rustam Nailevich Mustafin ruji79@mail.ru

Genomic instability caused by activated retroelements plays an important role in the development of malignant neoplasms. Activated retroelements cause enhanced expression of oncogenes containing transposon sequences in their promoters and introns. Oncosuppressor genes contain hot spots of insertional mutagenesis, therefore retroelements cause their inactivation. As a result, genomic instability increases during the development of tumors, since oncosuppressors normally silence retrotransposons. Accordingly, inactivation of the oncosuppressor causes increased expression of retroelements.

The study objective is to describe the role of retrotransposons on the development of hereditary tumor syndromes, which will allow a new look at the classical concepts of carcinogenesis. The data we have described allow us to consider in a new way the Knudson's two-hit hypothesis in hereditary tumor syndromes, since the germinal inactivation of 1 allele of the oncosuppressor gene promotes the development of malignant tumors due to an increase in the activity of transposons. The consequence of the developed instability in the tumor is the inactivation of the second allele of the oncosuppressor gene, which contributes to clonal evolution and the progression of carcinogenesis.

Key words: carcinogenesis, hereditary tumor syndromes, oncogenes, tumor suppressors, retroelements

For citation: Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of retroelements in the development of hereditary tumor syndromes. Uspexhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2021;8(4):42–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-42-52.

ВВЕДЕНИЕ

Более 45 % всех последовательностей ДНК человека занимают транспозоны — специфические элементы, способные к перемещению внутри генома и горизонтальному переносу. Они подразделяются на 2 класса в зависимости от особенностей их транспозиций. К 1-му классу относятся ретроэлементы (РЭ), которые перемещаются с помощью обратной транскриптазы и эндонуклеазы, используя промежуточный транскрипт РНК. Различают содержащие LTR (long terminal repeats) РЭ (LTR-РЭ) и не содержащие LTR (non-LTR РЭ) [1]. К последним относятся автономные LINE1 (long interspersed elements-1; составляют 17 % генома человека, 500 000 элементов), неавтономные SINE (short interspersed repeats) и SVA (SINE-VNTR-Alu). Среди SINE наиболее распространены Alu (составляют 11 % генома, более 1,1 млн копий) [2]. Ретроэлементы, содержащие LTR, включают эндогенные ретровирусы (ERV) и занимают 8 % генома человека. Ко 2-му классу относятся ДНК-транспозоны, которые перемещаются по механизму «вырезания и вставки» [1].

Доказано, что инсерции РЭ представляют собой фактор риска развития как спорадических злокачественных новообразований (ЗНО) [2], так и наследственных опухолевых синдромов [1]. Это связано с наличием горячих точек мутагенеза в онкосупрессорных генах (ОСГ) [3–7], причинами которых могут быть

эволюционная роль РЭ в возникновении белок-кодирующих генов [1] и сохранение в них инсерций РЭ в связи с адаптивным значением. То есть гены содержат комплементарные РЭ последовательности, способствующие большей вероятности инсерций. Ранее считалось, что доля РЭ в геноме человека составляет 45 %, однако последние исследования показали, что транспозоны могут занимать более 2/3 всего генома [8]. Разработанные методики определения скрытых РЭ в геномах животных позволили убедиться, что от транспозонов в эволюции произошло значительное количество белок-кодирующих генов и регуляторных последовательностей [9].

Доля наследственных опухолевых синдромов ко всем случаям рака у детей составляет от 3,6 до 16 %. Известно более 40 ОСГ, мутации в которых вызывают данные синдромы (см. таблицу). Для большинства из них характерен аутосомно-доминантный тип наследования. Однако для синдромов Блума, Ниймеген, Швахмана–Даймонда и Линча, анемии Фанкони, атаксии-телеангиэктазии, врожденной амегакариоцитарной тромбоцитопении определен аутосомно-рецессивный, а для X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома, анемии Фанкони, обусловленной мутацией в гене *FANCB*, врожденного дискератоза, синдрома Вискотта–Олдрича — X-сцепленный рецессивный тип наследования [10]. То есть при данных заболеваниях специфична герминативная

Гены онкосупрессоров и наследственные опухолевые синдромы

Oncosuppressor genes and hereditary tumor syndromes

Гены Genes	Синдром/заболевание Syndrome/disease	Неопуховые клинические проявления/характерные опухоли Non-neoplastic clinical manifestations/specific tumors
<i>APC</i>	Синдром Гарднера Gardner's syndrome	Аномалии развития зубов, кисты сальных желез / рак толстой кишки, медуллобластома, гепатобластома, рак желудка Anomalies in the development of teeth, cysts of the sebaceous glands / colon cancer, medulloblastoma, hepatoblastoma, stomach cancer
<i>ATM</i>	Атаксия-телеангиэктазия Ataxia-telangiectasia	Иммунодефицит, телеангиэктазии лица и глаз, атаксия, низкий рост, дегенерация центральной нервной системы, преждевременное старение / лейкозы, лимфомы, карциномы immunodeficiency, telangiectasias of the face and eyes, ataxia, short stature, central nervous system degeneration, premature aging / leukemia, lymphomas, carcinomas
<i>BLM</i>	Синдром Блума Bloom's syndrome	Иммунодефицит, гипогонадизм, микроцефалия, низкий рост / лимфомы и лейкозы Immunodeficiency, hypogonadism, microcephaly, short stature / lymphomas and leukemias
<i>BRCA1, BRCA2</i>	Наследственный рак молочной железы Hereditary breast cancer	— / рак молочной железы — / breast cancer
<i>CBL</i>	Синдром CBL CBL syndrome	Дизморфизм лица, аномалии грудной клетки, короткая шея, гипермобильность суставов / ювенильный миеломоноцитарный лейкоз Face dysmorphism, chest abnormalities, short neck, hyperextension of joints / juvenile myelomonocytic leukemia
<i>FAS, CASP10, IL12, RBL</i>	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром Autoimmune lymphoproliferative syndrome	Гипергаммаглобулинемия, лимфаденопатия с гепатоспленомегалией и аутоиммунной цитопенией / лимфомы, рак языка, молочной железы, кожи, щитовидной железы, печени Hypergammaglobulinemia, lymphadenopathy with hepatosplenomegaly and autoimmune cytopenia / lymphomas, cancer of the tongue, breast, skin, thyroid, liver

Продолжение таблицы

Continuation of table

Гены Genes	Синдром/заболевание Syndrome/disease	Неопухолевые клинические проявления/характерные опухоли Non-neoplastic clinical manifestations/specific tumors
<i>CDH1</i>	Наследственный рак желудка Hereditary stomach cancer	— / рак желудка — / stomach cancer
<i>CDKN2A</i>	Наследственная меланома Hereditary melanoma	— / меланома — / melanoma
<i>CEBPA</i>	Синдром СЕВРА CEBPA syndrome	МДС, ОМЛ MDS, AML
<i>CHEK22</i>	Синдром Ли–Фраумени 2 Li–Fraumeni syndrome 2	— / рак молочной железы — / breast cancer
<i>DICER1</i>	Синдром DICER1 DICER1 syndrome	Макроцефалия, аномалии почек и глаз / кистозная нефрома, плевропульмональная бластома Macrocephaly, kidney and eye abnormalities / cystic nephroma, pleuropulmonary blastoma
<i>DKC1, WRAP53</i>	Врожденный дискератоз Congenital dyskeratosis	Дистрофия ногтевых пластинок, лейкоплакия слизистой полости рта, аномальная пигментация кожи / МДС, ОМЛ Degeneration of the nail plates, leukoplakia of the oral mucosa, abnormal skin pigmentation / MDS, AML
<i>ELANE, HAX1</i>	Синдром Костмана Kostman syndrome	Хронические рецидивирующие инфекции, врожденная нейтропения / МДС, ОМЛ Chronic recurrent infections, congenital neutropenia / MDS, AML
<i>ETV6</i>	Синдром ETV6 ETV6 syndrome	Тромбоцитопения / рак толстой кишки, МДС, ОМЛ, ОЛЛ Thrombocytopenia / colon cancer, MDS, AML, ALL
<i>FANCA</i>	Анемия Фанкони Fanconi anemia	CALM, низкий рост, гипогонадизм, глухота, умственная отсталость, врожденные пороки развития сердца, почек и конечностей / опухоль Вильмса, опухоль головного мозга, плоскоклеточный рак, лейкоз CALM, short stature, hypogonadism, deafness, mental retardation, congenital malformations of the heart, kidneys and extremities / Wilms tumor, BT, squamous cell carcinoma, leukemia
<i>GATA2</i>	Синдром MonoMAC MonoMAC syndrome	Моноцитопения, лимфопения, частые инфекции / МДС, ОМЛ Monocytopenia, lymphopenia, frequent infections / MDS, AML
<i>MEN1</i>	Множественная эндокрин- ная неоплазия 1-го типа Multiple endocrine neoplasia type 1	— / инсулинома, аденомы гипофиза или паращитовидных желез — / insulinoma, pituitary or parathyroid adenoma
<i>MLH1, MSH2</i>	Синдром Линча Lynch syndrome	CALM / рак толстой кишки, ОЛЛ, миелолейкоз, лимфома, опухоль головного мозга CALM / colon cancer, ALL, myeloid leukemia, lymphoma, brain tumor
<i>MPL</i>	Врожденная амегакариоци- тарная тромбоцитопения Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia	Тромбоцитопения / МДС, ОМЛ Thrombocytopenia / MDS, AML
<i>MYH</i>	МУН-ассоциированный полипоз МУН-associated polyposis	— / рак толстой кишки — / colon cancer,
<i>NBN</i>	Синдром Ниймеген Nijmegen syndrome	CALM, лицевой дизморфизм, недостаточность костного мозга, рецидивирующие инфекции / рабдомиосаркома, лимфомы, ОМЛ, ОЛЛ CALM, facial dysmorphism, bone marrow failure, recurrent infections / rhabdomyosarcoma, lymphomas, AML, ALL

Продолжение таблицы

Continuation of table

Гены Genes	Синдром/заболевание Syndrome/disease	Неопухолевые клинические проявления/характерные опухоли Non-neoplastic clinical manifestations/specific tumors
<i>NF1</i>	Нейрофиброматоз 1-го типа Neurofibromatosis type 1	CALM, веснушчатость, скелетные аномалии / нейрофибромы, глиомы, феохромоцитомы, ОМЛ, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз CALM, freckles, skeletal anomalies / neurofibromas, gliomas, pheochromocytomas, AML, juvenile myelomonocytic leukemia
<i>NF2</i>	Нейрофиброматоз 2-го типа Neurofibromatosis type 2	CALM, веснушчатость / нейрофибромы, глиомы, астроцитомы, невриномы слуховых нервов CALM, freckles / neurofibromas, gliomas, astrocytomas, acoustic neuromas
<i>PAX5</i>	Синдром PAX5 PAX5 syndrome	— / ОЛЛ — / ALL
<i>PTCH1</i>	Синдром Горлина—Гольца Gorlin—Goltz syndrome	Макроцефалия, аномалии ребер, дизморфизм лица, кальцификация серпа головного мозга, кисты челюстей / базальноклеточный рак Macrocephaly, rib abnormalities, facial dysmorphism, sickle calcification, jaw cysts / basal cell carcinoma
<i>PTEN, SDHB, SDHD, KLLN</i>	Синдром Коудена Cowden's syndrome	Лейкоплакия слизистой ротовой полости, умственная отсталость, атаксия, скелетные аномалии / рак молочной и щитовидной желез Leukoplakia of oral mucosa, mental retardation, ataxia, skeletal anomalies / breast and thyroid cancer
<i>PTPN11</i>	Синдром Нуна Noonan syndrome	CALM, дизморфизм лица, низкий рост, короткая шея, врожденные пороки развития сердца, нарушения свертывания крови / нейробластома, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, ОЛЛ CALM, face dysmorphism, short stature, short neck, congenital malformations of the heart, blood clotting disorders / neuroblastoma, juvenile myelomonocytic leukemia, ALL
<i>RB1</i>	Семейная ретинобластома Familial retinoblastoma	— / ретинобластома, остеосаркома, меланома, глиома — / retinoblastoma, osteosarcoma, melanoma, glioma
<i>RUNX1</i>	Семейная тромбоцитопатия Familial thrombocytopathy	Тромбоцитопения, аномалии функции тромбоцитов / МДС, ОМЛ Thrombocytopenia, platelet function abnormalities / MDS, AML
<i>RPS-7, RPS-10, RPS-24, RPL-11, GATA1</i>	Анемия Даймонда—Блекфена Diamond—Blackfan anemia	Врожденные пороки развития сердца, мочевыделительной системы, черепа, верхних конечностей, анемия, низкий рост / саркома, рак толстой кишки, МДС, ОЛЛ, ОМЛ Congenital malformations of the heart, urinary system, skull, upper limbs, anemia, short stature / sarcoma, colon cancer, MDS, ALL, AML
<i>SBDS</i>	Синдром Швахмана—Даймонда Schwachman—Diamond syndrome	Скелетные аномалии, панцитопения / МДС, ОМЛ, ОЛЛ Skeletal abnormalities, pancytopenia / MDS, AML, ALL
<i>SDHB</i>	Семейная параганглиома Familial paraganglioma	— / параганглиома, феохромоцитома — / paraganglioma, pheochromocytoma
<i>SH2D1A</i>	Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром X-linked lymphoproliferative syndrome	Тяжелый иммунодефицит, мононуклеоз, гипогаммаглобулинемия / неходжкинская лимфома, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз Severe immunodeficiency, mononucleosis, hypogammaglobulinemia / non-Hodgkin's lymphoma, hemophagocytic lymphohistiocytosis
<i>SMAD4</i>	Семейный ювенильный полипоз Amilial juvenile polyposis	— / полипы толстого кишечника, рак толстой кишки — / colon polyps, colon cancer
<i>STK11, LKB1</i>	Синдром Пейтца—Егерса Peutz—Jeghers syndrome	Пигментные пятна на лице и слизистой полости рта / рак толстой кишки, поджелудочной железы, яичника, молочной железы Age spots on the face and oral mucosa / colon cancer, cancer of the pancreas, ovary, breast

Окончание таблицы

End of table

Гены Genes	Синдром/заболевание Syndrome/disease	Неопухолевые клинические проявления/характерные опухоли Non-neoplastic clinical manifestations/specific tumors
<i>TSC1, TSC2</i>	Туберозный склероз Tuberous sclerosis	Гипопигментные пятна и шагреневые бляшки на коже, умственная отсталость, кисты почек / гамартомы и опухоли сердца, почек, опухоль головного мозга Hypopigmented spots and pebbled plaques on the skin, mental retardation, renal cysts / hamartomas and tumors of the heart and kidneys, brain tumor
<i>TP53</i>	Синдром Ли–Фраумени Li–Fraumeni syndrome	– /саркомы мягких тканей, остеосаркомы, рак молочной железы, лейкоз, аденокортикальный рак, опухоль головного мозга – / soft tissue sarcomas, osteosarcomas, breast cancer, leukemia, adrenocortical carcinoma, brain tumor
<i>VHL</i>	Синдром Гиппеля–Линдау von Hippel–Lindau disease	Кисты почек, головного и спинного мозга / опухоль спинного мозга, рак почки, феохромоцитома, опухоль головного мозга Cysts of the kidneys, brain and spinal cord / tumor of the spinal cord, kidney cancer, pheochromocytoma, brain tumor
<i>WAS</i>	Синдром Вискотта–Олдрича Wiskott–Aldrich syndrome	Иммунодефицит, тромбоцитопения, экзема / лейкозы, лимфомы, астроцитоза мозжечка, опухоли гладкомышечных клеток, саркома Капоши Immunodeficiency, thrombocytopenia, eczema / leukemia, lymphomas, cerebellar astrocytoma, smooth muscle cell tumors, Kaposi's sarcoma
<i>WT1</i>	Синдром Дениса–Драша Denis–Drash syndrome	Диффузный мезангиальный склероз почек, дисгенезия гонад у мальчиков / нефробластома, гонадобластома Diffuse mesangial renal sclerosis, gonadal dysgenesis in boys / nephroblastoma, gonadoblastoma

Примечание. CALM – *café au lait macules* (пятна цвета кофе с молоком); МДС – миелодиспластический синдром; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелолейкоз.

Note. CALM – *café au lait macules* (spots the color coffee with milk) MDS – myelodysplastic syndrome; ALL – acute lymphocytic leukemia; AML – acute myeloid leukemia.

инактивация обоих аллелей ОСГ, поэтому двухударная гипотеза Кнудсона для объяснения механизма канцерогенеза здесь неприемлема, поскольку во всех клетках организма (не только в опухолевых) изначально инактивирован онкосупрессор. В то же время даже для наследственных опухолевых синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования ЗНО развиваются при наличии не менее 5–9 мутаций в разных ОСГ и/или онкогенах [11].

Наиболее вероятной причиной, инициирующей канцерогенез при наследственных опухолевых синдромах, является активация РЭ, которые находятся под негативным регуляторным контролем онкосупрессоров [12–16]. Например, белковые продукты генов *TP53* [12] и *VHL* [13] подавляют экспрессию ERV. Кроме того, p53, а также семейство белков ретинобластомы (RB), BRCA1 ингибируют транскрипцию LINE [14] (рис. 1). Соответственно, при мутациях в ОСГ снижается сайленсинг РЭ, активация которых вызывает прогрессирующую геномную нестабильность. Это связано с транспозициями в ОСГ, содержащими горячие точки инсерционного мутагенеза [3–7]. Данная особенность подтверждена в отношении генов *TSC2* [3], *VHL* [4], *MSH2* [5], *NF1* [6] и *PTEN* [7], герминативные мутации в которых вызывают известные наследственные опухолевые синдромы.

Развивающиеся при этом опухоли характеризуются инактивацией 2-го аллеля ОСГ [3–7]. В связи с этим допустимо пересмотреть двухударную гипотезу Кнудсона, поскольку соматическая инактивация 2-го аллеля ОСГ может быть не причиной развития опухоли, а следствием геномной нестабильности, обусловленной патологической активацией РЭ.

Кроме того, повышенная экспрессия РЭ вызывает активацию протоонкогенов, которые содержат РЭ в составе своих промоторов [17–19] и интронов [20–23]. При этом инактивации 2-го аллеля ОСГ, вызвавшего наследственный опухолевый синдром, могут быть обусловлены не только инсерциями, но и генными мутациями в горячих точках мутагенеза в связи с развившейся геномной нестабильностью. Данное явление описано при синдроме DICER1, непосредственно взаимосвязанном с дисрегуляцией РЭ, поскольку DICER1 необходим для процессинга микроРНК, участвующих в эпигенетическом контроле экспрессии РЭ. МикроРНК – одноцепочечные молекулы РНК длиной 20–22 нуклеотида, которые регулируют экспрессию более половины белок-кодирующих генов на посттранскрипционном уровне, ингибируя мРНК. В связи с комплементарностью нуклеотидов микроРНК и продуктов транскрипции генов микроРНК служат в качестве гидов

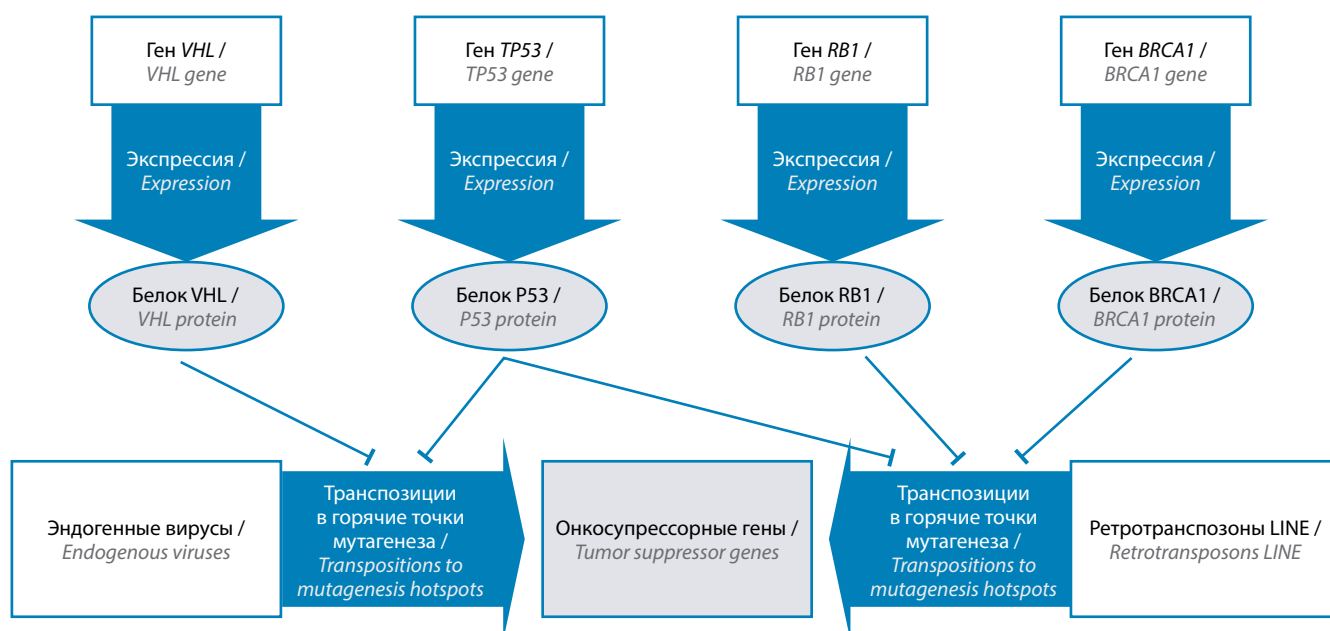


Рис. 1. Схема ингибирующего влияния онкосупрессорных генов на мутагенную активность ретроэлементов
Fig. 1. Diagram of the inhibitory effect of tumor suppressor genes on the mutagenic activity of retroelements

для РНК-интерференции РНК-индуцируемого комплекса выключения гена (RISC). Последний, в свою очередь, вызывает деградацию молекул матричной РНК или подавление трансляции. При этом мишенями для одной микроРНК могут быть множество транскриптов, поскольку для сайленсинга достаточно неполной комплементарности 3'-нетранслируемой области мРНК [24]. При синдроме Линча, вызванном мутациями в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS1*, также определена эпигенетическая активация ретротранспозонов LINE1 в образцах опухолей вследствие их гипометилирования [25].

РОЛЬ РЕТРОЭЛЕМЕНТОВ В РАЗВИТИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Активация РЭ является характерной особенностью более 50 % различных типов ЗНО, в которых транспозиции вызывают амплификацию протоонкогенов и инактивацию онкосупрессоров [26]. Сходные процессы наблюдаются также при хромотрипсисе — сложных структурных перестройках хромосом, которые считаются драйверными событиями в канцерогенезе. Хромотрипсис выявляется более чем в 50 % всех типов ЗНО [27]. Доказано, что активированные non-LTR РЭ приводят к развитию хромотрипсиса. Потенциальный сайт расщепления эндонуклеазы LINE1 вызывает двухцепочечные разрывы, способствуя в последующем возникновению репарации посредством гомологичной рекомбинации внутри данных областей. При этом обнаруживаются инсерции 5'-усеченных SVA в одном из соединений точек разрыва в область, напоминающую консенсусный сайт расщепления LINE1 эндонуклеазы (5'-TTTT/AA-3'). Была определена микрогомология 5'-конца вставки

SVA с последовательностью на стыке точки разрыва дистального фрагмента [28].

Поскольку обратная транскрипция SVA при помощи продуктов экспрессии ORF2p LINE1-элементов может функционировать как «молекулярный пластырь» двухцепочечных разрывов, а опосредованные LINE1 инсерции вызывают крупные геномные делеции, данные РЭ являются источниками хромотрипсиса [29]. Имеется механистическая взаимосвязь ретротранспозиций LINE1 и хромотрипсиса. Это обусловлено тем, что индуцированных LINE1-элементами двухцепочечных разрывов ДНК больше, чем успешных инсерций [30]. Кроме того, активированные РЭ способствуют крупным хромосомным перестройкам, как это было показано для LINE1 [31] и SVA [32]. То есть эндонуклеазная активность РЭ может служить инициатором хромосомных перестроек при хромотрипсисе [30]. В постмитотических соматических клетках LINE1 способствуют образованию CNV (copy number variation) за счет негомологичных соединений концов [33].

Дерегуляция РЭ при ЗНО отмечена в ряде исследований. В наиболее масштабных из них активация транспозонов определена почти в половине образцов с различием в зависимости от типа опухоли. Например, при исследовании 2954 геномов тканей ЗНО перемещения РЭ выявлены в 35 % образцов. Наиболее часто наблюдались интеграции LINE1 при раке пищевода, головы и шеи и колоректальном раке. При этом было отмечено, что ретротранспозиции являются драйверами канцерогенеза [26]. Помимо LINE1 в развитие ЗНО вовлечены также LTR-РЭ. Так, для рака молочной железы и лимфом характерны возрастающие уровни транскриптов эндогенных ретровирусов человека

(HERV — human endogenous retrovirus). Для метастазирующих меланом выявлена ассоциация с HERV-подобными вирусами. При раке яичника, ободочной кишки и яичек экспрессируются высокие уровни оболочечных генов HERV [34]. Большую роль в развитии ЗНО играют транспозиции HERV-K, HERV-H, HERV-W/syncytin-1, HERV-R, активация которых связана с гипометилированием ДНК, характерным для опухолевой прогрессии [35].

РОЛЬ ОНКОСУПРЕССОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ РЕТРОЭЛЕМЕНТОВ

Наиболее часто мутирующим геном в различных типах ЗНО является *TP53*. Герминативные мутации в нем вызывают синдром Ли–Фраумени. Белок p53 служит регулятором многих HERV. Обнаружено 1509 LTR, которые содержат почти идеальные сайты связывания с этим белком. Особенно обогащены такими областями специфичные для приматов LTR10 и MER61. В геноме человека более 1/3 всех идентифицированных сайтов связывания с p53 находятся в копиях HERV [12]. Белок p53 вызывает также сайленсинг LINE1 за счет образования репрессивных гистоновых меток. Поэтому инактивация p53 вызывает повышенную экспрессию LINE1 [16]. В промоторных областях генов ретроэлементов LINE1 белок p53 непосредственно связывается с короткой 15-нуклеотидной последовательностью, которая появилась в эволюции около 20 млн лет назад [36]. Белковый продукт гена *VHL* вызывает сайленсинг HERV-E, транскрипция которого характерна для светлоклеточного рака почки с инактивированным ОСГ *VHL* [13]. Сходным образом в клетках ЗНО с мутациями в другом ОСГ — *ATM* — определяется активация non-LTR РЭ LINE1, поскольку белок ATM ингибирует экспрессию данного РЭ. У больных атаксией–телеангиэктазией (с герминативными мутациями в *ATM*) в посмертной ткани головного мозга определяется повышенное количество копий LINE1 по сравнению с нормой [37].

Белковый продукт гена *BRCA1* напрямую влияет на частоту ретротранспозиций LINE1, контролируя трансляцию его открытой рамки считывания (ORF — open reading frame) посредством связывания с матричной РНК данного РЭ. Поэтому дефицит *BRCA1* приводит к нарушению репарации и патологической активации LINE1 [15]. Белок *BRCA1* связывается также с LTR вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), участвуя в его активации во время инфекции [38]. Онкосупрессор Smad-4 подавляет транскрипцию промотора ВИЧ за счет воздействия на Smad-3 и C/EBPbeta (ССААТ box/enhancer binding protein beta), которые являются активаторами LTR [39]. Белки Smad являются также активаторами экспрессии LINE1 в тканях рака молочной железы у человека [40]. Вирус иммунодефицита человека и другие экзогенные вирусы эволюционно связаны с LTR-РЭ [41], поэтому

BRCA1 могут также влиять на HERV подобно другим онкосупрессорам [13].

ВЛИЯНИЕ РЕТРОЭЛЕМЕНТОВ НА ГЕНЫ ОНКОСУПРЕССОРОВ

Инсерции РЭ в области ОСГ являются частыми событиями не только при наследственных опухолевых синдромах, но и при спорадических ЗНО. Это связано с наличием горячих точек мутагенеза для РЭ как в фланкирующих ОСГ локусах, так и в самих генах. Например, частым событием при колоректальном раке являются инсерции AluY5a в 6-й экзон гена *MLH1* [42]. Известно более 100 различных инсерций РЭ, вызывающих заболевания человека, в том числе перемещения в ОСГ, такие как *APC*, *BRCA1*, *BRCA2*, *MSH2* и *NF1* [1]. Так, при исследовании 211 больных с наследственными опухолевыми синдромами было обнаружено 37 уникальных герминативных инсерций РЭ в области 10 ОСГ. В 45,9 % случаев транспозиции происходили в ген *BRCA2*, в остальных — в гены *ATM*, *BRCA1*, *PALB2*, *MSH2*, *MLH1*, *BARD1*, *APC*, *PMS2* [2].

В 3-м экзоне гена *BRCA2* выявлена горячая точка инсерционного мутагенеза для Alu при наследственном раке молочной железы [43, 44]. Ген *MEN1* фланкирован Alu-элементами, рекомбинации которых могут вызывать делецию всего гена. Описаны случаи, когда Alu вызывали герминативную делецию гена *MEN1* при синдроме множественной эндокринной неоплазии [45] и гена *PTCH1* — при синдроме Горлина–Гольца [46]. Около 30 % случаев синдрома Гиппеля–Линдау обусловлены крупными делециями, до 90 % точек разрывов которых локализованы внутри Alu-элементов. Их рекомбинации служат основным механизмом мутаций в гене *VHL*. Наиболее активным в данном отношении является эволюционно молодой элемент AluYa5, расположенный во 2-м интроне гена *VHL* [4]. При туберозном склерозе герминативные делеции ОСГ *TSC2* также связаны с гомологичной рекомбинацией, обусловленной Alu-элементами, расположенными в нескольких интронах (2, 5, 9, 15-м) гена [3]. Около 20 % случаев синдрома Линча связаны с гетерогенными делециями, обусловленными рекомбинациями между Alu в гене *MSH2* [5]. При синдроме Пейтца–Егерса мутации в гене *STK11*, обусловленные вариациями числа копий (CNV), также связаны с наличием специфических Alu молодого подсемейства AluY в горячих точках мутагенеза в области делеций CNV [47].

Семейная ретинобластома может быть обусловлена характерной инсерцией LINE1 в 14-й интрон гена *RBI*. Образуется неканонический акцепторный сайт сплайсинга, и синтезируется дефектный белок [48]. Горячие точки инсерционного мутагенеза обнаружены в 5-м экзоне ОСГ *PTEN* для инсерций Alu при синдроме Коудена [7], а также для транспозиций LINE1 в гене *NF1* при нейрофиброматозе 1-го типа [6]. На рис. 2 представлена схема мутагенного влияния активированных РЭ на ОСГ. Инактивация ОСГ под влиянием

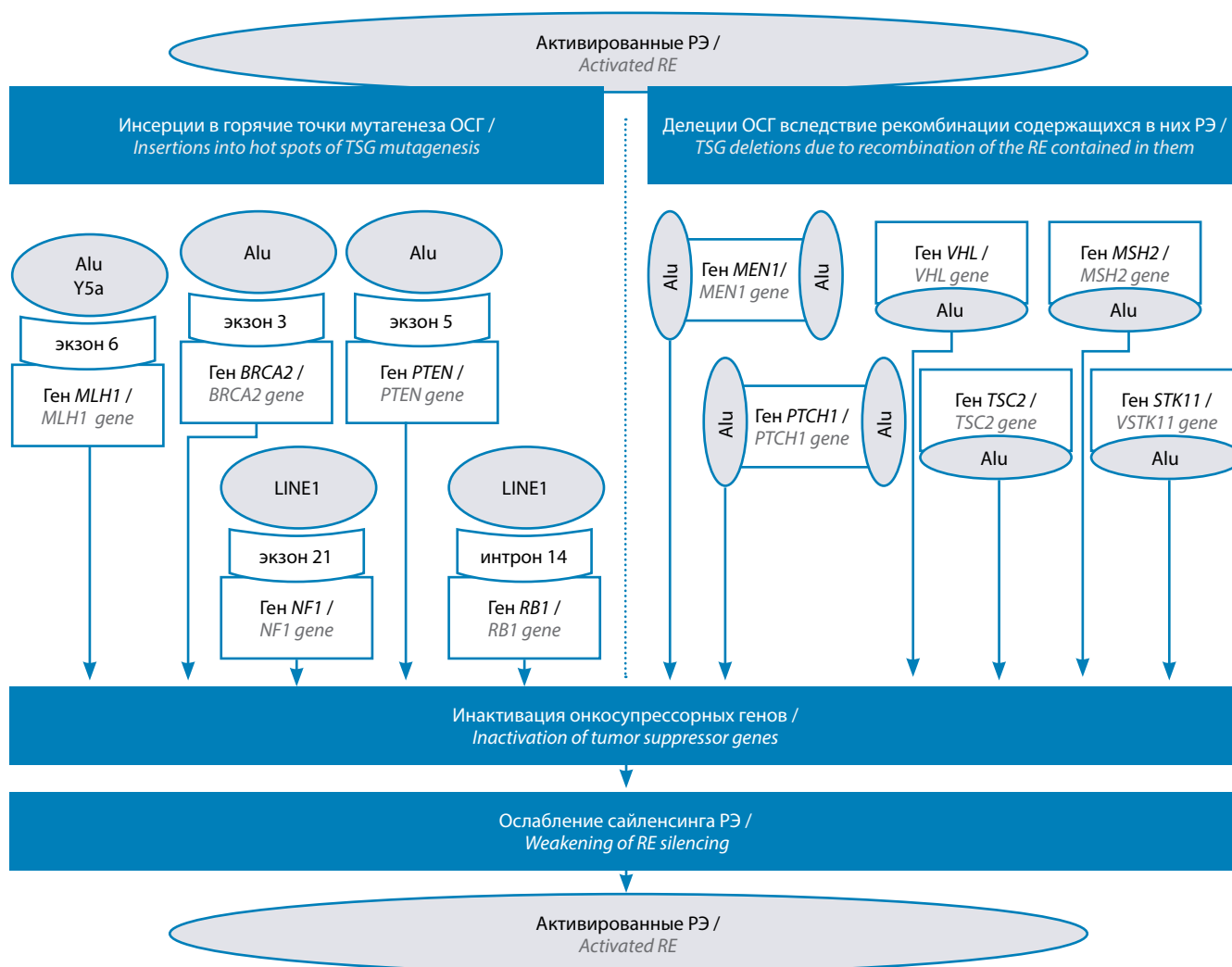


Рис. 2. Влияние ретроэлементов на онкосупрессоры в канцерогенезе. РЭ — ретроэлементы; ОСГ — онкосупрессорные гены
Fig. 2. The effect of retroelements on oncosuppressors in carcinogenesis. RE — retroelements; TSG — tumor suppressor genes

РЭ вызывает ослабление сайленсинга новых РЭ (поскольку они находятся под негативным регуляторным контролем онкосупрессоров). Соответственно, образуется порочный круг, когда вновь активированные РЭ также перемещаются в другие ОСГ или вызывают их делеции вследствие рекомбинации. Наличием горячих точек мутагенеза можно объяснить инактивацию ОСГ в канцерогенезе при развитии наследственных опухолевых синдромов в связи с активацией РЭ. Кроме того, развившаяся геномная нестабильность может способствовать появлению генных мутаций, в том числе во 2-х аллелях генов, вызывавших наследственные опухолевые синдромы. Характерным примером является синдром DICER, при котором наблюдается повышенная частота генных мутаций вследствие возникшей геномной нестабильности [24].

Причиной частых инсерций РЭ в области ОСГ может служить эволюционная взаимосвязь этих генов и транспозонов, последовательности которых сохранились в связи с их адаптивной регуляторной ролью. Например, LINE1 участвуют в эпигенетическом

контроле дифференцировки клеток почек, регулируя экспрессию гена *WT1*. Экспрессия активных LINE1 в пролиферирующих клетках вызывает снижение уровня белка WT1, который является транскрипционным регулятором многих генов, таких как *Bmp7*, *Pax2*, *Egfr* и *Sal1*, необходимых для органогенеза почек [49]. Ретроэлементы также контролируют экспрессию ОСГ на эпигенетическом уровне. Например, из транскрипта РЭ VL30—1 процессируется некодирующая РНК, которая взаимодействует с РНК-связывающими доменами онкосупрессорного белка PSF [50]. Ярким примером регуляторной роли РЭ в отношении белков, участвующих в канцерогенезе, является влияние транспозонов на онкогены.

ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕТРОЭЛЕМЕНТОВ С ОНКОГЕНАМИ

Последовательности РЭ могут быть использованы для активации экспрессии онкогенов в 12–87 % различных типов ЗНО. Данное явление было названо онкоэк-запцией. В 3864 из 7769 образцов злокачественных

опухолей было обнаружено 129 событий активации латентных промоторов РЭ с вовлечением 106 онкогенов [51]. Более того, сами белки, кодируемые эволюционно молодыми HERV-K (HML-2), являются онкогенными. К ним относится Nr9. Данный белок стимулирует пролиферацию стволовых клеток при лейкозе за счет активации β -катенина, ERK, Akt и Notch [52]. Ретроэлементы необходимы также для образования ретрогенов, обладающих онкогенными свойствами. Например, ген *NANOGP8* был сформирован в эволюции около 2 млн лет назад путем ретротранспозиции *NANOG*, который экспрессируется в эмбриональных клетках при нормальном развитии человека. Экспрессия *NANOGP8* характерна для злокачественных клеток, так как усиливает пролиферацию клеток [53].

При расположении РЭ выше начала транскрипции генов они могут быть использованы как альтернативные промоторы без нарушения открытой рамки считывания. Например, для клеток лимфомы Ходжкина характерна активация LTR-РЭ MaLR подсемейства THE1, которые служат драйверами экспрессии протоонкогена *CSF1R* (colony-stimulating factor 1 receptor), участвующего в канцерогенезе [17]. При метастазах колоректального рака гипометилирование LINE1 ведет к активации протоонкогенов *MET*, *RAB3IP* и *CHRM3* [18]. Активация LTR-РЭ LOR1a вызывает экспрессию *IRF5* (interferon regulatory factor 5) при лимфоме Ходжкина [19].

При расположении в интронах протоонкогенов активация РЭ вызывает образование химерных транскриптов, продукты трансляции которых могут обладать функциями онкогенов и способствовать канцерогенезу. При этом новый белок инициирует и усиливает опухолевый рост. У человека в составе 988 генов выявлены LINE1, контролирующие их транскрипцию с помощью обычных и антисмысловых промоторов. Гипометилирование таких LINE1 обнаруживается во всех изученных типах ЗНО [23]. При диффузной В-крупноклеточной лимфоме определяется экспрессия химерного транскрипта LTR2-FABP7 с использованием промотора LTR РЭ семейства LTR2 для протоонкогена *FABP7* (fatty acid-binding protein). При этом пропускается нормальный стартовый кодон ATG, так как матричная РНК под действием LTR2 сплайсируется непосредственно во 2-й экзон. Нормальный белок FABP7 регулирует дифференцировку клеток в головном мозге. Химерный вариант LTR2-FABP7 вызывает усиленную пролиферацию [20]. Протоонкоген *ALK* (anaplastic lymphoma kinase) содержит в 19-м интроне РЭ LTR, а в 18-м интроне — LINE, которые участвуют в регуляции транскрипции *ALK*. При меланоме активация *ALK* обусловлена гипометилированием данного LTR, который служит в качестве промотора гена с образованием онкогенного транскрипта LTR-ALK [21]. Активация данного

гена наблюдается также при ALK-позитивных типах анапластической крупноклеточной лимфомы. Для ALK-негативных типов лимфомы характерна эктопическая экспрессия протоонкогена *ERBB4*, вызванная активацией находящегося в его интроне LTR-РЭ [22]. Инициация колоректального рака может быть вызвана образованием химерного транскрипта протоонкогена *MET* (LINE1-MET) [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При наследственных опухолевых синдромах герминативная инактивация ОСГ вызывает повышенную экспрессию РЭ, которые имеют в своем составе чувствительные к онкосупрессорам регуляторные последовательности. Было доказано, что белковые продукты генов *ATM*, *BRCA1*, *Smad*, *TP53* и *VHL* вызывают сайленсинг РЭ. В связи с этим при наследственных опухолевых синдромах развивается геномная нестабильность с транспозициями в гены онкосупрессоров, которые содержат горячие точки инсерционного мутагенеза, что характерно для генов *BRCA2*, *MLH1*, *NF1*, *PTEN* и *RBI*. Инактивация ОСГ происходит также вследствие рекомбинации РЭ, расположенных в составе их интронов или фланкирующих областей, что было доказано для генов *MEN1*, *PTCH1*, *VHL*, *TSC2*, *MSH2* и *STK11*.

Ретроэлементы также могут оказывать регуляторное влияние на ОСГ, например, LINE1 контролируют экспрессию гена *WT1*, а VL30-1 — гена *PSF*. Повышенная экспрессия РЭ при наследственных опухолевых синдромах может вызывать активацию онкогенов 4 путями. Во-первых, расположенные в интронах протоонкогенов РЭ служат причиной экспрессии химерных транскриптов, обладающих повышенной активностью. Примерами являются LTR2-FABP7, LTR-ALK, LINE1-MET. Во-вторых, расположенные в промоторах РЭ вызывают усиленную экспрессию протоонкогенов, например, MaLR — для *CSF1R*, LINE1 — для *MET*, *RAB3IP* и *CHRM3*. В-третьих, РЭ используются для образования ретрогенов, обладающих онкогенной активностью, как было показано для гена *NANOGP8*. В-четвертых, белковые продукты РЭ могут быть онкогенными, например Nr9 эндогенных ретровирусов HERV-K. Поскольку инактивация 2-го аллеля ОСГ при наследственных опухолевых синдромах является не причиной, а следствием геномной нестабильности, развившейся в результате активации РЭ, можно пересмотреть двухударную гипотезу Кнудсона. Иницирующим событием служит вызванная ослаблением контроля онкосупрессорным белком повышенная экспрессия РЭ, которые активируют онкогены и инактивируют ОСГ, чувствительные к инсерциям.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Hancks D.C., Kazazian H.H. Roles for retrotransposon insertions in human disease. *Mob DNA* 2016;7:9. DOI: 10.1186/s13100-016-0065-9.
2. Qian Y., Mancini-DiNardo D., Judkins T. et al. Identification of pathogenic retrotransposon insertions in cancer predisposition genes. *Cancer Genet* 2017;216–217:159–69. DOI: 10.1016/j.cancergen.2017.08.002.
3. Dabora S.L., Nieto A.A., Franz D. et al. Characterisation of six large deletions in TSC2 identified using long range PCR suggests diverse mechanisms including Alu mediated recombination. *J Med Genet* 2000;37(11):877–83. DOI: 10.1136/jmg.37.11.877.
4. Franke G., Bausch B., Hoffmann M.M. et al. Alu-Alu recombination underlies the vast majority of large VHL germline deletions: Molecular characterization and genotype-phenotype correlation in VHL patients. *Hum Mutat* 2009;30(5):776–86. DOI: 10.1002/humu.20948.
5. Hitchins M.P., Burn J. Alu in Lynch syndrome: a danger SINE. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(10):1527–30.
6. Wimmer K., Callens T., Wernstedt A. et al. The *NFI* gene contains hotspots for L1 endonuclease-dependent de novo insertion. *PLoS Genet* 2011;7(11):e1002371. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002371.
7. Crivelli L., Bubien V., Jones N. et al. Insertion of Alu elements at a PTEN hotspot in Cowden syndrome. *Eur J Hum Genet* 2017;25(9):1087–91. DOI: 10.38/ejhg.2017.81.
8. De Koning A.P., Gu W., Castoe T.A. et al. Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome. *PLOS Genetics* 2011;7(12):e1002384. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002384.
9. Goerner-Potvin P., Bourque G. Computational tools to unmask transposable elements. *Nat Rev Genet* 2018;19:688–704. DOI: 10.1038/s41576-018-0050-x.
10. Kühlen M., Borkhardt A. Cancer susceptibility syndromes in children in the area of broad clinical use of massive parallel sequencing. *Eur J Pediatr* 2015;174(8):987–97.
11. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная генетика в клинической онкологии. *Сибирский онкологический журнал* 2004;2–3:40–7. [Imyanitov E.N., Hanson K.P. Molecular genetics in clinical oncology. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2004;2–3: 40–7. (In Russ.)].
12. Wang T., Zeng J., Lowe C.B. et al. Species-specific endogenous retroviruses shape the transcriptional network of the human tumor suppressor protein p53. *Proc Natl Acad Sci* 2007;104(47):18613–8. DOI: 10.1073/pnas.0703637104.
13. Cherkasova E., Malinzak E., Rao S. et al. Inactivation of the von Hippel–Lindau tumor suppressor leads to selective expression of a human endogenous retrovirus in kidney cancer. *Oncogene* 2011;30(47):4697–706. DOI: 10.1038/onc.2011.179.
14. Montoya-Durango D.E., Ramos K.S. Retinoblastoma family of proteins and chromatin epigenetics: a repetitive story in a few LINEs. *Biomol Concepts* 2011;2(4):233–45. DOI: 10.1515/bmc.2011.027.
15. Mita P., Sun X., Fenyo D. et al. BRCA1 and S phase DNA repair pathways restrict LINE-1 retrotransposition in human cells. *Nat Struct Mol Biol* 2020;27(2):179–91. DOI: 10.1038/s41594-020-0374-z.
16. Tiwari B., Jones A.E., Cailliet C.J. et al. P53 directly repress human LINE1 transposons. *Genes Dev* 2020;34(21–22):1439–51. DOI: 10.1101/gad.343186.120.
17. Lamprecht B., Walter K., Kreher S. et al. Derepression of an endogenous long terminal repeat activates the CSF1R proto-oncogene in human lymphoma. *Nat Med* 2010;16(5):571–9. DOI: 10.1038/nm.2129.
18. Hur K., Cejas P., Feliu J. et al. Hypomethylation of long interspersed nuclear element-1 (LINE-1) leads to activation of proto-oncogenes in human colorectal cancer metastasis. *Gut* 2014;63(4):635–46. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304219.
19. Babaian A., Romanish M.T., Gagnier L. et al. Onco-exaptation of an endogenous retroviral LTR drives IRF5 expression in Hodgkin lymphoma. *Oncogene* 2016;35(19):2542–6. DOI: 10.1038/onc.2015.308.
20. Lock F.E., Rebollo R., Miceli-Royer K. et al. Distinct isoform of FABP7 revealed by screening for retroelement-activated genes in diffuse large B-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci* 2014;111(34):E3534–43. DOI: 10.1073/pnas.1405507111.
21. Wiesner T., Lee W., Obenauf A.C. et al. Alternative transcription initiation leads to expression of a novel ALK isoform in cancer. *Nature* 2015;526(7573):453–7. DOI: 10.1038/nature15258.
22. Scarfò I., Pellegrino E., Mereu E. et al. Identification of a new subclass of ALK-negative ALCL expressing aberrant levels of ERBB4 transcripts. *Blood* 2016;127(2):221–32. DOI: 10.1182/blood-2014-12-614503.
23. Cervantes-Ayala A., Esparza-Garrido R.R., Velazquez-Flores M.A. Long Interspersed Nuclear Elements 1 (LINE1): The chimeric transcript L1-MET and its involvement in cancer. *Cancer Genet* 2020;241:1–11. DOI: 10.1016/j.cancergen.2019.11.004.
24. Thunders M., Delahunt B. Gene of the month: DICER1: ruler and controller. *J Clin Pathol* 2021;74(2):69–72. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-207203.
25. Maki-Nevala S., Valo S., Ristimäki A. et al. DNA methylation changes and somatic mutations as tumorigenic events in Lynch syndrome-associated adenomas retaining mismatch repair protein expression. *EBioMedicine* 2019;39:280–91. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.12.018.
26. Rodriguez-Martin B., Alvarez E.G., Baez-Ortega A. et al. Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition. *Nat Genet* 2020;52(3):306–19. DOI: 10.1038/s41588-019-0562-0.
27. Cortes-Ciriano I., Lee J.J., Xi R. et al. Comprehensive analysis of chromothripsis in 2658 human cancer using whole-genome sequencing. *Nat Genet* 2020;52(3):331–41. DOI: 10.1038/s41588-019-0576-7.
28. Nazaryan-Petersen L., Bertelsen B., Bak M. et al. Germline chromothripsis driven by L1-mediated retrotransposition and Alu/Alu homologous recombination. *Hum Mutat* 2016;37(4):385–95. DOI: 10.1002/humu.22953.
29. Erwin J.A., Paquola A.C.M., Singer T. et al. L1-Associated Genomic Regions are Deleted in Somatic Cells of the Healthy Human Brain. *Nat Neurosci* 2016;19(12):1583–91. DOI: 10.1038/nn.4388.
30. Chen J.M., Cooper D.N. A mechanistic link between L1 retrotransposition and chromothripsis. *Hum Mutat* 2016;37(4):329. DOI: 10.1002/humu.22870.
31. Symer D.E., Connelly C., Szak S.T. et al. Human L1 retrotransposition is associated with genetic instability in vivo. *Cell* 2002;110(3):327–38. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)00839-5.
32. Vogt J., Bengesser K., Claes K.B.M. et al. SVA retrotransposon insertion-associated deletion represents a novel mutational mechanism underlying large genomic copy number changes with non-recurrent breakpoints. *Genome Biol* 2014;15:R80.
33. Poot M. Genes, proteins, and biological pathways preventing chromothripsis. *Methods Mol Biol* 2018;1769:231–51. DOI: 10.1007/978-1-4939-7780-2_15.
34. Anwar S.L., Wulaningsih W., Lehmann U. Transposable elements in human cancer: causes and consequences of deregulation. *Int J Mol Sci* 2017;18(5):pii: E974. DOI: 10.3390/ijms18050974.
35. Bermejo A.V., Ragonnaud E., Daradounis J. et al. Cancer associated endogenous retroviruses: ideal immune

- target for adenovirus-based immunotherapy. *Int J Mol Sci* 2020;21(14):4843. DOI: 10.3390/ijms21144843.
36. Harris C.R., Dewan A., Zupnick A. et al. P53 responsive elements in human retrotransposons. *Oncogene* 2009;28(44):3857–65. DOI: 10.1038/onc.2009.246.
 37. Coufal N.G., Garcia-Perez J.L., Peng G.E. et al. Ataxia telangiectasia mutated (ATM) modulates long interspersed element-1 (L1) retrotransposition in human neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(51):20382–7. DOI: 10.1073/pnas.1100273108.
 38. Guendel I., Meltzer B.W., Baer A. et al. BRCA1 functions as a novel transcriptional cofactor in HIV-1 infection. *Virology* 2015;12:40. DOI: 10.1186/s12985-015-0266-8.
 39. Coyle-Rink J., Sweet T., Abraham S. et al. Interaction between TGFβ signaling proteins and C/EBP controls basal and Tat-mediated transcription of HIV-1 LTR in astrocytes. *Virology* 2002;299(2):240–7. DOI: 10.1006/viro.2002.1439.
 40. Miret N., Zappia C.D., Altamirano G. et al. AhR ligands reactivate LINE-1 retrotransposon in triple-negative breast cancer cells MDA-MB-231 and non-tumorigenic mammary epithelial cells NMuMG. *Biochem Pharmacol* 2020;175:113904. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113904.
 41. Sotero-Caio C.G., Platt R.N., Suh A., Ray D.A. Evolution and diversity of transposable elements in vertebrate genomes. *Genome Biol Evol* 2017;9(1):161–77. DOI: 10.1093/gbe/evw264.
 42. Solassol J., Larriex M., Leclerc J. et al. Alu element insertion in the MLH1 exon 6 coding sequence as a mutation predisposing to Lynch syndrome. *Hum Mutat* 2019;40(6):716–20. DOI: 10.1002/humu.23725.
 43. Machado P.M., Brandao R.D., Cavaco B.M. et al. Screening for a BRCA2 rearrangement in high-risk breast/ovarian cancer families: evidence for a founder effect and analysis of the associated phenotypes. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2027–34. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.9443.
 44. Peixoto A., Santos C., Pinto P. The role of targeted BRCA1/BRCA2 mutation analysis in hereditary breast/ovarian cancer families of Portuguese ancestry. *Clin Genet* 2015;88(1):41–8. DOI: 10.1111/cge.12441.
 45. Yoshiji S., Iwasaki Y., Iwasaki K. et al. Alu-mediated MEN1 gene deletion and loss of heterozygosity in patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Hum Genet* 2020;130(4):485–91. DOI: 10.1007/s00439-020-02419-y.
 46. Fujii K., Ishikawa S., Uchikawa H. et al. High-density oligonucleotide array with subkilobase resolution reveals breakpoint information of submicroscopic deletions in nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Hum Genet* 2007;122(5):459–66. DOI: 10.1007/s00439-007-0419-y.
 47. Borun P., De Rosa M., Nedoszytko B. et al. Specific Alu elements involved in a significant percentage of copy number variations of the STK11 gene in patients with Peutz–Jeghers syndrome. *Fam Cancer* 2015;14(3):455–61. DOI: 10.1007/s10689-015-9800-5.
 48. Rodriguez-Martin C., Cidre F., Fernandez-Teijeiro A. et al. Familial retinoblastoma due to intronic LINE-1 insertion causes aberrant and noncanonical mRNA splicing of the RB1 gene. *J Hum Genet* 2016;61(5):463–6. DOI: 10.1038/jhg.2015.173.
 49. Ramos K.S., Montoya-Durango D.E., Teneng I. et al. Epigenetic control of embryonic renal cell differentiation by L1 retrotransposon. *Birth Defects Res. A Clin Mol Teratol* 2011;91(8):693–702. DOI: 10.1002/bdra.20786.
 50. Garen A. From a retrovirus infection of mice to a long noncoding RNA that induces proto-oncogene transcription and oncogenesis via an epigenetic transcription switch. *Signal Transduct. Target Ther* 2016;1:16007. DOI: 10.1038/sigtrans.2016.7.
 51. Jang H.S., Shah N.M., Du A.Y. et al. Transposable elements drive widespread expression of oncogenes in human cancer. *Nat Genet* 2019;51(4):611–7. DOI: 10.1038/s41588-019-0373-3.
 52. Chen T., Meng Z., Gan Y. et al. The viral oncogene Np9 acts as a critical molecular switch for co-activating beta-catenin, ERK, Akt and Notch1 and promoting the growth of human leukemia stem/progenitor cells. *Leukemia* 2013;27(7):1469–78.
 53. Fairbanks D.J., Fairbanks A.D., Ogden T.H. et al. NANOGP8: evolution of a human-specific retro-oncogene. *G3 (Bethesda)* 2012;2(11):1447–57. DOI: 10.1534/g3.112.004366.

Вклад авторов

Р.Н. Мустафин: разработка дизайна исследования, анализ научной литературы по теме статьи, обработка полученных данных, написание текста статьи, редактирование статьи;
Э.К. Хуснутдинова: редактирование текста статьи.

Authors' contributions

R.N. Mustafin: developing the research design, analysis of scientific literature on the topic, processing the results, article writing, article editing;
E.K. Khusnutdinova: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.Н. Мустафин / R.N. Mustafin: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>
Э.К. Хуснутдинова / E.K. Khusnutdinova: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 04.05.2021. Принята к публикации: 15.11.2021.

Article submitted: 04.05.2021. Accepted for publication: 15.11.2021.