

30 ЛЕТ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Н.Д. ТРОНЬКО, В.М. ПУШКАРЕВ

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины, Киев
E-mail: pushkarev.vm@gmail.com.

Приведены данные по основным молекулярно-генетическим механизмам образования папиллярной карциномы щитовидной железы. Проанализировано участие ионизирующей радиации в патогенезе рака. Показана роль микроокружения опухоли, воспалительных процессов и ядерного транскрипционного фактора NF-κB в инициации и развитии папиллярной карциномы щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярная карцинома, онкогены, ионизирующая радиация, воспаление, NF-κB.

Введение

Одним из наиболее серьезных последствий аварии на Чернобыльской АЭС является существенное возрастание количества случаев заболевания раком щитовидной железы (ЩЖ). Согласно данным Научного комитета ООН по действию атомной радиации это увеличение подтверждено в нескольких аналитических исследованиях, которые показали достоверную связь между повышенной заболеваемостью раком ЩЖ и индивидуальными полученными дозами радиоактивного йода, выброшенного во время аварии. Папиллярная карцинома ЩЖ — единственный тип злокачественного образования, в патогенезе которого установлена роль ионизирующей радиации (ИР).

Рак щитовидной железы является наиболее распространенным и изученным типом эндокринных опухолей. Рост заболеваемости папиллярной карциномой ЩЖ после облучения радиойодом предоставляет возможность изучить молекулярные механизмы патогенеза этого типа рака. Для комплексных исследований на базе Института эндокринологии НАМН Украины создан Чернобыльский Банк Ткани (СТВ, www.chernobyltissuebank.com), который с 1998 г. обеспечивает систематический сбор постоперационных опухолей ЩЖ у жителей из за-

грязненных радиоактивными материалами регионов Украины и России.

Возникновение и развитие злокачественных новообразований ЩЖ связывают с мутациями, делециями и перестройками в нескольких важных генах — RET, B-Raf, Ras [1], которые входят в состав MAPK-каскада, контролирующего деление клетки. В результате нарушения функции указанных генов этот сигнальный каскад приобретает независимость от ростовых факторов и становится конститутивно активным, что ведет к неконтрольной пролиферации. Кроме того, к канцерогенезу ЩЖ причастны гены, кодирующие c-Met, c-Myc, PTEN, TRK, NF-κB и ряд других факторов [2].

Перестройки RET/PTC

Возникновение папиллярной карциномы (PTC) связывают прежде всего с хромосомной перестройкой гена рецепторной (рецептор ростового фактора нервов) тирозинкиназы RET, в результате которой промотор и N-концевой домен других генов соединяются с C-концевым доменом RET (домен внутриклеточной тирозинкиназы). Все точки разрыва для реаранжировки расположены внутри 11 интрона гена на хромосоме 10q11.2. Перестройки характерны только для PTC и часто наблюдаются в наибольших карциномах, что свидетельствует в пользу их участия в раннем канцерогенезе [3, 4].

Первые исследования опухолей, связанных с выбросом радиоактивных материалов в результате аварии на Чернобыльской АЭС, выявили очень высокий процент RET-перестроек (до 87 %), преимущественно RET/PTC3 (58 %). Высказывались предположения, что такие перестройки могут быть маркером опухолей, индуцированных ионизирующей радиацией [5]. Более поздними исследованиями установлено, что это может быть связано с возрастом пациентов, так как RET/PTC-реаранжировки с аналогичной частотой и распространенностью

наблюдались в спорадических папиллярных карциномах детей и пациентов молодого возраста [6]. Следовательно, эти данные могут отражать связь между RET/PTC3-перестройками и возрастом пациента на момент постановки диагноза, а также с морфологией опухоли в большей мере, чем с облучением. Кроме того, уровень экспрессии RET/PTC в карциномах варьирует в результате неоднородного распределения онкогена в пределах конкретной опухоли [7]. Последний факт свидетельствует о том, что такие перестройки не могут быть иницирующим событием, следовательно высокая частота этого изменения не связана напрямую с воздействием ИР. Необходимо все же отметить, что с возрастанием латентного периода (время между облучением и операцией) процент RET/PTC3 уменьшается до 35 и выравнивается с количеством RET/PTC1 [8].

Следствием перестройки является создание химерных форм рецептора с конститутивно-активной тирозинкиназой. Таких перестроек сейчас насчитывают 17, но наиболее распространены RET/PTC1 и RET/PTC3 [4]. RET/PTC1 образуется путем парацентрической инверсии длинного плеча хромосомы 10, что приводит к слиянию гена тирозинкиназы с геном *H4 (CCDC6, D10S170)*. RET/PTC3 является результатом внутривнутрихромосомной перестройки, в результате которой происходит слияние с геном *NCOA4 (RFG, ELE1)*. Вследствие этих перестроек происходит потеря рецептором внеклеточной и трансмембранной частей и переход такой урезанной формы в цитозоль. Промотор гена со стороны 5'-конца, под контроль которого попадает часть гена *RET*, обеспечивает экспрессию химерного гена. Для участия химерного продукта в сигнальных процессах необходима димеризация, которая обеспечивается наличием домена из N-концевого фрагмента гена-партнера, содержащего элементы свернутой спирали [1, 9]. Следующей стадией активации тирозинкиназы является аутофосфорилирование по специфическим тирозиновым остаткам, усиливающее взаимодействие рецептора с эффекторными белками. Известны три типа белков RET, которые образуются в результате альтернативного сплайсинга – RET9, RET43 и RET51. Они характеризуются одинаковой аминокислотной последовательностью до 1063-го остатка и следую-

ющей за ним C-концевой последовательности [1, 9]. Все сайты фосфорилирования RET являются общими для этих вариантов и служат местами, обуславливающими взаимодействие с сигнальными белками. Фосфорилирование остатка тирозина pY905 обеспечивает взаимодействие с адаптерными белками Grb7 и Grb10, содержащими домен SH2; остаток pY1015 способствует ассоциации с фосфолипазой C и последующей активации протеинкиназы C, а pY1062 – связи с Shc и Frs2. Фосфорилирование остатка тирозина pY1062 активирует сигнальный каскад Shc-Ras-Raf-MEK-ERK, который иницирует синтез ДНК и деление клетки. Скорость образования опухоли уменьшается при замене тирозинов pY905, pY1015, pY1062 фенилаланином, но особенно заметно при замене тирозина pY905. Этот факт подчеркивает роль адаптерных белков Grb7 и Grb10 в трансформации клеток ЩЖ, но в то же время свидетельствует о важности всех трех сигнальных путей [1, 9].

Кроме хромосомы 10, выявлены и другие хромосомные точки разрыва на 1p32-36, 1p11-13, 1q22, 3p25-26, 7q32-36 и делеции на 11q, но их значение в патогенезе PTC остается невыясненным [4].

Сопоставление генетического материала детей и взрослых, а также случаев RET/PTC(+) и RET/PTC(-) показало, что делеции происходят с более высокой частотой, чем амплификации. Это легко объяснить, так как облучение вызывает хромосомные разрывы, которые могут привести к делециям, транслокациям и инверсиям. Делеции выявлены преимущественно на хромосомах 1, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 19, 20, 22, а амплификации – на хромосомах 10, 12, 19, 20, 21. Случаи RET/PTC(+) существенно отличались по участку на хромосоме 1p, который отсутствовал у взрослых, но не у детей. Кроме того, случаи RET/PTC(+) достоверно отличались от RET/PTC(-) делециями на хромосомах 1p, 7p, 9, 13q и амплификациями на хромосомах 3q, 4p, 12Q, 21q [10].

Эти aberrации более специфичны для спорадического канцерогенеза в щитовидной железе, чем для вызванного ИР, и не могут рассматриваться в качестве специфических для облучения биомаркеров. Изучение спектра ге-

нов в измененных областях выявило 31 ген-кандидат, которые участвуют в прогрессии опухолей, и 21 ген-супрессор опухолей, которые специфически картируются в удаленных участках хромосом. Идентифицированные гены участвуют в сигнальных путях, связанных с апоптозом, интерлейкином-27, рецептором ангиопоэтина и сигнальными каскадами PI3K/MAPK. Полученные данные отражают гетерогенность постчернобыльских РТС, которая предполагает существование различных путей развития опухоли [4, 11].

Наши исследования спорадических РТС показали, что изменения числа копий (CNA) генов обнаруживаются с невысокой частотой. Несколько амплификаций обнаружено на хромосоме 22, а также на хромосомах 1 и 12q. Другие, менее частые амплификации наблюдались на хромосомах 5p, 9q, 16p и 21q. Делеции идентифицированы в хромосомах 21q и 14q [12].

Прямых доказательств того, что число хромосомных aberrаций в ИР-индуцированных РТС выше, чем в спорадических, нет. Тем не менее некоторые aberrации чаще возникают после радиационного облучения. В частности, в хромосоме 22 у постчернобыльских больных наблюдались изменения, которые были связаны с агрессивностью опухоли у молодых пациентов [13]. Экспрессию генов на этих участках сравнивали со спорадическими опухолями. Показано, что в постчернобыльских педиатрических РТС, но не в спорадических РТС, усиливается экспрессия 41 гена и наиболее заметно – генов *TESC*, *PDZRN4*, *TRAA/TRDA*, *GABBR2*, *CA12*, *MPZL2*, *SCG5*, *PDZK1IP1*, *AMIG02*, *NOVA2* и *TNIK*. Наблюдалось также подавление экспрессии 24 генов, особенно *PAPSS2*, *PDLIM3*, *BEX1*, *ANK2*, *SORBS2*, *PPARGCIA*, *MT1M*, *CTGRF*, *LYVE1* и *OGDHL* [4]. Возможно, в перспективе эти гены могут оказаться полезными в качестве маркеров радиационного облучения.

В упомянутых исследованиях не удалось надежно определить биомаркеры, характерные для радиационного облучения. Это может быть частично связано с дизайном исследований и необходимостью учитывать при сравнении множество разных факторов, таких как возраст, этническое происхождение, гистология опухоли, уровень йододефицита местности и др.

Мутации B-Raf

Важным открытием стало выявление онкогенной мутации T1799A в гене B-типа серинтреониновой протеинкиназы Raf – B-Raf [14, 15]. В результате в 600-м аминокислотном остатке соответствующего полипептида происходит замещение валина на глютаминовую кислоту (B-Raf-V600E), что приводит к конститутивной активации киназы. Чаще всего мутации сосредоточены в экзонах 11 и 15 (90 %) гена B-Raf, кодирующих его протеинкиназный домен [16].

Существуют три изоформы Raf – A-Raf, B-Raf и C-Raf. Последняя изоформа экспрессируется во всех тканях и является вышестоящим звеном по каскаду относительно MEK-ERK, который опосредует главным образом пролиферативные и антиапоптотические механизмы в клетке [17]. B-Raf доминирует в фолликулярных клетках ЩЖ [1, 9] и является наиболее активной среди других изоформ по связыванию и фосфорилированию MEK. Эта мутация встречается примерно в 36–70 % случаев спорадической папиллярной карциномы ЩЖ, преимущественно в относительно агрессивных ее подтипах, таких как высококлеточная РТС. Мутация в V600 в активационной петле белка B-Raf нарушает ее взаимодействие с контролирующей активностью киназы R-петлей, что и определяет конститутивность активации. Мутации в гене B-Raf обычно исключают другие типы генетических нарушений, что подтверждает их независимость в онкогенезе. Поскольку такие мутации наблюдаются только в РТС и анапластических карциномах, развивающихся из РТС, их можно использовать как маркер этих новообразований ЩЖ [14, 15].

Новые факторы, участвующие в патогенезе РТС

Исследования с использованием полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) спорадических РТС взрослых и белорусских случаев в возрасте от 0–18 лет на момент аварии показали, что общий SNP-маркер, rs965513, расположенный в районе гена *FOXA1* на хромосоме 9q22.33, обнаруживает сильную корреляцию как со спорадическими, так и связанными с облучением РТС [18]. *FOXE1* (TTF-2)-фактор,

участвующий в дифференцировке щитовидной железы, а также активирующий транскрипцию генов тиропероксидазы (*TPO*) и тироглобулина (*TG*), является наиболее сильным маркером, ассоциированным с риском РТС. Другим таким маркером является нейрегулин-1 (*NRG1*) – белок, отличающийся обилием изоформ и выполняемых в организме функций. Структура белка определяется одноименным геном *NRG1*, расположенным на хромосоме 8. Еще несколько маркеров ассоциируются только с риском развития спорадического рака ЩЖ – в районе генов *DIRC3* на хромосоме 2q35 и *NKX2-1*, *MBIP* на хромосоме 14q13.3 [4, 19, 20].

Роль ИР в патогенезе папиллярной карциномы ЩЖ

Несмотря на 30-летний период интенсивных исследований, четких, однозначных доказательств в пользу ИР-индуцированной природы рака ЩЖ получено немного. Действие радиации ассоциировалось главным образом с перестройками в гене *RET*. В пользу этого предположения свидетельствуют несколько фактов.

1. Двухнитевые разрывы являются характерным следствием облучения ткани ИР. Рост же частоты таких разрывов делает возможным различные перестройки в пределах гена [21].

2. Исследования *in vitro* эффектов облучения показывают усиление характерной ферментативной активности, связанной с репарацией ДНК после двухнитевых разрывов, которая свидетельствует в пользу ИР-специфического ответа, связанного с перестройкой генов в клетках щитовидной железы [4].

3. Облучение клеток или эксплантов ЩЖ приводит к развитию перестроек *RET/PTC* уже в течение нескольких часов [22].

4. Опухоли ЩЖ, индуцированные у детей после Чернобыльской аварии, также преимущественно содержат перестройки *RET/PTC3* [8].

5. Получены данные, свидетельствующие о повышенной чувствительности к ИР участка генома, содержащего ген *RET* [23].

Однако, как уже указывалось, перестройки *RET/PTC* в постчернобыльских РТС не могут служить маркерами, связанными с облучением.

Косвенными доказательствами ИР-индуцированности РТС можно считать следующие данные.

1. Через пять лет после аварии резко возросло число случаев детского рака ЩЖ, особенно среди детей в возрасте до четырех лет. Среди детей, рожденных после 1986 г., уровень заболеваемости раком щитовидной железы снизился почти до фонового уровня. Этот факт свидетельствует о том, что значительное увеличение числа случаев заболевания связано с внутренним воздействием радиоактивного йода [20, 24].

2. В ранних случаях почти все РТС были солидного типа, что являлось уникальной особенностью канцерогенеза после аварии на ЧАЭС. В дальнейшем наблюдалось смещение к классическому типу РТС, который менее агрессивен. Этот подтип распространен в детских спорадических карциномах [20].

3. Очень высокий процент перестроек *RET/PTC3* в ранних РТС и последующий сдвиг к перестройкам *RET/PTC1* зафиксирован по мере возрастания латентного периода [8].

Кроме косвенных, существуют и прямые доказательства зависимости канцерогенеза ЩЖ от облучения.

Поиск изменений генома, которые коррелируют с воздействием радиации, показал, что амплификация ДНК на хромосоме 7 (7p14.1-q11.23) наблюдалась исключительно у пациентов, подвергшихся воздействию радиации после Чернобыльской аварии. Изменения отсутствовали в необлученной группе и наблюдались в 13 из 33 случаев облученной группы. Амплификация в 7q11 может быть признана первым потенциальным маркером облучения. По данным анализа идентифицированные на этом участке хромосомы связаны с развитием опухоли [6].

Методом aCGH (array comparative genomic hybridization) нами определено одиночное CNA (изменение числа геномных копий) в РТС из Украинско-Американской когорты (UkrAm), которое было в значительной степени связано с латентностью, полом, дозой облучения и статусом мутаций *B-Raf-600E*. Ранее выявленная ИР-ассоциированная дупликация участков хромосомы 7q11.22-11.23 присутствовала в 29 % случаев. Кроме того, сравнение наших данных по ИР-связанным РТС с данными по спорадическим РТС показало изменение числа

копий генов *NF2* и *CHEK2*, участвующих в развитии опухоли [25–27].

Поскольку у облученной группы наблюдается увеличение ДНК в 7q11.22-11.23, вполне вероятно, что существуют другие молекулярные подгруппы и пути ИР-индуцированного канцерогенеза. Так, нами обнаружено, что ген *CLIP2* (Cap-Gly domain containing linker protein 2) сверхэкспрессирован в облученной группе. Кроме того, экспрессия генов *PMS2L1*, *PMS2L3* (репарация ДНК) и *STAG3L3* коррелирует с амплификацией в 7q11.22-11.23. Таким образом, специфическая амплификация участка хромосомы 7q11 и избыточная экспрессия гена *CLIP2* могут считаться радиационно-зависимыми молекулярными маркерами [6]. Регуляторная сеть гена *CLIP2* включает гены *BAG2*, *CHST3*, *KIF3C*, *NEURL1*, *PPIL3* и *RGS4*, что предполагает участие *CLIP2* в фундаментальных канцерогенных процессах, включая апоптоз, MAPK-сигналинг и генетическую нестабильность [27].

При изучении полиморфизма гена *TP53* (72-й кодон) обнаружено, что гомозиготы Arg/Arg встречались значительно реже у взрослых пациентов, чем у детей и подростков [28]. Аллельная комбинация Arg72Pro коррелирует с повышенным риском ИР-зависимой РТС у детей, подростков и молодых взрослых. При анализе сочетаний *ATM/TP53* (rs1801516/rs664677/rs609429/rs1042522) обнаружено, что генотип GG/TC/CG/GC тесно связан с ИР-индуцированными РТС [29].

Изучение зависимости транскриптома от радиационной дозы выявило множество генов, уровень экспрессии которых достоверно отличался в опухолях и нормальной ткани ЩЖ. Экспрессия 11 из этих генов зависела от полученной дозы. Девять генов контролируют клеточную адгезию (*AJAP1*, *FAM38A*), энергетический обмен (*CA12*), транскрипцию или метилирование ДНК (*LMO3*, *ZNF493*, *MTA1*, *SLC19A1*), рост/дифференциацию (*CDK12*, *ACVR2A*). Эти пути определяют клеточный ответ на ионизирующее излучение [30]. Важность пяти генов (*CA12*, *GENT7*, *LMO3*, *SLC43A3* и *FAM38A*) подтверждена другими исследователями в постчернобыльских и других радиационно-индуцированных опухолях ЩЖ у детей [31].

Небольшие, но существенные различия в профилях экспрессии генов обнаружены между РТС облученной (постчернобыльской) и необлученной группами. Показано, что экспрессия 10 генов (*PPME1*, *HDAC11*, *SOCS7*, *CIC*, *THRA*, *ERBB2*, *PPP1R9A*, *HDGF*, *RAD51A1* и *CDK1*) связана с предшествующей низкой дозой ИР-облучения [32].

B-Raf-онкоген, часто мутированный в РТС у взрослых пациентов, также обнаружен в активированном состоянии в небольшом количестве ИР-индуцированных РТС в результате инверсии на хромосоме 7q. Активация B-Raf в РТС происходит в результате слияния AKAP9-B-Raf путем хромосомной перестройки [14]. Это достаточно редкое событие в спорадических РТС и более распространено в ИР-индуцированных опухолях.

Влияние микроокружения опухоли

Нельзя не отметить влияние окружения (ниши) опухоли, определяющего ее возникновение и развитие. Возможное участие микроокружения в канцерогенезе щитовидной железы основывается на наблюдениях, согласно которым хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) часто сопровождается злокачественной трансформацией ткани ЩЖ [33]. Представляется вероятным, что РТС может развиваться, если клетки с онкогенными мутациями сосуществуют в железе с АИТ. Нарушение тканевого гомеостаза из-за хронического воспаления может создать условия для пролиферации клеток, несущих спонтанную перегруппировку RET/РТС [34]. Здесь нужно отметить роль NF-κB, эффекты которого связаны с торможением апоптоза, активацией пролиферации клеток, прогрессией опухолей, их инвазивностью, а также устойчивостью к облучению и химиотерапии. Важно также, что облучение клеток активирует сигнальный каскад NF-κB. В карциномах ЩЖ наблюдается конститутивная активация NF-κB и значительно увеличивается количество мРНК и белка p65 по сравнению с нормальными клетками, подтверждающее участие NF-κB в генезисе рака ЩЖ [35, 36]. Перестройки RET/РТС, а также мутации B-Raf и Ras активируют MAPK-каскад, который в свою очередь приводит к активации

NF-κB и опосредованной онкогенами прогрессии агрессивного поведения РТС [2, 37]. Показано также, что в клетках папиллярного рака ЩЖ человека мутация В-Raf-V600E активизирует не только MAPK, но и сигнальный путь NF-κB, что повышает устойчивость к апоптозу и усилению инвазивного потенциала клеток [38]. Нами установлена обратная связь между NF-κB и В-Raf: подавление активности фактора специфическими ингибиторами инактивирует В-Raf [39]. Есть данные, что перестройка RET/PTC3 может также активировать канонический путь NF-κB через стабилизацию NF-κB-индуцирующей киназы (NIK) в РТС [40]. Слияние генов PAX8-PPARγ в результате хромосомной транслокации приводит к потере способности PPARγ ингибировать активацию NF-κB и определяет активацию циклина D1, который репрессирует проапоптотические факторы [35]. Генетический фон RET/PTC3 связан с секрецией провоспалительных медиаторов, в том числе GM-CSF и MCP-1, контролируемых NF-κB, и подавляет врожденный иммунитет против рака [37]. Воспалительный процесс хронически активизирует NF-κB, что в свою очередь стимулирует экспрессию цитокинов, хемокинов, факторов роста и каскадов протеаз, которые способствуют инициации, прогрессу опухолей и обеспечивают нишу для злокачественной трансформации.

* *
*

Таким образом, постепенно накапливаются достаточно убедительные доказательства в пользу радиационно-индуцированной природы постчернобыльских РТС. Дальнейшие исследования, использующие весь арсенал современных методов молекулярной генетики и биологии, позволят установить более полный спектр биологических маркеров и выяснить тонкие механизмы радиационного воздействия на ткань железы. Знание механизмов, приводящих к малигнизации ткани ЩЖ, даст возможность разрабатывать новые подходы для лечения наиболее агрессивных и устойчивых к радиойодотерапии форм папиллярной карциномы.

30 YEARS OF THE CHERNOBYL ACCIDENT. MOLECULAR GENETIC MECHANISMS OF CARCINOGENESIS OF THYROID GLAND

N.D. Tronko, V.M. Pushkarev

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, NAMS of Ukraine, Kyiv
E-mail: pushkarev.vm@gmail.com

The review presents data on the basic molecular genetic mechanisms of formation of papillary thyroid carcinoma. The participation of ionizing radiation in the cancer pathogenesis was analyzed. The role of tumor microenvironment, inflammation and nuclear transcription factor NF-κB in the initiation and development of papillary thyroid carcinoma was shown.

30 РОКІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

М.Д. Тронько, В.М. Пушкарёв

Наведено дані щодо основних молекулярно-генетичних механізмів утворення папілярної карциноми щитоподібної залози. Проаналізовано участь іонізуючої радіації в патогенезі раку. Показана також роль мікрооточення пухлини, запальних процесів і ядерного транскрипційного фактора NF-κB в ініціації та розвитку папілярної карциноми щитоподібної залози.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Pushkarev, V.M., Kovzun, O.I., Tronko, M.D. Molecular-genetic mechanisms of malignant thyroid tumors formation, *J. AMN Ukraine*, 2009, vol. 15, no. 1, pp. 116–127.
2. Xing, M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer, *Nat. Rev. Cancer*, 2013, vol. 13, pp. 184–199.
3. Zhu, Z., Ciampi, R., Nikiforova, M.N., Gandhi, M., Nikiforov, Y.E. Prevalence of RET/PTC rearrangements in thyroid papillary carcinomas: effects of the detection methods and genetic heterogeneity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, vol. 91, pp. 3603–3610.
4. Schoetz, U., Saenko, V., Yamashita, S., Thomas, G.A. Molecular biology studies of Ukrainian thyroid cancer after Chernobyl, *Thyroid Cancer in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology*, Nagasaki: NASHIM, 2014, 175 p.
5. Voscoboynyk, L.G., Kostyuchenko, N.M., Pushkarev, V.M., Bogdanova, T.I., Tronko, M.D. Analysis of the expression of RET/PTC oncogenes in postchernobyl papillary thyroid carcinomas of pa-

- tients from different age groups, *Ukr. Biochem. J.*, 2010, vol. 82, no. 5, pp. 68–72.
6. Hess, J., Thomas, G., Braselmann, H., Bauer, V., Bogdanova, T., Wienberg, J., Zitzelsberger, H., Unger, K. Gain of chromosome band 7q11 in papillary thyroid carcinomas of young patients is associated with exposure to low-dose irradiation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, no. 23, pp. 9595–9600.
 7. Unger, K., Zurnadzhly, L., Walch, A., Mall, M., Bogdanova, T., Braselmann, H., Hieber, L., Tronko, N., Hutzler, P., Jeremiah, S., Thomas, G., Zitzelsberger, H. RET rearrangements in post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas with a short latency analysed by interphase FISH, *Br. J. Cancer*, 2006, vol. 94, pp. 1472–1477.
 8. Voskoboinyk, L.G. Molecular-genetic aspects of thyroid papillary carcinomas development, *J. AMS Ukraine*, 2010, vol. 16, no. 4, pp. 605–629.
 9. Fagin, J.A. How thyroid tumors start and why it matters: kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy, *J. Endocrinol.*, 2004, vol. 183, pp. 249–256.
 10. Unger, K., Malisch, E., Thomas, G., Braselmann, H., Walch, A., Jackl, G., Lewis, P., Lengfelder, E., Bogdanova, T., Wienberg, J., Zitzelsberger, H. Array CGH demonstrates characteristic aberration signatures in human papillary thyroid carcinomas governed by RET/PTC, *Oncogene*, 2008, vol. 27, no. 33, pp. 4592–4602.
 11. Richter, H., Braselmann, H., Hieber, L., Thomas, G., Bogdanova, T., Tronko, N., Zitzelsberger, H. Chromosomal imbalances in post-chernobyl thyroid tumors, *Thyroid*, 2004, vol. 14, pp. 1061–1064.
 12. Stein, L., Rothschild, J., Luce, J., Cowell, J.K., Thomas, G., Bogdanova, T.I., Tronko, M.D., Hawthorn, L. Copy number and gene expression alterations in radiation-induced papillary thyroid carcinoma from chernobyl pediatric patients, *Thyroid*, 2010, vol. 20, no. 5, pp. 475–487.
 13. Rodrigues, R., Roque, L., Espadinha, C., Pinto, A., Domingues, R., Dinis, J., Catarino, A., Pereira, T., Leite, V. Comparative genomic hybridization, BRAF, RAS, RET, and oligo-array analysis in aneuploid papillary thyroid carcinomas, *Oncol. Rep.*, 2007, vol. 18, pp. 917–926.
 14. Ciampi, R., Nikiforov, Y.E. RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in thyroid tumorigenesis, *Endocrinology*, 2007, vol. 148, no. 3, pp. 936–941.
 15. Xing, M. BRAF mutation in thyroid cancer: Pathogenic role, molecular bases, and clinical implications, *Endocrine Rev.*, 2007, vol. 28, no. 7, pp. 742–762.
 16. Voskoboinyk, L.G. Oncogenes Ret/Ptc and mechanisms of their involvement in thyroid carcinogenesis, *Ukr. Biochem. J.*, 2009, vol. 81, no. 6, pp. 17–25.
 17. Burotto, M., Chiou, V.L., Lee, J.M., Kohn, E.C. The MAPK pathway across different malignancies: a new perspective, *Cancer*, 2014, vol. 120, no. 22, pp. 3446–3456.
 18. Kimmel, R.R., Zhao, L.P., Nguyen, D., Lee, S., Aronszajn, M., Cheng, C., Troshin, V.P., Abrosimov, A., Delrow, J., Tuttle, R.M., Tsyb, A.F., Kopecky, K.J., Davis, S., Neiman, P.E. Microarray comparative genomic hybridization reveals genome-wide patterns of DNA gains and losses in post-hermobyly thyroid cancer, *Radiat. Res.*, 2006, vol. 166, pp. 519–531.
 19. Takahashi, M., Saenko, V.A., Rogounovitch, T.I., Kawaguchi, T., Drozd, V.M., Takigawa-Imamura, H., Akulevich, N.M., Ratanajaraya, C., Mitsutake, N., Takamura, N., Danilova, L.I., Lushchik, M.L., Demidchik, Y.E., Heath, S., Yamada, R., Lathrop, M., Matsuda, F., Yamashita, S. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl, *Hum. Mol. Genet.*, 2010, vol. 19, pp. 2516–2523.
 20. Suzuki, K., Mitsutake, N., Saenko, V., Yamashita, S. Radiation signatures in childhood thyroid cancers after the Chernobyl accident: possible roles of radiation in carcinogenesis, *Cancer Sci.*, 2015, vol. 106, no. 2, pp. 127–133.
 21. Gandhi, M., Dillon, L.W., Pramanik, S., Nikiforov, Y.E., Wang, Y.H. DNA breaks at fragile sites generate oncogenic RET/PTC rearrangements in human thyroid cells, *Oncogene*, 2010, vol. 29, no. 15, pp. 2272–2280.
 22. Knostman, K.A.B., Jhiang, S.M., and Capen, C.C. Genetic alterations in thyroid cancer: the role of mouse models, *Vet. Pathol.*, 2007, vol. 44, pp. 1–14.
 23. Volpato, C.B., Martínez-Alfaro, M., Corvi, R., Gabus, C., Sauvaigo, S., Ferrari, P., Bonora, E., De Grandi, A., Romeo, G. Enhanced sensitivity of the RET proto-oncogene to ionizing radiation in vitro, *Cancer Res.*, 2008, vol. 68, no. 21, pp. 8986–8992.
 24. Tronko, M.D., Howe, G.R., Bogdanova, T.I., Bouville, A.C., Epstein, O.V., Brill, A.B., Likhtarev, I.A., Fink, D.J., Markov, V.V., Greenbaum, E., Olijnyk, V.A., Masnyk, I.J., Shpak, V.M., McConnell, R.J., Tereshchenko, V.P., Robbins, J., Zvinchuk, O.V., Zablotska, L.B., Hatch, M., Luckyanov, N.K., Ron, E., Thomas, T.L., Voillequé, P.G., Beebe, G.W. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening, *J. Natl. Cancer. Inst.*, 2006, vol. 98, pp. 897–903.
 25. Selmansberger, M., Kaiser, J.C., Hess, J., Gütthlin, D., Likhtarev, I., Shpak, V., Tronko, M., Brenner, A., Abend, M., Blettner, M., Unger, K., Jacob, P., Zit-

- zelsberger, H. Dose-dependent expression of CLIP2 in post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas, *Carcinogenesis*, 2015, vol. 36, no. 7, pp. 748–756.
26. Selmansberger, M., Braselmann, H., Hess, J., Bogdanova, T., Abend, M., Tronko, M., Brenner, A., Zitzelsberger, H., Unger, K. Genomic copy number analysis of Chernobyl papillary thyroid carcinoma in the Ukrainian-American Cohort, *Carcinogenesis*, 2015, vol. 36, no. 11, pp. 1381–1387.
 27. Selmansberger, M., Feuchtinger, A., Zurnadzhy, L., Michna, A., Kaiser, J.C., Abend, M., Brenner, A., Bogdanova, T., Walch, A., Unger, K., Zitzelsberger, H., Hess, J. CLIP2 as radiation biomarker in papillary thyroid carcinoma, *Oncogene*, 2015, vol. 34, no. 30, pp. 3917–3925.
 28. Rogounovitch, T.I., Saenko, V.A., Ashizawa, K., Sedliarou, I.A., Namba, H., Abrosimov, A.Y., Lushnikov, E.F., Roumiantsev, P.O., Konova, M.V., Petoukhova, N.S., Tchegotareva, I.V., Ivanov, V.K., Chekin, S.Y., Bogdanova, T.I., Tronko, M.D., Tsyb, A.F., Thomas, G.A., Yamashita, S. TP53 codon 72 polymorphism in radiation-associated human papillary thyroid cancer, *Oncol. Rep.*, 2006, vol. 15, no. 4, pp. 949–956.
 29. Akulevich, N.M., Saenko, V.A., Rogounovitch, T.I., Drozd, V.M., Lushnikov, E.F., Ivanov, V.K., Mitsutake, N., Kominami, R., Yamashita, S. Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related and sporadic papillary thyroid carcinoma, *Endocr. Related. Cancer*, 2009, vol. 16, pp. 491–503.
 30. Wyrobek, A.J., Manohar, C.F., Krishnan, V.V., Nelson, D.O., Furtado, M.R., Bhattacharya, M.S., Marchetti, F., Coleman, M.A. Low dose radiation response curves, networks and pathways in human lymphoblastoid cells exposed from 1 to 10 cGy of acute gamma radiation, *Mutat. Res.*, 2011, vol. 722, pp. 119–130.
 31. Ory, C., Ugolin, N., Levalois, C., Lacroix, L., Caillou, B., Bidart, J.M., Schlumberger, M., Diallo, I., de Vathaire, F., Hofman, P., Santini, J., Malfoy, B., Chevillard, S. Gene expression signature discriminates sporadic from post-radiotherapy-induced thyroid tumors, *Endocr. Related Cancer*, 2011, vol. 18, pp. 193–206.
 32. Handkiewicz-Junak, D., Swierniak, M., Rusinek, D., Oczko-Wojciechowska, M., Dom, G., Maenhaut, C., Unger, K., Detours, V., Bogdanova, T., Thomas, G., Likhtarov, I., Jaksik, R., Kowalska, M., Chmielik, E., Jarzab, M., Swierniak, A., Jarzab, B. Gene signature of the post-Chernobyl papillary thyroid cancer, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 2016 Jan 26. [Epub ahead of print].
 33. Muzza, M., Degl’Innocenti, D., Colombo, C., Perrino, M., Ravasi, E., Rossi, S., Cirello, V., Beck-Peccoz, P., Borrello, M.G., Fugazzola, L. The tight relationship between papillary thyroid cancer, autoimmunity and inflammation: clinical and molecular studies, *Clin. Endocrinol.*, 2010, vol. 72, pp. 702–708.
 34. Guarino, V., Castellone, M.D., Avilla, E., Avilla, E., Melillo, R.M. Thyroid cancer and inflammation, *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2010, vol. 321, pp. 94–102.
 35. Li, X., Abdel-Mageed, A.B., Mondal, D., Kandil, E. The nuclear factor kappa-B signaling pathway as a therapeutic target against thyroid cancers, *Thyroid*, 2013, vol. 23, no. 2, pp. 209–218.
 36. Pacifico, F., Mauro, C., Barone, C., Crescenzi, E., Mellone, S., Monaco, M., Chiappetta, G., Terrazano, G., Liguoro, D., Vito, P., Consiglio, E., Formisano, S., Leonardi, A. Oncogenic and anti-apoptotic activity of NF- κ B in human thyroid carcinomas, *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279, no. 52, pp. 54610–54619.
 37. Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., Balkwill, F. Cancer-related inflammation, *Nature*, 2008, vol. 454, no. 7203, pp. 436–444.
 38. Palona, I., Namba, H., Mitsutake, N., Starenki, D., Podtcheko, A., Sedliarou, I., Ohtsuru, A., Saenko, V., Nagayama, Y., Umezawa, K., Yamashita, S. BRAFV600E promotes invasiveness of thyroid cancer cells through nuclear factor kappaB activation, *Endocrinology*, 2006, vol. 147, no. 12, pp. 5699–5707.
 39. Pushkarev, V.V., Starenki, D.V., Pushkarev, V.M., Kovzun, O.I., Tronko, M.D. Inhibitor of the transcription factor NF- κ B, DHMEQ, enhances the effect of paclitaxel on cells of anaplastic thyroid carcinoma in vitro and in vivo, *Ukr. Biochem. J.*, 2015, vol. 87, no. 3, pp. 33–44.
 40. Neely, R.J., Brose, M.S., Gray, C.M., McCorkell, K.A., Leibowitz, J.M., Ma, C., Rothstein, J.L., May, M.J. The RET/PTC3 oncogene activates classical NF- κ B by stabilizing NIK, *Oncogene*, 2011, vol. 30, no. 1, pp. 87–96.

Поступила 17.03.16