

*Московский
государственный
университет
имени М.В. Ломоносова
(Москва, Россия)*

Раздел 2. Внетематические публикации

АДЕНОКАРЦИНОМА ЖЕЛУДКА: МНОГООБРАЗИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ КАК ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА РАЗРАБОТКИ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Н.В. Данилова, И.А. Михайлов, Н.А. Олейникова, П.Г. Мальков

GASTRIC ADENOCARCINOMA: A DIVERSITY OF GENETIC DISORDERS IN TUMOR CELLS AS A THEORETICAL BASIS FOR THE TARGETED DRUGS DEVELOPMENT

Н.В. Данилова

*Кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник,
отдел клинической патологии,
медицинский
научно-образовательный центр,
Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова,
119192, Москва,
Ломоносовский пр., 27, к. 10.
SPIN-код: 6878-2025.*

N.V. Danilova

*Candidate of Medicine,
Senior Researcher,
Department of Pathology,
Medical Research
and Educational Center,
Lomonosov Moscow State University,
119192, Moscow,
Lomonosovsky Pr., 27-10.
SPIN-code: 6878-2025.*

И.А. Михайлов

*Стажер-исследователь,
отдел клинической патологии,
медицинский
научно-образовательный центр.
E-mail: imikhailov@mc.msu.ru.
SPIN-код: 5798-0749.*

I.A. Mikhailov

*Trainee Researcher,
Department of Pathology,
Medical Research
and Educational Center.
E-mail: imikhailov@mc.msu.ru.
SPIN-код: 5798-0749.*

Н.А. Олейникова

*Кандидат медицинских наук,
научный сотрудник,
отдел клинической патологии,
медицинский
научно-образовательный центр.
SPIN-код: 4076-2637.*

N.A. Oleynikova

*Candidate of Medicine,
Researcher,
Department of Pathology,
Medical Research
and Educational Center.
SPIN-code: 4076-2637.*

П.Г. Мальков

*Доктор медицинских наук,
заведующий отделом,
отдел клинической патологии,
медицинский
научно-образовательный центр.
SPIN-код: 5110-2301.*

P.G. Malkov

*Doctor of Medicine,
Head of Department,
Department of Pathology,
Medical Research
and Educational Center.
SPIN-code: 5110-2301.*

Рак желудка является одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний в мире. В обзоре приведены сведения о группах генов, в которых наиболее часто наблюдаются генетические нарушения: гены рецепторных тирозин-киназ; гены-регуляторы клеточного цикла; гены сигнального каскада Hippo; гены сигнальных путей WNT/ β -catenin, Hedgehog и TGF β /SMAD4; гены, отвечающие за модификацию хроматина (ARID1A, MLL1-MLL4, DOT1L, EZH); гены, кодирующие молекулы клеточной адгезии и цитоскелета (CDH1, FAT1-FAT4, CTNNA1-CTNNA2, RHOA). Описаны известные сведения о возможной роли этих

генетических нарушений в патогенезе аденокарциномы желудка, приведены данные о возможностях разработки таргетных препаратов.

Ключевые слова: аденокарцинома желудка, рак желудка, канцерогенез, генетические нарушения, сигнальные каскады, онкогены, гены-супрессоры опухолевого роста.

Gastric cancer is one of the leading causes of death from cancer in the world. This review provides information on groups of genes that are most frequently subjected to genetic disorders: receptor tyrosine kinase genes; cell cycle regulator genes; Hippo signaling cascade genes; genes of WNT/beta-catenin, Hedgehog and TGF-beta/SMAD4 signaling pathways; chromatin modification genes (ARID1A, MLL1-MLL4, DOT1L, EZH); genes encoding cell adhesion and cytoskeleton molecules (CDH1, FAT1-FAT4, CTNNA1-CTNNA2, RHOA). The known data on the possible role of these genetic disorders in the gastric adenocarcinoma pathogenesis is described in detail and the data on the possibilities of developing targeted drugs are presented.

Keywords: gastric adenocarcinoma, gastric cancer, carcinogenesis, genetic disorders, signaling cascades, oncogenes, tumor growth suppressor genes.

Рак желудка продолжает оставаться одной из ведущих причин заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний в мире. По данным литературы, в 2013 году в мире было диагностировано 984 000 новых случаев рака желудка и 841 000 случаев смерти [1] – это пятое место по распространенности и третье по уровню смертности среди всех онкологических заболеваний [1], в последние годы существенных изменений показателей не наблюдается.

Известно, что для разработки эффективной таргетной терапии опухоли необходима идентификация в ее клетках преобладающих генетических нарушений, либо их устойчивых сочетаний (кластеров). В 2012 году были опубликованы первые результаты исследования «The Cancer Genome Atlas Research Network» (TCGA), в ходе которого были изучены 295

случаев первичного рака желудка. Образцы опухоли подвергались полноэкзомному секвенированию (исследовалась только рабочая часть генома), анализу профиля метилирования ДНК и секвенированию микроРНК. После проведения статистического анализа удалось кластеризовать найденные генетические нарушения [2].

В качестве возможных мишеней для таргетной терапии рассматривают генетические нарушения в следующих семействах генов:

1. гены рецепторных тирозин-киназ;
2. гены-регуляторы клеточного цикла;
3. нарушения «стволовости»:
 - гены сигнального каскада Hippo;
 - гены WNT/ β -catenin сигнального пути;
 - гены сигнального пути Hedgehog;
 - гены сигнального пути TGF β /SMAD4;

Таблица 1.

Основные рецепторные тирозин-киназы, подвергающиеся мутациям в аденокарциномах желудка [2–4]

Рецепторная тирозин-киназа	Расшифровка	Вероятность мутации	Потенциальные таргетные препараты
FGFR1 и FGFR2	Рецепторы фактора роста фибробластов	20%	Довитиниб
PDGFR	Рецептор тромбоцитарного фактора роста	15%	Сунитиниб
VEGFR	Рецептор фактора роста эндотелия сосудов	36%	Сорафениб, сунитиниб
EGFR/HER1	Рецептор эпителиального фактора роста 1 типа	16%	Эрлотиниб, цетуксимаб, панитумумаб, нилотузумаб
HER2	Рецептор эпителиального фактора роста 2 типа	26%	Трастузумаб, пертузумаб
HER3	Рецептор эпителиального фактора роста 3 типа	21%	Препараты не разработаны
HER4	Рецептор эпителиального фактора роста 4 типа	16%	Лапатиниб
HGFR	Рецептор фактора роста гепатоцитов	15%	Рилотумумаб, кризотиниб
IGFR	Рецептор инсулиноподобного фактора роста	11%	Фигитумумаб

4. модификации хроматина и эпигенетические нарушения:

- ген ARID1A;
- гены MLL1–MLL4;
- гены DOT1L и EZH2;

5. гены, кодирующие молекулы клеточной адгезии и цитоскелета:

- ген CDH1;
- гены FAT1–FAT4;
- гены CTNNA1–CTNNA2;
- ген RHOA.

Гены рецепторных тирозин-киназ

Молекулярные нарушения в генах рецепторных тирозин-киназ и некоторых других сигнальных молекулах часто встречаются в аденокарциномах желудка. В табл. 1 представлены вероятности возникновения мутаций в генах, кодирующих основные рецепторные тирозин-киназы [2–4].

Гены-регуляторы клеточного цикла

Большинство (66%) аденокарцином желудка имеют хотя бы одну мутацию в одном из следующих генов-регуляторов: *RB* (кодирует белок, ассоциированный с ретинобластомой), *CCDN1* (кодирует циклин D1), *CDK2* (кодирует циклин-зависимую киназу 2 типа), *CDK4*, *CDK6*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *E2F1* (транскрипционный фактор, партнер белка ретинобластомы), *E2F2*, *E2F3*, *E2F4*. Наиболее часто (в 23% опухолей, по данным TCGA) инактивирующим мутациям подвергается ген *CDKN2A*, кодирующий белок p16, который в свою очередь является ингибитором киназ CDK4 и CDK6 [2, 5]. Эти циклин-зависимые киназы осуществляют контроль за входением клетки в фазу G1 клеточного цикла [6]. Выключение активности p16 приводит к растормаживанию активности CDK4 и CDK6, которые соединяются с циклином D1 и напрямую фосфорилируют белок RB, что приводит к высвобождению фактора E2F и запуску транскрипции множества генов и в конечном итоге, к прогрессии клеточного цикла [7].

Другой продукт гена *CDKN2A* – белок p14, осуществляет стабилизацию белка p53, в связи с чем потеря p14 приводит к инактивации p53 (через негативный регулятор MDM2) и устраняет возможность апоптоза в опухолевых клетках [8]. Подобное нарушение регуляции встречается в более чем 50% аденокарцином желудка [2].

В 51,3–73,1% опухолей желудка может случаться гиперметилирование гена *CDKN2A* (часто в клетках опухолей, локализующихся в области пищевода-желудочного перехода) [9].

В связи с высокой распространенностью мутаций в генах *CDK4* и *CDK6*, продукты этих генов рассматриваются как потенциальные мишени для таргетной терапии такими низкомолекулярными ингибиторами как палбоциклиб, абемациклиб и рибоциклиб, которые уже одобрены FDA (Food and Drug Administration,

USA) для лечения метастатического тройного негативного рака молочной железы [10, 11].

Нарушения «стволовости»

Опухолевые стволовые клетки (CSC) часто представляют собой небольшую популяцию клеток, способную к самообновлению и к формированию гетерогенных линий. CSC способны инициировать развитие опухоли, метастазирование и миграцию и являются устойчивыми к терапии. Считается, что дисрегуляция целого ряда сигнальных каскадов ответственна за поддержание «стволовости» в клетках аденокарциномы желудка [12].

Гены сигнального каскада Hippo

Сигнальный путь Hippo и его транскрипционный ко-активатор Yes-ассоциированный белок 1 (YAP1) являются ключевыми регуляторами роста и развития множества органов [13, 14]. Потеря функции вышестоящих по каскаду киназ и регуляторов приводит к онкогенной активности и появлению свойств «стволовости». Показано, что выключение нескольких белков пути Hippo может привести к увеличению органа в размере и образованию опухоли; подобные эффекты связывают с гиперэкспрессией белка YAP1 [15, 16]. YAP1 регулирует экспрессию SOX9 и таким образом способен наделять нормальные клетки и опухолевые клетки свойствами «стволовости» и резко ускорять эпителио-мезенхимальный переход [17, 18]. Согласно данным TCGA, мутации в белках пути Hippo встречаются в 71% аденокарцином желудка. Может происходить образование функциональных перекрестов между путем Hippo и другими сигнальными каскадами, что приводит к еще большей онкогенной активности и стойкой резистентности к терапии [19, 20].

Гены WNT/ β -catenin сигнального пути

WNT/ β -catenin сигнальный путь – это ключевой онкогенный путь, участвующий в патогенезе множества солидных опухолей, включая аденокарциномы желудка [21]. Мутации в гене *CTNNB1* (кодирует белок β -catenin) были обнаружены в значительной части аденокарцином, как кишечного, так и диффузного типа, однако, чаще они встречаются в аденокарциномах кишечного типа.

Гены, кодирующие негативные белки-регуляторы WNT-пути, – *APC* (adenomatous polyposis coli protein), *RNF43* (ring-finger protein 43), *AXIN1* и *AXIN2* также часто подвергаются мутациями в клетках аденокарцином желудка, поэтому активно проводятся исследования ингибиторов (PFK115-584, PRI-724) ключевых белков WNT-пути на моделях рака желудка и других типов опухолей [22–24].

Гены сигнального пути Hedgehog

Сигнальный путь Hedgehog является необходимым для поддержания свойств «стволовости» в клетках

аденокарциномы желудка и для формирования наиболее агрессивного фенотипа [25, 26]. Наиболее часто встречаются мутации в генах *GLI1*, *GLI2*, *GLI3*, *SHH*, *ZIC4* и/или *SMO*. Гены *GLI1* и *ZIC4* кодируют транскрипционные факторы, мутации в которых имеют низкую частоту встречаемости (около 5%) в аденокарциномах с микросателлитной стабильностью [27], но данные TCGA показали, что реальная частота нарушений в гене *GLI1* намного выше и составляет 13%, включая мутации, амплификации и дисрегуляцию синтеза мРНК [2].

Гены сигнального пути TGF β /SMAD4

В нормальных клетках и в предопухолевых поражениях сигнальный путь от рецептора TGF β поддерживает белковый гомеостаз, однако этот сигнальный путь может стать онкогенным, если произойдет выключение функции ключевого адаптерного белка SMAD4 (mothers against decapentaplegic homologue 4). Различные нарушения в гене белка SMAD4 встречаются в 22% аденокарцином желудка [2]. На животных моделях показано, что гетерозиготность по гену SMAD4 приводит к развитию полипов и аденокарцином желудка, а наличие делеции в этом гене у мышей линии Pten-null (мышь с нокаутом по гену фосфатазы PTEN) вызывает формирование наиболее агрессивного фенотипа опухоли [28, 29]. Выключение функции белка β 2SP – важного адаптерного белка для сигнального каскада от рецептора TGF β , или выключение SMAD4 в аденокарциноме пищевода (которая схожа по генетическому профилю с аденокарциномой желудка) приводит к активации сигнального пути Notch, серин-треонин киназы mTOR (mechanistic target of rapamycin), к активации сигнального каскада киназы АКТ, сигнального каскада EGFR, VEGFR, а также сигнального пути Hippo, что в совокупности усиливает выраженность свойств «стволовости» в клетках опухоли [30].

Модификации хроматина и эпигенетические нарушения

Для аденокарцином желудка описан целый ряд эпигенетических нарушений и нарушений в процессах ремоделирования хроматина.

Ген ARID1A

SWI/SNF-комплекс (switch/ sucrose non-fermentable) ремоделирования хроматина – это группа белков, которые регулируют экспрессию генов путем изменения структуры хроматина. Мутации и делеции в генах, ответственных за ремоделирование хроматина, и других генах семейства SWI/SNF-комплекса зарегистрированы в 60% аденокарцином желудка (согласно данным TCGA) [2]. Среди этого комплекса генов часто (27–29%) в раке желудка подвергается мутации ген *ARID1A* (AT-rich interacting domain-containing protein 1A) [31]. Продукт этого гена

представляет собой белок-супрессор опухолевого роста, и при наличии инактивирующей мутации в этом гене происходит растормаживание онкогенного пути, который он в норме подавляет. Роль *ARID1A* как прогностического фактора для оценки выживаемости остается спорной и противоречивой; считается, что мутации этого гена ассоциированы с худшей выживаемостью [32]. Инактивирующие мутации *ARID1A* требуют более детального изучения, так как данный белок удовлетворяет многим критериям потенциальной терапевтической мишени.

Гены MLL1 – MLL4

Одними из важнейших факторов ремоделирования хроматина являются гистон-метилтрансферазы семейства MLL (mixed-lineage leukaemia family of histone methyltransferases) – MLL1, MLL2, MLL3 и MLL4, также известные под синонимичными аббревиатурами KMT2A, KMT2D, KMT2C и KMT2B соответственно. Это семейство генов можно условно отнести к генам-супрессорам опухолевого роста, онкогенная роль которых реализуется через транслокации на другие хромосомы с образованием фьюжн-генов, что наиболее характерно для острых миелоидных лейкозов у детей [33].

MLL1 считается глобальным эпигенетическим регулятором экспрессии различных генов. 80% агрессивных лимфобластных лейкозов у детей имеют транслокации MLL1, в результате которых происходит перенос этого гена на другие хромосомы [34].

Однако мутации в генах семейства MLL также встречаются в целом ряде солидных опухолей, включая аденокарциномы желудка. По данным TCGA, суммарное количество опухолей с мутациями в генах MLL1–MLL4 составило 184 из 478 исследованных образцов (38%), при этом наиболее часто нарушениям подвергались гены MLL3 и MLL4 [2], в отличие от острых миелобластных лейкозов, где преобладают мутации MLL1. Для разработки таргетных препаратов необходима идентификация конкретных функций генов MLL1–MLL4 в клетках аденокарциномы желудка. Уже существуют уникальные препараты, которые являются ингибиторами межбелковых взаимодействий между белком MLL1 и его ключевым партнером – белком менином. Данные препараты (MI-463 и MI-503) исследуются в отношении активности против острых миелобластных лейкозов с транслокациями генов MLL [34–36].

Гены DOT1L и EZH2

Мутации в генах DOT1L и EZH2 (кодируют гистон-метилтрансферазы) первоначально были обнаружены в клетках острого миелобластного лейкоза [37]. Белок DOT1L (disruptor of telomeric silencing 1-like) играет крайне важную роль в злокачественной трансформации при лейкозах и представляет собой H3-гистон-метилтрансферазу. Метилирование

H3-гистона является необходимым для функционирования белковых продуктов MLL фьюжн-генов, поскольку метилирование позволяет «раздвигать» гистоны и облегчать доступ к другим гистонам, а значит, и хроматину для индукции экспрессии нижестоящих онкогенов [34, 36].

Мутации DOT1L в аденокарциномах желудка встречаются относительно редко [2], однако этот белок может служить потенциальной мишенью для таргетной терапии, поскольку ингибитор EPZ-5676 показал высокую эффективность в доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo*, и на данный момент находится на I фазе клинического исследования [38].

Аналогично, потенциальной мишенью является белок EZH2, который входит в состав крупного белкового комплекса PRC2, отвечающего за ингибирование процесса транскрипции через метилирование гистоновых и негистоновых белков [39]. Условную «сердцевину» этого комплекса составляют белки EZH1 (закрепляет комплекс PRC2 на хроматине) и EZH2 (имеет метилтрансферазную активность в отношении гистоновых и негистоновых белков). Потеря функции EZH2 приводит к злокачественной трансформации клеток, что показано на клетках лимфом [40, 41]. Ингибирование белка EZH2 вызывает регрессию опухолей, состоящих из клеток рака яичников с мутацией в гене ARID1A на *in vivo* моделях [42]. В связи с тем, что мутации EZH2 встречаются в аденокарциномах желудка, этот белок также можно рассматривать в качестве потенциальной терапевтической мишени [43].

Гены, кодирующие молекулы клеточной адгезии и цитоскелета

Ген CDH1

Мутации в генах, кодирующих молекулы клеточной адгезии, достаточно часто встречаются в аденокарциномах желудка (особенно они характерны для аденокарцином диффузного типа). Одним из часто затрагиваемых генов является CDH1, который подвергается различным генетическим нарушениям в 15–32% аденокарцином желудка, чаще диффузного типа [2, 5]. Ген CDH1 кодирует белок E-кадгерин, который является кальций-зависимым гликопротеином, обеспечивающим межклеточные взаимодействия эпителиальных клеток. Он содержит цитоплазматический домен, который необходим для связывания β-катенина [44].

Соматические мутации гена CDH1 могут быть терапевтически таргетированы, однако разработки в этой области находятся на очень ранних стадиях. Это является важным прорывом, поскольку могут появиться для предиктивного назначения таргетной терапии (суммарный риск развития аденокарцином желудка при наличии мутаций CDH1 составляет 70% к 80 годам у мужчин и 56% к 80 годам у женщин) [45].

Гены FAT1–FAT4

Семейство генов FAT относится к генам-супрессорам опухолевого роста (FAT1, FAT2, FAT3 и FAT4), которые часто подвергаются мутациям в аденокарциномах желудка. FAT1 и FAT4 кодируют так называемые белки-протокадгеринины, которые относятся к суперсемейству кадгеринов и которые выполняют важные функции при дифференцировке эпителиальных клеток в эмбриогенезе: обеспечивают формирование характерной полярности и построение правильных межклеточных взаимодействий. Ген FAT1 в клетках рака желудка часто подвергается делециям и мутациям, что приводит к растормаживанию сигнального пути WNT/β-catenin и эпителио-мезенхимальной трансформации. Мутации гена FAT4 в аденокарциномах желудка встречаются в 5%, а делеции этого гена в 4% опухолей [46–48]. Продукты генов семейства FAT также вовлечены в сигнальный путь Hippo, но более подробные механизмы этого взаимодействия пока остаются неизвестными [49]. На данный момент разработки таргетных препаратов для белков, кодируемых генами FAT1 и FAT4, находятся на уровне доклинических исследований экспериментальных моноклональных антител [50].

Гены CTNNA1 и CTNNA2

Ген CTNNA1 кодирует белок α-катенин (катенин α1), который формирует комплекс с β-катенином и способствует его закреплению на цитоскелете через E-кадгерин. Мутации в гене CTNNA1 ассоциированы с семейными раками желудка диффузного типа, в которых при этом отсутствуют мутации в гене CDH1; частота встречаемости мутаций в CTNNA1 в аденокарциномах желудка составляет около 13% [2, 45].

Мутации в гене CTNNA2, который кодирует катенин α2, могут являться пусковыми факторами к развитию некоторых аденокарцином желудка и встречаются в 6,4% опухолей с микросателлитной стабильностью. Известно, что мутации в CTNNA2 чаще встречаются в аденокарциномах диффузного типа [27].

Ген RHOA

Ген RHOA кодирует малую ГТФазу из семейства Rho, которая является мультифункциональным белком, участвующим в процессах организации актиновых филаментов, в сокращении миозина, в контроле клеточного цикла, в поляризации эпителиальных клеток и в контроле экспрессии целого ряда генов [51].

Активирующие мутации гена RHOA были обнаружены только в желудочных аденокарциномах диффузного типа и при этом отсутствовали в опухолях кишечного типа [52, 53]. Мутации в гене RHOA ассоциированы с плохим прогнозом и резистентностью к терапии, что объясняется приобретением такими

клетками свойств «стволовости», которые можно преодолеть только с помощью низкомолекулярных ингибиторов Rho-ГТФазы, которые находятся на стадии доклинических испытаний [27, 54].

Заключение

Недостаточная эффективность существующих хирургических, лучевых, химиотерапевтических методов лечения делает необходимым поиск новых терапевтических возможностей. Накоплено большое количество данных о генетических нарушениях

в клетках аденокарциномы желудка, являющихся теоретической основой для разработки таргетных препаратов, однако это осложняется высокой гетерогенностью опухолей. Современные технологии позволяют сравнительно просто идентифицировать генетические нарушения в опухолевых клетках, однако установить их удельный вклад в канцерогенез значительно сложнее. В связи с этим многие перспективные «лекарственные кандидаты» и известные таргетные препараты не показывают ожидаемой эффективности.

Перечень сокращений:

TCGA	– The Cancer Genome Atlas Research Network
TGFβ	– трансформирующий фактор роста β
SMAD4	– Similar to Mothers Against Decapentaplegic
ARID1A	– белок 1A, содержащий AT-богатый интерактивный домен
MLL1–MLL4	– mixed-lineage leukemia
DOT1L	– Disruptor of telomeric silencing 1-like
EZH2	– Enhancer of zeste homolog 2
CDH1	– кадгерин-1 (E-кадгерин)
RHOA	– член А семейства генов-гомологов Ras

Список литературы

1. Venerito M., Link A., Rokkas T., Malfertheiner P. Gastric cancer – clinical and epidemiological aspects // *Helicobacter*. – 2016. – Vol. 21, Suppl 1. – P. 39–44.
2. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma // *Nature*. – 2014. – Vol. 513, №7517. – P. 202–209.
3. Elimova E., Wadhwa R., Shiozaki H., Sudo K., Estrella J.S., Badgwell B.D., Das P., Matamoros A.J., Song S., Ajani J.A. Molecular biomarkers in gastric cancer // *J Natl Compr Canc Netw*. – 2015. – Vol. 13, №4. – P. e19–29.
4. Riquelme I., Saavedra K., Espinoza J.A., Weber H., Garcia P., Nervi B., Garrido M., Corvalan A.H., Roa J.C., Bizama C. Molecular classification of gastric cancer: Towards a pathway-driven targeted therapy // *Oncotarget*. – 2015. – Vol. 6, №28. – P. 24750–24779.
5. Wang Z., Shen Y., Li X., Zhou C., Wen Y., Jin Y., Li J. Significance and prognostic value of Gli-1 and Snail/E-cadherin expression in progressive gastric cancer // *Tumour Biol*. – 2014. – Vol. 35, №2. – P. 1357–1363.
6. Li Y., Nichols M.A., Shay J.W., Xiong Y. Transcriptional repression of the D-type cyclin-dependent kinase inhibitor p16 by the retinoblastoma susceptibility gene product pRb // *Cancer Res*. – 1994. – Vol. 54, №23. – P. 6078–6082.
7. Maley C.C., Galipeau P.C., Li X., Sanchez C.A., Paulson T.G., Blount P.L., Reid B.J. The combination of genetic instability and clonal expansion predicts progression to esophageal adenocarcinoma // *Cancer Res*. – 2004. – Vol. 64, №20. – P. 7629–7633.
8. Weber J.D., Jeffers J.R., Rehg J.E., Randle D.H., Lozano G., Roussel M.F., Sherr C.J., Zambetti G.P. p53-independent functions of the p19(ARF) tumor suppressor // *Genes Dev*. – 2000. – Vol. 14, №18. – P. 2358–2365.
9. Xue L., Ouyang Q., Li J., Meng X., Li Y., Xing L., Wang J., Yan X., Zhang X. Different roles for p16(INK) (4a)-Rb pathway and INK4a/ARF methylation between adenocarcinomas of gastric cardia and distal stomach // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2014. – Vol. 29, №7. – P. 1418–1426.
10. Van Dekken H., van Marion R., Vissers K.J., Hop W.C.J., Dinjens W.N.M., Tilanus H.W., Wink J.C., van Duin M. Molecular dissection of the chromosome band 7q21 amplicon in gastroesophageal junction adenocarcinomas identifies cyclin-dependent kinase 6 at both genomic and protein expression levels // *Genes Chromosomes Cancer*. – 2008. – Vol. 47, №8. – P. 649–656.
11. Clark A.S., Karasic T.B., DeMichele A., Vaughn D.J., O'Hara M., Perini R., Zhang P., Lal P., Feldman M., Gallagher M., O'Dwyer P.J. Palbociclib (PD0332991)-a Selective and Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor: A Review of Pharmacodynamics and Clinical Development // *JAMA Oncol*. – 2016. – Vol. 2, №2. – P. 253–260.
12. Ajani J.A., Song S., Hochster H.S., Steinberg I.B. Cancer stem cells: the promise and the potential // *Semin Oncol*. – 2015. – Vol. 42, Suppl 1. – P. S3–17.
13. Tumaneng K., Russell R.C., Guan K.-L. Organ size control by Hippo and TOR pathways // *Curr Biol*. – 2012. – Vol. 22, №9. – P. R368–79.

14. Tumaneng K., Schlegelmilch K., Russell R.C., Yimlamai D., Basnet H., Mabadevan N., Fitamant J., Bardeesy N., Camargo F.D., Guan K.-L. YAP mediates crosstalk between the Hippo and PI(3)K-TOR pathways by suppressing PTEN via miR-29 // *Nat Cell Biol.* – 2012. – Vol. 14, №12. – P. 1322–1329.
15. Lu L., Li Y., Kim S.M., Bossuyt W., Liu P., Qiu Q., Wang Y., Halder G., Finegold M.J., Lee J.-S., Johnson R.L. Hippo signaling is a potent in vivo growth and tumor suppressor pathway in the mammalian liver // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2010. – Vol. 107, №4. – P. 1437–1442.
16. Kang W., Tong J.H.M., Chan A.W.H., Lee T.-L., Lung R.W.M., Leung P.P.S., So K.K.Y., Wu K., Fan D., Yu J., Sung J.J.Y., To K.-F. Yes-associated protein 1 exhibits oncogenic property in gastric cancer and its nuclear accumulation associates with poor prognosis // *Clin Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17, №8. – P. 2130–2139.
17. Song S., Ajani J.A., Honjo S., Maru D.M., Chen Q., Scott A.W., Heallen T.R., Xiao L., Hofstetter W.L., Weston B., Lee J.H., Wadhwa R., Sudo K., Stroeblein J.R., Martin J.F., Hung M.-C., Johnson R.L. Hippo coactivator YAP1 upregulates SOX9 and endows esophageal cancer cells with stem-like properties // *Cancer Res.* – 2014. – Vol. 74, №15. – P. 4170–4182.
18. Overholtzer M., Zhang J., Smolen G.A., Muir B., Li W., Sgroi D.C., Deng C.-X., Brugge J.S., Haber D.A. Transforming properties of YAP, a candidate oncogene on the chromosome 11q22 amplicon // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2006. – Vol. 103, №33. – P. 12405–12410.
19. Keren-Paz A., Emmanuel R., Samuels Y. YAP and the drug resistance highway // *Nat Genet.* – 2015. – Vol. 47, №3. – P. 193–194.
20. Lin L., Sabnis A.J., Chan E., Olivás V., Cade L., Pazarentzos E., Asthana S., Neel D., Yan J.J., Lu X., Pham L., Wang M.M., Karachaliou N., Cao M.G., Manzano J.L., Ramirez J.L., Torres J.M.S., Buttitta F., Rudin C.M., Collisson E.A., Algazi A., Robinson E., Osman I., Munoz-Couselo E., Cortes J., Frederick D.T., Cooper Z.A., McMahon M., Marchetti A., Rosell R., Flaberty K.T., Wargo J.A., Bivona T.G. The Hippo effector YAP promotes resistance to RAF- and MEK-targeted cancer therapies // *Nat Genet United States.* – 2015. – Vol. 47, №3. – P. 250–256.
21. Chiurillo M.A. Role of the Wnt/beta-catenin pathway in gastric cancer: An in-depth literature review // *World J Exp.* – 2015. – Vol. 5, №2. – P. 84–102.
22. Clements W.M., Wang J., Sarnaik A., Kim O.J., MacDonald J., Fenoglio-Preiser C., Groden J., Lowy A.M. beta-Catenin mutation is a frequent cause of Wnt pathway activation in gastric cancer // *Cancer Res.* – 2002. – Vol. 62, №12. – P. 3503–3506.
23. Ogasawara N., Tsukamoto T., Mizosbita T., Inada K., Cao X., Takenaka Y., Job T., Tatematsu M. Mutations and nuclear accumulation of beta-catenin correlate with intestinal phenotypic expression in human gastric cancer // *Histopathology.* – 2006. – Vol. 49, №6. – P. 612–621.
24. Krishnamurthy N., Kurzrock R. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway in cancer: Update on effectors and inhibitors // *Cancer Treat Rev.* – 2018. – Vol. 62. – P. 50–60.
25. Katoh Y., Katoh M. Integrative genomic analyses on GLI2: mechanism of Hedgehog priming through basal GLI2 expression, and interaction map of stem cell signaling network with P53 // *Int J Oncol.* – 2008. – Vol. 33, №4. – P. 881–886.
26. Carpenter R.L., Lo H.-W. Hedgehog pathway and GLI1 isoforms in human cancer // *Discov Med.* – 2012. – Vol. 13, №69. – P. 105–113.
27. Wang K., Yuen S.T., Xu J., Lee S.P., Yan H.H.N., Shi S.T., Siu H.C., Deng S., Chu K.M., Law S., Chan K.H., Chan A.S.Y., Tsui W.Y., Ho S.L., Chan A.K.W., Man J.L.K., Foglizzo V., Ng M.K., Chan A.S., Ching Y.P., Cheng G.H.W., Xie T., Fernandez J., Li V.S.W., Clevers H., Rejto P.A., Mao M., Leung S.Y. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer // *Nat Genet.* – 2014. – Vol. 46, №6. – P. 573–582.
28. Xu X., Brodie S.G., Yang X., Im Y.H., Parks W.T., Chen L., Zhou Y.X., Weinstein M., Kim S.J., Deng C.X. Haploid loss of the tumor suppressor Smad4/Dpc4 initiates gastric polyposis and cancer in mice // *Oncogene.* – 2000. – Vol. 19, №15. – P. 1868–1874.
29. Ding Z., Wu C.-J., Chu G.C., Xiao Y., Ho D., Zhang J., Perry S.R., Labrot E.S., Wu X., Lis R., Hoshida Y., Hiller D., Hu B., Jiang S., Zheng H., Stegh A.H., Scott K.L., Signoretti S., Bardeesy N., Wang Y.A., Hill D.E., Golub T.R., Stampfer M.J., Wong W.H., Loda M., Mucci L., Chin L., DePinho R.A. SMAD4-dependent barrier constrains prostate cancer growth and metastatic progression // *Nature.* – 2011. – Vol. 470, №7333. – P. 269–273.
30. Song S., Maru D.M., Ajani J.A., Chan C.-H., Honjo S., Lin H.-K., Correa A., Hofstetter W.L., Davila M., Stroeblein J., Mishra L. Loss of TGF-beta adaptor beta2SP activates notch signaling and SOX9 expression in esophageal adenocarcinoma // *Cancer Res.* – 2013. – Vol. 73, №7. – P. 2159–2169.
31. Wang K., Kan J., Yuen S.T., Shi S.T., Chu K.M., Law S., Chan T.L., Kan Z., Chan A.S.Y., Tsui W.Y., Lee S.P., Ho S.L., Chan A.K.W., Cheng G.H.W., Roberts P.C., Rejto P.A., Gibson N.W., Pocalyko D.J., Mao M., Xu J., Leung S.Y. Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer // *Nat. Genet.* – 2011. – Vol. 43, №12. – P. 1219–1223.
32. Yang L., Wei S., Zhao R., Wu Y., Qiu H., Xiong H. Loss of ARID1A expression predicts poor survival prognosis in gastric cancer: a systematic meta-analysis from 14 studies // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 28919.
33. Ford D.J., Dingwall A.K. The cancer COMPASS: navigating the functions of MLL complexes in cancer // *Cancer Genet.* – 2015. – Vol. 208, №5. – P. 178–191.
34. Erb M.A., Scott T.G., Li B.E., Xie H., Paulk J., Seo H.-S., Souza A., Roberts J.M., Dastjerdi S., Buckley D.L., Sanjana N.E., Shalem O., Nabet B., Zeid R., Offei-Addo N.K., Dbe-Paganon S., Zhang F., Orkin S.H., Winter G.E., Bradner J.E. Transcription control by the ENL YEATS domain in acute leukaemia // *Nature.* – 2017. – Vol. 543, №7644. – P. 270–274.

35. Wan L., Wen H., Li Y., Lyu J., Xi Y., Hosbii T., Joseph J.K., Wang X., Lob Y.-H.E., Erb M.A., Souza A.L., Bradner J.E., Shen L., Li W., Li H., Allis C.D., Armstrong S.A., Shi X. ENL links histone acetylation to oncogenic gene expression in acute myeloid leukaemia // *Nature*. – 2017. – Vol. 543, №7644. – P. 265–269.
36. Borkin D., He S., Miao H., Kempinska K., Pollock J., Chase J., Purohit T., Malik B., Zhao T., Wang J., Wen B., Zong H., Jones M., Danet-Desnoyers G., Guzman M.L., Talpaz M., Bixby D.L., Sun D., Hess J.L., Muntean A.G., Maillard I., Cierpicki T., Grembecka J. Pharmacologic inhibition of the Menin-MLL interaction blocks progression of MLL leukemia in vivo // *Cancer Cell*. – 2015. – Vol. 27, №4. – P. 589–602.
37. Riedel S.S., Haladyna J.N., Bezzant M., Stevens B., Pollyea D.A., Sinha A.U., Armstrong S.A., Wei Q., Pollock R.M., Daigle S.R., Jordan C.T., Ernst P., Neff T., Berni K.M. MLL1 and DOT1L cooperate with meningioma-1 to induce acute myeloid leukemia // *J Clin Invest*. – 2016. – Vol. 126, №4. – P. 1438–1450.
38. Daigle S.R., Olbava E.J., Therkelsen C.A., Basavapathruni A., Jin L., Boriack-Sjodin P.A., Allain C.J., Klaus C.R., Raimondi A., Scott M.P., Waters N.J., Chesworth R., Moyer M.P., Copeland R.A., Richon V.M., Pollock R.M. Potent inhibition of DOT1L as treatment of MLL-fusion leukemia // *Blood*. – 2013. – Vol. 122, №6. – P. 1017–1025.
39. Cifferri C., Lander G.C., Maiolica A., Herzog F., Aebersold R., Nogales E. Molecular architecture of human polycomb repressive complex 2 // *Elife*. – 2012. – Vol. 1. – P. e00005.
40. Son J., Shen S.S., Margueron R., Reinberg D. Nucleosome-binding activities within JARID2 and EZH1 regulate the function of PRC2 on chromatin // *Genes Dev*. – 2013. – Vol. 27, №24. – P. 2663–2677.
41. McCabe M.T., Ott H.M., Ganji G., Korenchuk S., Thompson C., Van Aller G.S., Liu Y., Graves A.P., Della Pietra A. 3rd, Diaz E., LaFrance L.V., Mellinger M., Duquenne C., Tian X., Kruger R.G., McHugh C.F., Brandt M., Miller W.H., Dhanak D., Verma S.K., Tummino P.J., Creasy C.L. EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations // *Nature*. – 2012. – Vol. 492, №7427. – P. 108–112.
42. Bitler B.G., Aird K.M., Zhang R. Epigenetic synthetic lethality in ovarian clear cell carcinoma: EZH2 and ARID1A mutations // *Mol Cell Oncol*. – 2016. – Vol. 3, №1. – P. e1032476.
43. Knutson S.K., Warholic N.M., Wigle T.J., Klaus C.R., Allain C.J., Raimondi A., Porter Scott M., Chesworth R., Moyer M.P., Copeland R.A., Richon V.M., Pollock R.M., Kuntz K.W., Keilback H. Durable tumor regression in genetically altered malignant rhabdoid tumors by inhibition of methyltransferase EZH2 // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2013. – Vol. 110, №19. – P. 7922–7927.
44. Gall T.M.H., Frampton A.E. Gene of the month: E-cadherin (CDH1) // *J Clin Pathol*. – 2013. – Vol. 66, №11. – P. 928–932.
45. Hansford S., Kaurah P., Li-Chang H., Woo M., Senz J., Pinheiro H., Schrader K.A., Schaeffer D.F., Shumansky K., Zogopoulos G., Santos T.A., Claro I., Carvalho J., Nielsen C., Padilla S., Lum A., Talboub A., Baker-Lange K., Richardson S., Lewis I., Lindor N.M., Pennell E., MacMillan A., Fernandez B., Keller G., Lynch H., Shab S.P., Guilford P., Gallinger S., Corso G., Roviello F., Caldas C., Oliveira C., Pharoah P.D.P., Huntsman D.G. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond // *JAMA Oncol*. – 2015. – Vol. 1, №1. – P. 23–32.
46. Morris L.G.T., Kaufman A.M., Gong Y., Ramaswami D., Walsh L.A., Turcan S., Eng S., Kannan K., Zou Y., Peng L., Banuchi V.E., Paty P., Zeng Z., Vakiani E., Solit D., Singh B., Ganly I., Liao L., Cloughesy T.C., Mischel P.S., Mellinghoff I.K., Chan T.A. Recurrent somatic mutation of FAT1 in multiple human cancers leads to aberrant Wnt activation // *Nat Genet*. – 2013. – Vol. 45, №3. – P. 253–261.
47. Zang Z.J., Cutcutache I., Poon S.L., Zhang S.L., McPherson J.R., Tao J., Rajasegaran V., Heng H.L., Deng N., Gan A., Lim K.H., Ong C.K., Huang D., Chin S.Y., Tan I.B., Ng C.C.Y., Yu W., Wu Y., Lee M., Wu J., Poh D., Wan W.K., Rba S.Y., So J., Salto-Tellez M., Yeoh K.G., Wong W.K., Zhu Y.-J., Futreal P.A., Pang B., Ruan Y., Hillmer A.M., Bertrand D., Nagarajan N., Rozen S., Teh B.T., Tan P. Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes // *Nat Genet*. – 2012. – Vol. 44, №5. – P. 570–574.
48. Shapiro I.M., Cheng A.W., Flytzanis N.C., Balsamo M., Condeelis J.S., Oktay M.H., Burge C.B., Gertler F.B. An EMT-driven alternative splicing program occurs in human breast cancer and modulates cellular phenotype // *PLoS Genet*. – 2011. – Vol. 7, №8. – P. e1002218.
49. Katoh M. Function and cancer genomics of FAT family genes (review) // *Int J Oncol*. – 2012. – Vol. 41, №6. – P. 1913–1918.
50. Pileri P., Campagnoli S., Grandi A., Parri M., De Camilli E., Song C., Ganfani L., Lacombe A., Naldi I., Sarmientos P., Cinti C., Jin B., Grandi G., Viale G., Terracciano L., Grifantini R. FAT1: a potential target for monoclonal antibody therapy in colon cancer // *Br J Cancer*. – 2016. – Vol. 115, №1. – P. 40–51.
51. Strutt D.I., Weber U., Mlodzik M. The role of RhoA in tissue polarity and Frizzled signalling // *Nature*. – 1997. – Vol. 387, №6630. – P. 292–295.
52. Kakiuchi M., Nishizawa T., Ueda H., Gotob K., Tanaka A., Hayashi A., Yamamoto S., Tatsuno K., Katoh H., Watanabe Y., Ichimura T., Ushiku T., Funabashi S., Tateishi K., Wada I., Shimizu N., Nomura S., Koike K., Seto Y., Fukayama M., Aburatani H., Ishikawa S. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma // *Nat Genet*. – 2014. – Vol. 46, №6. – P. 583–587.
53. Pan Y., Bi F., Liu N., Xue Y., Yao X., Zheng Y., Fan D. Expression of seven main Rho family members in gastric carcinoma // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2004. – Vol. 315, №3. – P. 686–691.
54. Yoon C., Cho S.-J., Aksoy B.A., Park D.J., Schultz N., Ryeom S.W., Yoon S.S. Chemotherapy Resistance in Diffuse-Type Gastric Adenocarcinoma Is Mediated by RhoA Activation in Cancer Stem-Like Cells // *Clin Cancer Res*. – 2016. – Vol. 22, №4. – P. 971–983.

References

1. Venerito M., Link A., Rokkas T., Malfertbeiner P. Gastric cancer – clinical and epidemiological aspects. *Helicobacter*. 2016 Sep; 21 Suppl 1: 39-44. doi: 10.1111/hel.12339.
2. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Sep; 513(7517): 202-9. doi: 10.1038/nature13480.
3. Elimova E., Wadhwa R., Shiozaki H., Sudo K., Estrella J.S., Badgwell B.D., Das P., Matamoros A.J., Song S., Ajani J.A. Molecular biomarkers in gastric cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 Apr; 13(4): e19-29.
4. Riquelme I., Saavedra K., Espinoza J.A., Weber H., Garcia P., Nervi B., Garrido M., Corvalan A.H., Roa J.C., Bizama C. Molecular classification of gastric cancer: Towards a pathway-driven targeted therapy. *Oncotarget*. 2015 Sep; 6(28): 24750-79. doi: 10.18632/oncotarget.4990.
5. Wang Z., Shen Y., Li X., Zhou C., Wen Y., Jin Y., Li J. Significance and prognostic value of Gli-1 and Snail/E-cadherin expression in progressive gastric cancer. *Tumour Biol*. 2014 Feb; 35(2): 1357-63. doi: 10.1007/s13277-013-1185-1.
6. Li Y., Nichols M.A., Shay J.W., Xiong Y. Transcriptional repression of the D-type cyclin-dependent kinase inhibitor p16 by the retinoblastoma susceptibility gene product pRb. *Cancer Res*. 1994 Dec; 54(23): 6078-82.
7. Maley C.C., Galipeau P.C., Li X., Sanchez C.A., Paulson T.G., Blount P.L., Reid B.J. The combination of genetic instability and clonal expansion predicts progression to esophageal adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2004 Oct; 64(20): 7629-33. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1738.
8. Weber J.D., Jeffers J.R., Rehg J.E., Randle D.H., Lozano G., Roussel M.F., Sherr C.J., Zambetti G.P. p53-independent functions of the p19(ARF) tumor suppressor. *Genes Dev*. 2000 Sep; 14(18): 2358-65.
9. Xue L., Ouyang Q., Li J., Meng X., Li Y., Xing L., Wang J., Yan X., Zhang X. Different roles for p16(INK) (4a)-Rb pathway and INK4a/ARF methylation between adenocarcinomas of gastric cardia and distal stomach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29(7): 1418-26. doi: 10.1111/jgh.12547.
10. Van Dekken H., van Marion R., Vissers K.J., Hop W.C.J., Dinjens W.N.M., Tilanus H.W., Wink J.C., van Duin M. Molecular dissection of the chromosome band 7q21 amplicon in gastroesophageal junction adenocarcinomas identifies cyclin-dependent kinase 6 at both genomic and protein expression levels. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008 Aug; 47(8): 649-56. doi: 10.1002/gcc.20570.
11. Clark A.S., Karasic T.B., DeMichele A., Vaughn D.J., O'Hara M., Perini R., Zhang P., Lal P., Feldman M., Gallagher M., O'Dwyer P.J. Palbociclib (PD0332991)-a Selective and Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor: A Review of Pharmacodynamics and Clinical Development. *JAMA Oncol*. 2016 Feb; 2(2): 253-60. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.4701.
12. Ajani J.A., Song S., Hochster H.S., Steinberg I.B. Cancer stem cells: the promise and the potential. *Semin Oncol*. 2015 Apr; 42 Suppl 1: S3-17. doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.01.001.
13. Tumaneng K., Russell R.C., Guan K.-L. Organ size control by Hippo and TOR pathways. *Curr Biol*. 2012 May; 22(9): R368-79. doi: 10.1016/j.cub.2012.03.003.
14. Tumaneng K., Schlegelmilch K., Russell R.C., Yimlamai D., Basnet H., Mahadevan N., Fitamant J., Bardeesy N., Camargo F.D., Guan K.-L. YAP mediates crosstalk between the Hippo and PI(3)K-TOR pathways by suppressing PTEN via miR-29. *Nat Cell Biol*. 2012 Dec; 14(12): 1322-9. doi: 10.1038/ncb2615.
15. Lu L., Li Y., Kim S.M., Bossuyt W., Liu P., Qiu Q., Wang Y., Halder G., Finegold M.J., Lee J.-S., Johnson R.L. Hippo signaling is a potent in vivo growth and tumor suppressor pathway in the mammalian liver. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010 Jan; 107(4): 1437-42. doi: 10.1073/pnas.0911427107.
16. Kang W., Tong J.H.M., Chan A.W.H., Lee T.-L., Lung R.W.M., Leung P.P.S., So K.K.Y., Wu K., Fan D., Yu J., Sung J.J.Y., To K.-F. Yes-associated protein 1 exhibits oncogenic property in gastric cancer and its nuclear accumulation associates with poor prognosis. *Clin Cancer Res*. 2011 Apr; 17(8): 2130-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2467.
17. Song S., Ajani J.A., Honjo S., Maru D.M., Chen Q., Scott A.W., Heallen T.R., Xiao L., Hofstetter W.L., Weston B., Lee J.H., Wadhwa R., Sudo K., Stroehlein J.R., Martin J.F., Hung M.-C., Johnson R.L. Hippo coactivator YAP1 upregulates SOX9 and endows esophageal cancer cells with stem-like properties. *Cancer Res*. 2014 Aug; 74(15): 4170-82. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3569.
18. Overholtzer M., Zhang J., Smolen G.A., Muir B., Li W., Sgroi D.C., Deng C.-X., Brugge J.S., Haber D.A. Transforming properties of YAP, a candidate oncogene on the chromosome 11q22 amplicon. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006 Aug; 103(33): 12405-10. doi: 10.1073/pnas.0605579103.
19. Keren-Paz A., Emmanuel R., Samuels Y. YAP and the drug resistance highway. *Nat Genet*. 2015 Mar; 47(3): 193-4. doi: 10.1038/ng.3228.
20. Lin L., Sabnis A.J., Chan E., Olivas V., Cade L., Pazarentzos E., Asthana S., Neel D., Yan J.J., Lu X., Pham L., Wang M.M., Karachaliou N., Cao M.G., Manzano J.L., Ramirez J.L., Torres J.M.S., Buttitta F., Rudin C.M., Collisson E.A., Algazi A., Robinson E., Osman I., Munoz-Couselo E., Cortes J., Frederick D.T., Cooper Z.A., McMabon M., Marchetti A., Rosell R., Flaberty K.T., Wargo J.A., Bivona T.G. The Hippo effector YAP promotes resistance to RAF- and MEK-targeted cancer therapies. *Nat Genet*. 2015 Mar; 47(3): 250-6. doi: 10.1038/ng.3218.
21. Chiurillo M.A. Role of the Wnt/beta-catenin pathway in gastric cancer: An in-depth literature review. *World J Exp Med*. 2015 May; 5(2): 84-102. doi: 10.5493/wjem.v5.i2.84.
22. Clements W.M., Wang J., Sarnaik A., Kim O.J., MacDonald J., Fenoglio-Preiser C., Groden J., Lowy A.M. beta-Catenin mutation is a frequent cause of Wnt pathway activation in gastric cancer. *Cancer Res*. 2002 Jun; 62(12): 3503-6.

23. Ogasawara N., Tsukamoto T., Mizosbita T., Inada K., Cao X., Takenaka Y., Job T., Tatematsu M. Mutations and nuclear accumulation of beta-catenin correlate with intestinal phenotypic expression in human gastric cancer. *Histopathology*. 2006 Dec; 49(6): 612-21. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02560.x.
24. Krishnamurthy N., Kurzrock R. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway in cancer: Update on effectors and inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2018 Jan; 62: 50-60. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.11.002.
25. Katoh Y., Katoh M. Integrative genomic analyses on GLI2: mechanism of Hedgehog priming through basal GLI2 expression, and interaction map of stem cell signaling network with P53. *Int J Oncol*. 2008 Oct; 33(4): 881-6.
26. Carpenter R.L., Lo H.-W. Hedgehog pathway and GLI1 isoforms in human cancer. *Discov Med*. 2012 Feb; 13(69): 105-13.
27. Wang K., Yuen S.T., Xu J., Lee S.P., Yan H.H.N., Shi S.T., Siu H.C., Deng S., Chu K.M., Law S., Chan K.H., Chan A.S.Y., Tsui W.Y., Ho S.L., Chan A.K.W., Man J.L.K., Foglizzo V., Ng M.K., Chan A.S., Ching Y.P., Cheng G.H.W., Xie T., Fernandez J., Li V.S.W., Clevers H., Rejto P.A., Mao M., Leung S.Y. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. *Nat Genet*. 2014 Jun; 46(6): 573-82. doi: 10.1038/ng.2983.
28. Xu X., Brodie S.G., Yang X., Im Y.H., Parks W.T., Chen L., Zhou Y.X., Weinstein M., Kim S.J., Deng C.X. Haploid loss of the tumor suppressor Smad4/Dpc4 initiates gastric polyposis and cancer in mice. *Oncogene*. 2000 Apr; 19(15): 1868-74. doi: 10.1038/sj.onc.1203504.
29. Ding Z., Wu C.-J., Chu G.C., Xiao Y., Ho D., Zhang J., Perry S.R., Labrot E.S., Wu X., Lis R., Hoshida Y., Hiller D., Hu B., Jiang S., Zheng H., Stegh A.H., Scott K.L., Signoretti S., Bardeesy N., Wang Y.A., Hill D.E., Golub T.R., Stampfer M.J., Wong W.H., Loda M., Mucci L., Chin L., DePinho R.A. SMAD4-dependent barrier constrains prostate cancer growth and metastatic progression. *Nature*. 2011 Feb; 470(7333): 269-73. doi: 10.1038/nature09677.
30. Song S., Maru D.M., Ajani J.A., Chan C.-H., Honjo S., Lin H.-K., Correa A., Hofstetter W.L., Davila M., Stroeblein J., Mishra L. Loss of TGF-beta adaptor beta2SP activates notch signaling and SOX9 expression in esophageal adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2013 Apr; 73(7): 2159-69. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1962.
31. Wang K., Kan J., Yuen S.T., Shi S.T., Chu K.M., Law S., Chan T.L., Kan Z., Chan A.S.Y., Tsui W.Y., Lee S.P., Ho S.L., Chan A.K.W., Cheng G.H.W., Roberts P.C., Rejto P.A., Gibson N.W., Pocalyko D.J., Mao M., Xu J., Leung S.Y. Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer. *Nat Genet*. 2011 Oct; 43(12): 1219-23. doi: 10.1038/ng.982.
32. Yang L., Wei S., Zhao R., Wu Y., Qiu H., Xiong H. Loss of ARID1A expression predicts poor survival prognosis in gastric cancer: a systematic meta-analysis from 14 studies. *Sci Rep*. 2016 Jun; 6: 28919. doi: 10.1038/srep28919.
33. Ford D.J., Dingwall A.K. The cancer COMPASS: navigating the functions of MLL complexes in cancer. *Cancer Genet*. 2015 May; 208(5): 178-91. doi: 10.1016/j.cancergen.2015.01.005.
34. Erb M.A., Scott T.G., Li B.E., Xie H., Paulk J., Seo H.-S., Souza A., Roberts J.M., Dastjerdi S., Buckley D.L., Sanjana N.E., Shalem O., Nabet B., Zeid R., Offei-Addo N.K., Dbe-Paganon S., Zhang F., Orkin S.H., Winter G.E., Bradner J.E. Transcription control by the ENL YEATS domain in acute leukaemia. *Nature*. 2017 Mar; 543(7644): 270-4. doi: 10.1038/nature21688.
35. Wan L., Wen H., Li Y., Lyu J., Xi Y., Hoshii T., Joseph J.K., Wang X., Lob Y.-H.E., Erb M.A., Souza A.L., Bradner J.E., Shen L., Li W., Li H., Allis C.D., Armstrong S.A., Shi X. ENL links histone acetylation to oncogenic gene expression in acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2017 Mar; 543(7644): 265-9. doi: 10.1038/nature21687.
36. Borkin D., He S., Miao H., Kempinska K., Pollock J., Chase J., Purohit T., Malik B., Zhao T., Wang J., Wen B., Zong H., Jones M., Danet-Desnoyers G., Guzman M.L., Talpaz M., Bixby D.L., Sun D., Hess J.L., Muntean A.G., Maillard I., Cierpicki T., Grembecka J. Pharmacologic inhibition of the Menin-MLL interaction blocks progression of MLL leukemia in vivo. *Cancer Cell*. 2015 Apr; 27(4): 589-602. doi: 10.1016/j.ccell.2015.02.016.
37. Riedel S.S., Haladyna J.N., Bezzant M., Stevens B., Pollyea D.A., Sinha A.U., Armstrong S.A., Wei Q., Pollock R.M., Daigle S.R., Jordan C.T., Ernst P., Neff T., Berni K.M. MLL1 and DOT1L cooperate with menin-1 to induce acute myeloid leukemia. *J Clin Invest*. 2016 Apr; 126(4): 1438-50. doi: 10.1172/JCI80825.
38. Daigle S.R., Olbava E.J., Therkelsen C.A., BasavaPathruni A., Jin L., Boriack-Sjodin P.A., Allain C.J., Klaus C.R., Raimondi A., Scott M.P., Waters N.J., Chesworth R., Moyer M.P., Copeland R.A., Richon V.M., Pollock R.M. Potent inhibition of DOT1L as treatment of MLL-fusion leukemia. *Blood*. 2013 Aug; 122(6): 1017-25. doi: 10.1182/blood-2013-04-497644.
39. Cifferri C., Lander G.C., Maiolica A., Herzog F., Aebersold R., Nogales E. Molecular architecture of human polycomb repressive complex 2. *Elife*. 2012 Oct; 1: e00005. doi: 10.7554/eLife.00005.
40. Son J., Shen S.S., Margueron R., Reinberg D. Nucleosome-binding activities within JARID2 and EZH1 regulate the function of PRC2 on chromatin. *Genes Dev*. 2013 Dec; 27(24): 2663-77. doi: 10.1101/gad.225888.113.
41. McCabe M.T., Ott H.M., Ganji G., Korenchuk S., Thompson C., Van Aller G.S., Liu Y., Graves A.P., Della Pietra A. 3rd, Diaz E., LaFrance L.V., Mellinger M., Duquenne C., Tian X., Kruger R.G., McHugh C.F., Brandt M., Miller W.H., Dhanak D., Verma S.K., Tummino P.J., Creasy C.L. EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations. *Nature*. 2012 Dec; 492(7427): 108-12. doi: 10.1038/nature11606.
42. Bitler B.G., Aird K.M., Zhang R. Epigenetic synthetic lethality in ovarian clear cell carcinoma: EZH2 and ARID1A mutations. *Mol Cell Oncol*. 2016 Jan; 3(1): e1032476. doi: 10.1080/23723556.2015.1032476.
43. Knutson S.K., Warbolic N.M., Wigle T.J., Klaus C.R., Allain C.J., Raimondi A., Porter Scott M., Chesworth R., Moyer M.P., Copeland R.A., Richon V.M., Pollock R.M., Kuntz K.W., Keilback H. Durable tumor regression in genetically altered malignant rhabdoid tumors by inhibition of methyltransferase EZH2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 May; 110(19): 7922-7. doi: 10.1073/pnas.1303800110.
44. Gall T.M.H., Frampton A.E. Gene of the month: E-cadherin (CDH1). *J Clin Pathol*. 2013 Nov; 66(11): 928-32. doi: 10.1136/jclinpath-2013-201768.

45. Hansford S., Kaurab P., Li-Chang H., Woo M., Senz J., Pinheiro H., Schrader K.A., Schaeffer D.F., Shumansky K., Zogopoulos G., Santos T.A., Claro I., Carvalho J., Nielsen C., Padilla S., Lum A., Talhouk A., Baker-Lange K., Richardson S., Lewis I., Lindor N.M., Pennell E., MacMillan A., Fernandez B., Keller G., Lynch H., Shab S.P., Guilford P., Gallinger S., Corso G., Roviello F., Caldas C., Oliveira C., Pharoah P.D.P., Huntsman D.G. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol.* 2015 Apr; 1(1): 23-32. doi: 10.1001/jamaoncol.2014.168.
46. Morris L.G.T., Kaufman A.M., Gong Y., Ramaswami D., Walsh L.A., Turcan S., Eng S., Kannan K., Zou Y., Peng L., Banuchi V.E., Paty P., Zeng Z., Vakiani E., Solit D., Singh B., Ganly I., Liao L., Cloughesy T.C., Mischel P.S., Mellinghoff I.K., Chan T.A. Recurrent somatic mutation of FAT1 in multiple human cancers leads to aberrant Wnt activation. *Nat Genet.* 2013 Mar; 45(3): 253-61. doi: 10.1038/ng.2538.
47. Zang Z.J., Cutcutache I., Poon S.L., Zhang S.L., McPherson J.R., Tao J., Rajasegaran V., Heng H.L., Deng N., Gan A., Lim K.H., Ong C.K., Huang D., Chin S.Y., Tan I.B., Ng C.C.Y., Yu W., Wu Y., Lee M., Wu J., Poh D., Wan W.K., Rba S.Y., So J., Salto-Tellez M., Yeob K.G., Wong W.K., Zbu Y.-J., Futreal P.A., Pang B., Ruan Y., Hillmer A.M., Bertrand D., Nagarajan N., Rozen S., Teb B.T., Tan P. Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes. *Nat Genet.* 2012 May; 44(5): 570-4. doi: 10.1038/ng.2246.
48. Shapiro I.M., Cheng A.W., Flytzanis N.C., Balsamo M., Condeelis J.S., Oktay M.H., Burge C.B., Gertler F.B. An EMT-driven alternative splicing program occurs in human breast cancer and modulates cellular phenotype. *PLoS Genet.* 2011 Aug; 7(8): e1002218. doi: 10.1371/journal.pgen.1002218.
49. Katoh M. Function and cancer genomics of FAT family genes (review). *Int J Oncol.* 2012 Dec; 41(6): 1913-8. doi:10.3892/ijo.2012.1669.
50. Pileri P., Campagnoli S., Grandi A., Parri M., De Camilli E., Song C., Ganfani L., Lacombe A., Naldi I., Sarmientos P., Cinti C., Jin B., Grandi G., Viale G., Terracciano L., Grifantini R. FAT1: a potential target for monoclonal antibody therapy in colon cancer. *Br J Cancer.* 2016 Jun; 115(1): 40-51. doi: 10.1038/bjc.2016.145.
51. Strutt D.I., Weber U., Mlodzik M. The role of RhoA in tissue polarity and Frizzled signalling. *Nature.* 1997 May; 387(6630): 292-5. doi: 10.1038/387292a0.
52. Kakiuchi M., Nishizawa T., Ueda H., Gotob K., Tanaka A., Hayashi A., Yamamoto S., Tatsuno K., Katoh H., Watanabe Y., Ichimura T., Ushiku T., Funabashi S., Tateishi K., Wada I., Shimizu N., Nomura S., Koike K., Seto Y., Fukayama M., Aburatani H., Ishikawa S. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. *Nat Genet.* 2014 Jun; 46(6): 583-7. doi: 10.1038/ng.2984.
53. Pan Y., Bi F., Liu N., Xue Y., Yao X., Zheng Y., Fan D. Expression of seven main Rho family members in gastric carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Mar; 315(3): 686-91. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.01.108.
54. Yoon C., Cho S.-J., Aksoy B.A., Park D.J., Schultz N., Ryeom S.W., Yoon S.S. Chemotherapy Resistance in Diffuse-Type Gastric Adenocarcinoma Is Mediated by RhoA Activation in Cancer Stem-Like Cells. *Clin Cancer Res.* 2016 Feb; 22(4): 971-83. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1356.