

© Коллектив авторов, 2024
УДК 616.31+616-07+616-006.61
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19064>
ISSN – 2073-8137

Возможности диагностики ранних форм опухолей полости рта: анализ эпигенетических маркеров

И. А. Узянбаев¹, Т. Н. Белова¹, Л. В. Спирина¹,
С. В. Сирак², Г. Г. Петросян², Е. В. Щетинин³

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск,
Российская Федерация

² Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

³ Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер,
Российская Федерация

Diagnostic potential of early forms of oral tumors: analysis of epigenetic markers

Uzyanbaev I. A.¹, Belova T. N.¹, Spirina L. V.¹,
Sirak S. V.², Petrosyan G. G.², Shchetinin E. V.³

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Stavropol State Medical University, Russian Federation

³ Stavropol Regional Oncological Center, Russian Federation

Представлен всесторонний анализ роли эпигенетических изменений как возможных маркеров ранних этапов опухолевой трансформации клеток полости рта. Обсуждаются такие эпигенетические модификации, как метилирование ДНК, модификации гистонов, изменения экспрессии некодирующих РНК, которые играют решающую роль в процессах опухолевой трансформации клеток на ранних этапах активации онкогенов и снижения активности генов-супрессоров опухоли TSGs. Специфические и разнонаправленные изменения эпигенетического контроля, потенциально могут служить диагностическими биомаркерами рака полости рта (РПР). В пользу последнего говорят факты участия ингибиторов DNMT и HDAC в реактивации TSGs и подавлении онкогенов, обеспечивая терапевтические эффекты лечебных мероприятий при РПР. Новые технологические возможности создают условия для формирования специализированных технологических, стратификационных тестов и карт, а также стандартных операционных процедур молекулярно-генетического обследования отдельных категорий пациентов, с помощью которых, используя возможности искусственного интеллекта, достижений биоинформатики, можно будет анализировать профили эпигенетических изменений, прогнозировать ситуацию с развитием РПР как при наличии предрасполагающих к нему состояний, так и без них.

Ключевые слова: эпигенетические маркеры, рак полости рта, метилирование ДНК, модификации гистонов, некодирующие РНК

This work offers a comprehensive analysis of the role that epigenetic changes play as potential markers of the early stages of tumor transformation of oral cavity cells.

There is a discussion of epigenetic modifications, such as DNA methylation, histone modifications, and changes in the non-coding RNAs expression, all of which play a crucial role in tumor transformation of cells at the early stages of oncogene activation, and in a decreasing activity of TSGs.

Specific and multidirectional changes in epigenetic control can be potentially employed as oral cancer diagnostic biomarkers. Proof to the latter can be found in the fact that DNMT and HDAC inhibitors are involved in the reactivation of TSGs as well as in the suppression of oncogenes, ensuring therapeutic effects of the respective measures taken in case of oral cancer. New technological advances create conditions for developing specialized technological and stratification tests and maps, as well as standard operating procedures for molecular & genetic examination of certain categories of patients, which – if coupled with the AI potential and that of bioinformatics – might allow analyzing the profiles of epigenetic changes and forecast the potential course of oral cancer progress, both under predisposing conditions and without such.

Keywords: epigenetic markers, oral cancer, DNA methylation, histone modifications, non-coding RNAs

Для цитирования: Узянбаев И. А., Белова Т. Н., Спирина Л. В., Сирак С. В., Петросян Г. Г., Щетинин Е. В. Возможности диагностики ранних форм опухолей полости рта: анализ эпигенетических маркеров. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2024;19(3):283-289. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19064>

For citation: Uzyanbaev I. A., Belova T. N., Spirina L. V., Sirak S. V., Petrosyan G. G., Shchetinin E. V. Diagnostic potential of early forms of oral tumors: analysis of epigenetic markers. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(3):283-289. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19064> (In Russ.)

ВПЧ – вирус папилломы человека
РПП – рак полости рта
СрG – цитозин и гуанин, разделенные фосфатом, связывающим эти два нуклеотида вместе в ДНК
DNMT – ДНК-метилтрансфераза
EGCG – эпигаллокатехин-3-галлат

HATs – гистонацетилтрансферазы
HDACs – гистондеацетилазы
lncRNAs – длинные некодирующие РНК
miRNAs – малые некодирующие РНК
TSGs – гены-супрессоры опухоли

Рак полости рта (РПП) является шестым по частоте видом рака с высоким уровнем смертности [1]. Более 90 % всех случаев РПП составляет плоскоклеточный рак полости рта – форма рака, которая поражает клетки, выстилающие полость рта, включая губы, язык, десны, дно полости рта и внутреннюю выстилку щек [2]. Внедрение инновационных способов лечения обеспечило рост выживаемости пациентов, однако трудности с финансовым обеспечением накапливают ограничения к их повсеместному применению, о чем свидетельствует сохраняющийся уровень смертности в отдельных регионах мира около 50 % [1, 2]. В этой связи приоритет отдают ранней неинвазивной диагностике заболеваний полости рта, что, по мнению ведущих центров, существенно повлияет на эффективность лечебных мероприятий [3, 4].

РПП – гетерогенное и сложное заболевание, связанное с нарушениями регуляции молекулярных сигнальных путей, обеспечивающих физиологический уровень пролиферации и дифференцировки клеток эпителиальных тканей полости рта. В основе механизмов опухолевой трансформации лежат грубые хромосомные изменения (полисомия, анеуплоидия) и специфические генные аберрации, такие как амплификации, делеции, точечные мутации в сочетании или без них с эпигенетическими, что обеспечивает прогрессирующую трансформацию нормального плоского эпителия в злокачественный [5, 6].

В провоцировании опухолевой трансформации определенную роль играют факторы риска, такие как употребление табака (курение или жевание), чрезмерное употребление алкоголя, персистенция вируса папилломы человека (ВПЧ), длительное воздействие солнечного света (рак губы), снижение иммунологической реактивности организма, плохая гигиена полости рта [7–9] и наличие предраковых поражений полости рта в анамнезе [10]. Раннее выявление и своевременное лечение имеют решающее значение для улучшения прогноза при РПП, что может быть решено появлением новых высокопроизводительных технологий ПЦР и генетического секвенирования, внедрением аналитических инновационных методов с расширением возможности многопараметрической оценки диагностических мероприятий по раннему выявлению и прогнозированию течения как предраковых состояний полости рта, так и опухолевых процессов [11, 12].

Примечательно, что эпигенетика, исследование наследственных модификаций экспрессии генов или клеточных признаков, которые не влекут за собой изменений основной последовательности ДНК, играет решающую роль не только в прогрессировании РПП, но также в диагностике и возможном лечении этого заболевания [13, 14]. Механизмы, лежащие в основе эпигенетических изменений, сложны и включают метилирование ДНК, модификации гистонов, регуляцию, которой способствует некодирующая РНК, ре-

моделирование хроматина и геномный импринтинг [15, 16]. С точки зрения диагностики и последующего построения терапевтических мероприятий при опухолевых процессах в полости рта принципиально важно, что эпигенетические модификации потенциально обратимы и преходящи [17–19]. Именно это обстоятельство открывает потенциальные возможности для формирования новых подходов в профилактике и лечении РПП, обеспечивая восстановление физиологических механизмов регуляции клеточного цикла [20].

Метилирование ДНК – это клеточный механизм, который добавляет метильную группу к ДНК на остатках цитозина в СрG-динуклеотидах. Семейство ДНК-метилтрансфераз (DNMT) катализирует процесс распознавания специфических последовательностей ДНК с продукцией 5-метилцитозина, который имеет решающее значение для регуляции генов и структуры их хроматина [21, 22].

Значение в патогенезе РПП имеют процессы, ведущие к гиперметилированию или гипометилированию. В частности, гипометилирование активирует протоонкогены с последующей экспрессией, что способствует опухолевой трансформации клеток полости рта [23]. Гиперметилирование отдельных участков, с одной стороны, может нарушать механизмы репарации ДНК с формированием способности трансформированных клеток уклоняться от иммунных механизмов антибластомной резистентности, с другой – выявлены гиперметилированные гены, предотвращающие опухолевый процесс [24].

Гиперметилирование ДНК – распространенное эпигенетическое изменение, наблюдаемое при различных видах рака, включая РПП [24, 25]. Несомненно ключевая роль в механизмах опухолевой трансформации различных типов рака гена-супрессора опухоли TP53, кодирующего белок, известный как p53 [5, 26]. Потеря функции белка p53 происходит вследствие эпигенетических событий, связанных с гиперметилированием промотора гена. Одним из примеров этого является эпигенетическое подавление белка p53 белком E6 вируса папилломы человека, что способствует инициации, а также прогрессированию связанного с вирусом РПП [27]. Заслуживает внимания более высокая распространенность экспрессии p16 и p53 в тканях плоского лишая как предракового состояния по сравнению с нормальной слизистой оболочкой полости рта – экспрессия p16 наблюдалась в 70 % случаев, а p53 – в 55 % случаев плоского лишая. Вместе с тем экспрессия p53 достоверно коррелировала с наличием дисплазии при плоском лишае, что указывает на потенциал p53 в качестве прогностического биомаркера злокачественной трансформации при этом предраковом заболевании [28].

Клиническая практика свидетельствует, что при РПП наблюдается подавление гена MGMT посредством гиперметилирования его промоторной области [29], что считается ранним маркером в развитии РПП, поскольку инактивация или снижение экспрес-

сии MGMT выявляются до появления первых клинических значимых проявлений [30].

Существенная прогностическая роль отводится гену CDKN2A, который кодирует два важных белка: p16INK4a и p14ARF [31] и осуществляет регуляцию пролиферации и деления клеток [32, 33], а также индуцированного опухолью ангиогенеза [34, 35]. p16INK4a также действует как опухолевый супрессор подавления активности циклинзависимых киназ, которые участвуют в регуляции клеточного цикла. Гиперметилирование подавляет супрессорные функции гена, включая потерю функции p53 и дезактивацию p21-опосредованного контроля клеточной пролиферации [36]. В половине случаев РПР было обнаружено гиперметилирование промотора p14ARF [37, 38] на ранней стадии либо до появления клинических проявлений опухоли [39], что делает эти белки прогностическим биомаркером при плоскоклеточном раке полости рта [40].

Частота гиперметилирования p16INK4a достигает 76 % не только при РПР, но и при диспластических состояниях слизистой оболочки полости рта различной степени [41, 42], что дает основание рассматривать гиперметилирование p16INK4a как маркер прогрессирования опухолевой трансформации, начиная от предопухолевых поражений [39].

Изучение образцов первичной опухоли от пациентов с РПР с оценкой роли 18 потенциальных генов-супрессоров опухоли (TSG – tumor suppressor gene) выявило 3 гена (TFPI2, SOX17 и GATA4), достоверно связанных с РПР. Их гиперметилирование оказалось критичным в развитии и прогрессировании плоскоклеточного рака полости рта [25]. Эти данные хорошо дополняют информацию об уже изученных более 40 TSGs, подавляемых гиперметилированием CpG-островков и связанных с РПР [43, 44].

К рассмотрению потенциальных эпигенетических маркеров, связанных с процессами гипометилирования, побудили исследования влияния продуктов горения табака как важного фактора риска РПР. У курильщиков глобальное гипометилирование во всем геноме сопровождается активацией онкогенов, подавлением TSGs с последующим неконтролируемым ростом и опухолевой трансформацией клеток [45, 46].

Интерес вызывают механизмы регуляции активности циклинов, поскольку через гипометилирование ДНК нарушается баланс контроля со стороны циклин-зависимых киназ клеточного цикла с последующей неконтролируемой клеточной пролиферацией [47]. В частности, сверхэкспрессия циклина D1 за счет гипометилирования промоторной области CCND1 может не только определять неблагоприятный исход и снижение выживаемости у пациентов с установленным диагнозом РПР, но и характеризовать ранний этап озлокачествления [48]. Прогностическими маркерами можно считать циклин E и циклин A1, сверхэкспрессия которых выявляется в большинстве случаев при ранней диагностике РПР и используется для предсказания агрессивности опухоли [49, 50]. Избыточная экспрессия циклина B1 тесно связана с клиническими исходами у пациентов, получавших лечение по поводу предраковых состояний полости рта, что дает возможность прогнозировать вероятность рецидива, прогрессирование заболевания с возможностью малигнизации, отслеживая экспрессию циклина B1 [51].

Повышающая регуляция белка РТК6 за счет гипометилирования гена РТК6 способствует пролиферации, миграции и инвазии клеток РПР, что

способствует канцерогенезу и последующему метастазированию. Это обстоятельство позволяет рассматривать эпигенетическое нарушение регуляции РТК6 в качестве биомаркера для раннего выявления РПР [52].

Интересным следует признать оценку роли гена SEACAM1, поскольку гипометилирование с его повышенной экспрессией может способствовать повышению выживаемости клеток, их пролиферации и устойчивости к сигналам апоптоза через регуляцию активности фактора некроза опухоли [53]. SEACAM1 через взаимодействие с рецепторами Т-клеток и НК-клеток обеспечивает подавление иммунных реакций системы антибластомной резистентности с ускользанием раковых клеток от иммунного надзора на ранних этапах опухолевого процесса [54].

Стратификация риска РПР вполне может опираться и на оценку активности белка BIRC5, известного как сурвивин. Ген, отвечающий за его синтез в нормальных тканях, обычно метилирован. При РПР ген сурвивина часто активируется из-за гипометилирования, что обеспечивает сверхэкспрессию сурвивина с последующей клеточной пролиферацией, подавлением апоптоза и злокачественной трансформацией клеток [55].

Модификации гистонов при РПР

Модификации гистонов путем их метилирования, ацетилирования, убиквитинирования, фосфорилирования и др. обеспечивают изменения структуры хроматина с последующей либо активацией, либо подавлением экспрессии генов, изменений доступности ДНК для механизмов транскрипции [56]. В частности, характер метилирования гистона H3K4 коррелировал со степенью злокачественности клеток – уровень H3K4me2 был повышен, H3K4me3 снижался, H3K4me1 не изменялся при лейкоплакии и РПР, но не в нормальных тканях, что подтверждает, с одной стороны, предраковый характер лейкоплакии, с другой – возможный маркерный характер метилирования гистонов H3K4 в диагностике ранних стадий развития РПР [57].

Показана потенциальная роль гиперацетилирования гистона H3, в частности модификации H3K14, в патогенезе РПР, поскольку выявлен терапевтический эффект гидразинокуркумина, ингибитора гистонацетилаз (HATs), который не только тормозил рост опухоли полости рта на экспериментальной модели у мышей, но и проявлял профилактическое действие при предраковых состояниях [58]. Важно понимание процесса ацетилирования гистонов, который регулируется балансом между HATs и гистондеацетилазами (HDACs). При РПР показаны специфические изменения в уровнях активности HDAC различного класса, причем высокая экспрессия HDAC2 может указывать на переход от предраковых к злокачественным формам [59].

Некодирующие РНК

Некодирующие РНК (нкРНК) представляют собой молекулы РНК, которые регулируют экспрессию генов и клеточные процессы, внося вклад в различные биологические функции и механизмы заболевания. Было показано, что малые нкРНК (miRNAs) и длинные нкРНК (lncRNAs) связаны с механизмами опухолевой трансформации на этапах прогрессирования опухоли и метастазирования [60–62]. Вместе с тем в тканях с начальными проявлениями атипии в 97 % случаев выявлено гипометилирование lncRNA H19 по сравнению с нормальными тканями слизистой оболочки полости рта, что дает возможность считать данную длинную нкРНК существенным маркером раннего РПР [63].

В отношении малых нкРНК ситуация более определенная, в том числе в отношении предраковых состояний [64]. На данный момент среди предраковых состояний слизистой полости рта выделяются лейкоплакия полости рта, подслизистый фиброз полости рта, эритроплакия полости рта и красный плоский лишай полости рта [65, 66]. Установлено, что в общей сложности больше ста miRNAs по-разному экспрессируются исключительно при прогрессирующей лейкоплакии, когда сравнивались профили miRNAs лейкоплакии с прогрессирующим и без него [67, 68]. Для больных красным плоским лишаем характерны снижение в слюне уровней miRNA-27b и miRNA-137 [69], но повышенная экспрессия miRNA-142-3p [70].

В клеточных линиях РПП посредством эпигенетического гиперметилирования CpG чаще наблюдалось снижение регуляции miRNA-137, miRNA-193a [71, 72], а в плазме крови пациентов с ранним РПП экспрессия miRNA-138 оказалась в 3,05 раза ниже, а miRNAs-424-5p в 1,96 раза выше, что свидетельствует в пользу маркерной роли эпигенетического модифицирования данных нкРНК в ранней диагностике РПП [73].

В данном контексте создаются условия для формирования специализированных технологических карт, стратификационных тестов и карт, а также стандартных операционных процедур молекулярно-генетического обследования отдельных категорий пациентов, с помощью которых, используя возможности искусственного интеллекта, достижений биоинформатики, возможно будет анализировать профили эпигенетических изменений метилирования ДНК, модификаций гистонов, вариантов экспрессии нкРНК, прогнозировать ситуацию с развитием РПП как при наличии предрасполагающих к нему состояний, так и без них.

Важно, что уже представлен экспериментальный и клинический материал о практическом применении накопленных знаний об эпигенетическом участии в механизмах опухолевой трансформации в полости рта. Эпигенетические модификаторы, такие как ингибиторы DNMTs [74] и HDACs [75], показали себя в качестве потенциальных терапевтических средств при РПП, обеспечивая реактивацию TSG или подавление онкогенов. В частности, зебуларин, ингибитор DNMT, значительно усиливал апоптотическую активность, индуцируемую лечением цисплатином и 5-фторурацилом, потенциально делая химиотерапию более эффективной [76].

Изучен эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), основной компонент зеленого чая и кофе, который способен обеспечивать процесс деметилирования при гиперметилировании гена RECK, отвечающего за

развитие и прогрессирование опухоли [77, 78]. Показано, что EGCG может не только препятствовать прогрессированию рака путем изменения клеточного цикла, но и изменять инвазивные свойства клеток при предраковых поражениях полости рта [79]. Утвердилось устойчивое мнение, что полифенолы, включая EGCG, дитерпены, флавоноиды и лигнаны, в разной степени содержащиеся в чашках чая или кофе, оказывают синергидное антиоксидантное, противовоспалительное и антиканцерогенное действие. Это подтверждено многочисленными исследованиями с участием от 1500 до более 50 тыс. человек, в результате которых показано снижение риска развития РПП при употреблении чая или кофе. Снижение риска в значительной степени было связано с количеством потребляемых напитков, продолжительностью приема <20 лет, возрастом при начале их приема [80–82].

Еще один ингибитор DNMT – генистеин реактивирует ключевые гены, включая RAR β , p16INK4a и MGMT, обеспечивая в экспериментальных условиях эффективное ингибирование роста раковых клеток [83, 84]. Препятствуют росту клеток, вызывают остановку клеточного цикла и запускают апоптоз, способствуют репарации ДНК, влияя на экспрессию ключевых белков, ингибиторы HDAC – фенилбутират и бутират натрия [85], энтинонат [86], трихостатин [87] и апицидин [88]. Важно, что ингибиторы HDAC потенцируют эффект химиотерапевтических средств и повышают чувствительность к традиционной химиотерапии [89].

Заключение. Таким образом, эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК и модификации гистонов, играют решающую роль в процессах опухолевой трансформации клеток на ранних этапах активации онкогенов и снижения активности TSGs. Специфические и разнонаправленные изменения метилирования группы генов потенциально могут служить диагностическими биомаркерами РПП. В пользу последнего говорят факты участия ингибиторов DNMT и HDAC в реактивации TSGs и подавлении онкогенов, обеспечивая терапевтические эффекты лечебных мероприятий при РПП. Разнонаправленные изменения экспрессии нкРНК также вносят свой вклад в патогенез РПП. Новые технологические возможности с использованием потенциала искусственного интеллекта, достижения биоинформатики и системы *bis data* расширяют диагностический потенциал эпигенетических маркеров в диагностике ранних форм РПП, особенно при наличии предраковых состояний или очагов хронического воспаления.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I. [et al.]. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Isaeeedi S. M., Aggarwal S. The Holistic Review on Occurrence, Biology, Diagnosis, and Treatment of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cureus.* 2022;14:e30226. <https://doi.org/10.7759/cureus.30226>
- Bugshan A., Farooq I. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000Res.* 2020;9:229. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22941.1>
- Khurshid Z., Zafar M. S., Khan R. S., Najeeb S., Slowey P. D., Rehman I. U. Role of Salivary Biomarkers in Oral Cancer Detection. *Adv. Clin. Chem.* 2018;86:23-70. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.05.002>
- Ragos V., Mastronikolis N. S., Tsiambas E., Baliou E., Mastronikolis S. N. [et al.]. p53 mutations in oral cavity carcinoma. *J. BUON.* 2018;23(6):1569-1572.
- Karpuk N. A., Rubnikovich S. P., Mazur O. Ch., Zhylytsov I. V., Karpuk I. Yu. [et al.]. Analysis of the function of the genes with the highest number of germinal mutations in patients with leukoplakia and cancer of the oral mucosa. *Med. News North Caucasus.* 2023;18(2):155-161. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18034>
- Batistella E. A., Gondak R., Rivero E. R. C., Warnakulasuriya S., Guerra E. [et al.]. Comparison of tobacco and alcohol consumption in young and older patients with oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Oral Investig.* 2022;26(12):6855-6869. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04719-z>
- Tan Y., Wang Z., Xu M., Li B., Huang Z. [et al.]. Oral squamous cell carcinomas: state of the field and emerging directions. *Int. J. Oral Sci.* 2023;15(1):44. <https://doi.org/10.1038/s41368-023-00249-w>

9. Oyeyemi B. F., Kaur U. S., Paramraj A., Chintamani, Tandon R. [et al.]. Microbiome analysis of saliva from oral squamous cell carcinoma (OSCC) patients and tobacco abusers with potential biomarkers for oral cancer screening. *Heliyon*. 2023;9(11):e21773. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21773>
10. Rangel R., Pickering C. R., Sikora A. G., Spiotto M. T. Genetic Changes Driving Immunosuppressive Microenvironments in Oral Premalignancy. *Front. Immunol.* 2022;13:840923. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.840923>
11. Khan M. M., Frustino J., Villa A., Nguyen B. C., Woo S. B. [et al.]. Total RNA sequencing reveals gene expression and microbial alterations shared by oral pre-malignant lesions and cancer. *Hum. Genomics*. 2023;17(1):72. <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00519-y>
12. Madhura M. G., Rao R. S., Patil S., Fageeh H. N., Alhazmi A., Awan K. H. Advanced diagnostic aids for oral cancer. *Dis. Mon.* 2020;66(12):101034. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.101034>
13. Hema K. N., Smitha T., Sheethal H. S., Mirlalini S. A. Epigenetics in oral squamous cell carcinoma. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2017;21:252-259. https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_150_17
14. Allothman L., AlSenani M. A., Alrabiah R., Ras A. A., Abulhassan E. H. [et al.]. Insights into Epigenetics Mechanisms in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Saudi J. Oral Dent. Res.* 2020;5:1297-2518. <https://doi.org/10.36348/sjodr.2020.v05i01.005>
15. Zhang L., Lu Q., Chang C. Epigenetics in Health and Disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020;1253:3-55. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2_1
16. Deans C., Maggert K. A. What do you mean, «epigenetic»? *Genetics*. 2015;199(4):887-896. <https://doi.org/10.1534/genetics.114.173492>
17. Lod S., Johansson T., Abrahamsson K. H., Larsson L. The influence of epigenetics in relation to oral health. *Int. J. Dent. Hyg.* 2014;12:48-54. <https://doi.org/10.1111/idh.12030>
18. Emfietzoglou R., Pachymanolis E., Piperi C. Impact of Epigenetic Alterations in the Development of Oral Diseases. *Curr. Med. Chem.* 2021;28(6):1091-1103. <https://doi.org/10.2174/0929867327666200114114802>
19. Vatsa P. P., Jindal Y., Bhadwalkar J., Chamoli A., Upadhyay V., Mandoli A. Role of epigenetics in OSCC: an understanding above genetics. *Med. Oncol.* 2023;40(4):122. <https://doi.org/10.1007/s12032-023-01992-0>
20. Mesgari H., Esmaelian S., Nasiri K., Ghasemzadeh S., Doroudgar P., Payandeh Z. Epigenetic Regulation in Oral Squamous Cell Carcinoma Microenvironment: A Comprehensive Review. *Cancers*. 2023;15(23):5600. <https://doi.org/10.3390/cancers15235600>
21. van der Wijst M. G., Venkiteswaran M., Chen H., Xu G. L., Plösch T., Rots M. G. Local chromatin microenvironment determines DNMT activity: from DNA methyltransferase to DNA demethylase or DNA dehydroxymethylase. *Epigenetics*. 2015;10(8):671-676. <https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1062204>
22. Turpin M., Salbert G. 5-methylcytosine turnover: Mechanisms and therapeutic implications in cancer. *Front. Mol. Biosci.* 2022;9:976862. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.976862>
23. Foy J. P., Pickering C. R., Papadimitrakopoulou V. A., Jelinek J., Lin S. H. [et al.]. New DNA methylation markers and global DNA hypomethylation are associated with oral cancer development. *Cancer Prev. Res.* 2015;8:1027-1035. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-14-0179>
24. Adeoye J., Alade A. A., Zhu W. Y., Wang W., Choi S. W., Thomson P. Efficacy of hypermethylated DNA biomarkers in saliva and oral swabs for oral cancer diagnosis: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2022;28(3):541-558. <https://doi.org/10.1111/odi.13773>
25. Kim S. Y., Han Y. K., Song J. M., Lee C. H., Kang K. [et al.]. Aberrantly hypermethylated tumor suppressor genes were identified in oral squamous cell carcinoma. *Clin. Epigenet.* 2019;11:116. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0715-0>
26. Shi Y., Ren X., Cao S., Chen X., Yuan B. [et al.]. TP53 gain-of-function mutation modulates the immunosuppressive microenvironment in non-HPV-associated oral squamous cell carcinoma. *J. Immunother. Cancer.* 2023;11(8):e006666. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-006666>
27. Ekalaksananan T., Wongjampa W., Phusingha P., Chuerduangphui J., Vatanasapt P. [et al.]. Comprehensive Data of P53 R282 Gene Mutation with Human Papillomaviruses (HPV)-Associated Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC). *Pathol. Oncol. Res.* 2020;26(2):1191-1199. <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00673-6>
28. Sridharan N., Nagalingam S., Vidhya P., Viswanathan P. Prevalence and diagnostic significance of p16, p53 expression in lichen planus as a potential premalignant lesion in oral squamous cell carcinoma. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2024;28(1):56-61. https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_427_23
29. Padin-Iruegas E., Chamorro-Petronacci C. M., Sines-Cajade I., Lorenzo-Pouso A. I., Blanco-Carrión A. [et al.]. DNA Methylation by Bisulfite Next-Generation Sequencing for MLH1 and MGMT in Oral Squamous Cell Carcinomas and Potentially Malignant Disorders: An Integrative Analysis towards Field Cancerization. *Medicina*. 2022;58(7):878. <https://doi.org/10.3390/medicina58070878>
30. Jayaprakash C., Radhakrishnan R., Ray S., Satyamoorthy K. Promoter methylation of MGMT in oral carcinoma: A population-based study and meta-analysis. *Arch. Oral Biol.* 2017;80:197-208. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.04.006>
31. Kreuger I. Z. M., Sliker R. C., van Groningen T., van Doorn R. Therapeutic Strategies for Targeting CDKN2A Loss in Melanoma. *J. Invest. Dermatol.* 2023;143(1):18-25.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.07.016>
32. Cilluffo D., Barra V., Di Leonardo A. P14(ARF): The Absence that Makes the Difference. *Genes*. 2020;11:824. <https://doi.org/10.3390/genes11070824>
33. Karami Fath M., Babakhaniyan K., Anjomrooz M., Jalalifar M., Alizadeh S. D. [et al.]. Recent Advances in Glioma Cancer Treatment: Conventional and Epigenetic Realms. *Vaccines*. 2022;10:1448. <https://doi.org/10.3390/vaccines10091448>
34. Zerrouqi A., Pyrzyńska B., Febbraio M., Brat D. J., Van Meir E. G. P14ARF inhibits human glioblastoma-induced angiogenesis by upregulating the expression of TIMP3. *J. Clin. Invest.* 2012;122(4):1283-1295. <https://doi.org/10.1172/JCI38596>
35. Al-Ansari M. M., Hendrayani S. F., Tulbah A., Al-Tweigeri T., Shehata A. I., Aboussekhra A. p16INK4A represses breast stromal fibroblasts migration/invasion and their VEGF-A-dependent promotion of angiogenesis through Akt inhibition. *Neoplasia*. 2012;14(12):1269-1277. <https://doi.org/10.1593/neo.121632>
36. Giesche J., Mellert K., Geißler S., Arndt S., Seeling C. [et al.]. Epigenetic lockdown of CDKN1A (p21) and CDKN2A (p16) characterises the neoplastic spindle cell component of giant cell tumours of bone. *J. Pathol.* 2022;257(5):687-696. <https://doi.org/10.1002/path.5925>
37. Kordi-Tamandani D. M., Moazeni-Roodi A., Rigi Ladez M. A., Hashemi M., Birjandian E., Torkamanzahi A. Analysis of methylation patterns and expression profiles of p14ARF gene in patients with oral squamous cell carcinoma. *Int. J. Biol. Markers*. 2010;25(2):99-103.
38. Sailasree R., Abhilash A., Sathyan K. M., Nalinakumari K. R., Thomas S., Kannan S. Differential roles of p16INK4A and p14ARF genes in prognosis of oral carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2008;17:414-420. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0284>
39. Al-Kaabi A., van Bockel L. W., Pothen A. J., Willems S. M. p16INK4A and p14ARF Gene Promoter Hypermethylation as Prognostic Biomarker in Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: A Review. *Dis. Markers*. 2014;2014:260549. <https://doi.org/10.1155/2014/260549>
40. Inoue K., Fry E. A. Aberrant Expression of p14(ARF) in Human Cancers: A New Biomarker? *Tumor Microenviron.* 2018;1(2):37-44. https://doi.org/10.4103/tme.tme_24_17
41. Kis A., Tatár T. Z., Gáll T., Boda R., Tar I. [et al.]. Frequency of genetic and epigenetic alterations of p14ARF and p16INK4A in head and neck cancer in a Hungarian population. *Pathol. Oncol. Res.* 2014;20(4):923-929. <https://doi.org/10.1007/s12253-014-9775-9>
42. Rastogi V., Puri N., Mishra S., Arora S., Kaur G., Yadav L. An insight to oral epithelial dysplasia. *Int. J. Head Neck Surg.* 2013;4:74-82. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10001-1144>

43. Álvarez-García V., Tawil Y., Wise H. M., Leslie N. R. Mechanisms of PTEN loss in cancer: It's all about diversity. *Semin. Cancer Biol.* 2019;59:66-79. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.02.001>
44. Flanagan D. J., Pentimikko N., Luopajarvi K., Willis N. J., Gilroy K. [et al.]. NOTUM from Apc-mutant cells biases clonal competition to initiate cancer. *Nature.* 2021;594:430-435. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03525-z>
45. Li J. L., Jain N., Tamayo L. I., Tong L., Jasmine F. [et al.]. The association of cigarette smoking with DNA methylation and gene expression in human tissue samples. *Am. J. Hum. Genet.* 2024;111(4):636-653. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2024.02.012>
46. Skov-Jepesen S. M., Kobylecki C. J., Jacobsen K. K., Bojesen S. E. Changing Smoking Behavior and Epigenetics: A Longitudinal Study of 4,432 Individuals From the General Population. *Chest.* 2023;163(6):1565-1575. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.12.036>
47. Asghar U., Witkiewicz A. K., Turner N. C., Knudsen E. S. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2015;14(2):130-146. <https://doi.org/10.1038/nrd4504>
48. Rauf M., Azmat H., Shahab S., Ahmad A., Khadija S., Firdi J. Immunohistochemical Expression Of Cyclin1 In Conventional Squamous Cell Carcinoma of Oral Cavity. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* 2023;35(1):11-16. <https://doi.org/10.55519/JAMC-01-10249>
49. Cai Y., Liu Y. F., Li S. L., Pan Y. X., Zhu Y., Yu Y. N. Cyclin E overexpression and centrosome amplification in squamous cell carcinoma of oral cavity. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2006;36(6):375-378.
50. Bourova-Flin E., Derakshian S., Goudarzi A., Wang T., Vitte A. L. [et al.]. The combined detection of Amphiregulin, Cyclin A1 and DDX20/Gemin3 expression predicts aggressive forms of oral squamous cell carcinoma. *Br. J. Cancer.* 2021;125(8):1122-1134. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01491-x>
51. Niranjan K. C., Tayaar A., Kumar G. S., Krishnapillai R., Hallikeri K. [et al.]. Immunohistochemical Expression of Cyclin B1 in Epithelial Hyperplasia, Dysplasia and Oral Squamous Cell Carcinoma – A Comparative Study. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016;10(9):ZC85-ZC90. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/19820.8563>
52. Hsieh Y. P., Chen K. C., Chen M. Y., Huang L. Y., Su A. Y. [et al.]. Epigenetic Deregulation of Protein Tyrosine Kinase 6 Promotes Carcinogenesis of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(9):4495. <https://doi.org/10.3390/ijms23094495>
53. Shinozuka K., Uzawa K., Fushimi K., Yamano Y., Shiiba M. [et al.]. Downregulation of Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule 1 in Oral Squamous Cell Carcinoma: Correlation with Tumor Progression and Poor Prognosis. *Oncology.* 2009;76:387-397. <https://doi.org/10.1159/000215580>
54. Li W., An N., Wang M., Liu X., Mei Z. Downregulation of AT-rich interaction domain 2 underlies natural killer cell dysfunction in oral squamous cell carcinoma. *Immunol. Cell Biol.* 2023;101:78-90. <https://doi.org/10.1111/imcb.12602>
55. Ghrilahare H., Einstein A., Singaraju S., Patel S., Gulati N., Mishra S. D. Immunohistochemical expression of survivin in oral epithelial dysplasia and different grades of oral squamous cell carcinoma. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2022;26(4):451-457. https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_301_21
56. Völkel P., Angrand P. O. The control of histone lysine methylation in epigenetic regulation. *Biochimie.* 2007;89:1-20. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2006.07.009>
57. Mancuso M., Matassa D. S., Conte M., Colella G., Rana G. [et al.]. H3K4 histone methylation in oral squamous cell carcinoma. *Acta Biochim. Pol.* 2009;56(3):405-410.
58. Arif M., Vedamurthy B. M., Choudhari R., Ostwal Y. B., Mantelingu K. [et al.]. Nitric oxide-mediated histone hyperacetylation in oral cancer: Target for a water-soluble HAT inhibitor, CTK7A. *Chem. Biol.* 2010;17:903-913. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2010.06.014>
59. Chang H. H., Chiang C. P., Hung H. C., Lin C. Y., Deng Y. T., Kuo M. Y. Histone deacetylase 2 expression predicts poorer prognosis in oral cancer patients. *Oral Oncol.* 2009;45:610-614. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.08.011>
60. Zhu W., Wang J., Liu X., Xu Y., Zhai R. lncRNA CYTOR promotes aberrant glycolysis and mitochondrial respiration via HNRNPC-mediated ZEB1 stabilization in oral squamous cell carcinoma. *Cell. Death Dis.* 2022;13(8):703. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05157-1>
61. Jadhav K. B., Nagraj S. K., Arora S. miRNA for the assessment of lymph node metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *J. Oral Pathol. Med.* 2021;50(4):345-352. <https://doi.org/10.1111/jop.13134>
62. Umapathy V. R., Natarajan P. M., Swamikannu B. Molecular and Therapeutic Roles of Non-Coding RNAs in Oral Cancer – A Review. *Molecules.* 2024;29(10):2402. <https://doi.org/10.3390/molecules29102402>
63. Lee E. Y., Song J. M., Kim H. J., Park H. R. Hypomethylation of lncRNA H19 as a potential prognostic biomarker for oral squamous cell carcinoma. *Arch. Oral Biol.* 2021;129:105214. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2021.105214>
64. Sheng P., Fields C., Aadland K., Wei T., Kolaczowski O. [et al.]. Dicer cleaves 5'-extended microRNA precursors originating from RNA polymerase II transcription start sites. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(11):5737-5752. <https://doi.org/10.1093/nar/gky306>
65. Vinayahalingam S., van Nistelrooij N., Rothweiler R., Tel A., Verhoeven T. [et al.]. Advancements in diagnosing oral potentially malignant disorders: leveraging Vision transformers for multi-class detection. *Clin. Oral Investig.* 2024;28(7):364. <https://doi.org/10.1007/s00784-024-05762-8>
66. Turton N., Payne K., Higginson J., Praveen P., Mehanana H., Nankivell P. Prognostic biomarkers for malignant progression of oral epithelial dysplasia: an updated systematic review and meta-analysis. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2024;62(5):415-425. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2024.03.001>
67. Cervigne N. K., Reis P. P., Machado J., Sadikovic B., Bradley G. [et al.]. Identification of a microRNA signature associated with progression of leukoplakia to oral carcinoma. *Hum. Mol. Genet.* 2009;18:4818-4829. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp446>
68. Roi A., Boia S., Rusu L. C., Roi C. I., Boia E. R. [et al.]. Circulating miRNA as a Biomarker in Oral Cancer Liquid Biopsy. *Biomedicines.* 2023;11(3):965. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030965>
69. Gu Y., Tang S., Wang Z., Cai L., Shen Y. [et al.]. Identification of key miRNAs and targeted genes involved in the progression of oral squamous cell carcinoma. *J. Dental Sci.* 2022;17(2):666-676. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2021.08.016>
70. Meng Z., Zhang H., Li L., Wang K. Clinical significance of miR-142-3p in oral lichen planus and its regulatory role in keratinocyte proliferation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.* 2021;132(4):441-447. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.06.008>
71. Kozaki K., Imoto I., Mogi S., Omura K., Inazawa J. Exploration of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral cancer. *Cancer Res.* 2008;68:2094-2105.
72. Sousa L. O., Sobral L. M., de Almeida L. O., Garcia C. B., Greene L. J., Leopoldino A. M. SET protein modulates H4 histone methylation status and regulates miR-137 level in oral squamous cell carcinoma. *Epigenomics.* 2020;12(6):475-485. <https://doi.org/10.2217/epi-2019-0181>
73. Bolandparva F., Hashemi Nasab M. S., Mohamadnia A., Garajei A., Farhadi Nasab A., Bahrami N. Early Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) by miR-138 and miR-424-5p Expression as a Cancer Marker. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2021;22(7):2185-2189. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.7.2185>
74. Xie B. P., Shi L. Y., Li J. P., Zeng Y., Liu W. [et al.]. Oleonic acid inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis via ER alpha/miR-503/RANK signaling pathway in RAW264.7 cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019;117:109045. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109045>
75. Ramaiah M. J., Tangutur A. D., Manyam R. R. Epigenetic modulation and understanding of HDAC inhibitors in cancer therapy. *Life Sci.* 2021;277:119504. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119504>

76. Suzuki M., Shinohara F., Endo M., Sugazaki M., Echigo S., Rikiishi H. Zebularine suppresses the apoptotic potential of 5-fluorouracil via cAMP/PKA/CREB pathway against human oral squamous cell carcinoma cells. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009;64:223-232. <https://doi.org/10.1007/s00280-008-0833-4>
77. Kato K., Long N. K., Makita H., Toida M., Yamashita T. [et al.]. Effects of green tea polyphenol on methylation status of RECK gene and cancer cell invasion in oral squamous cell carcinoma cells. *Br. J. Cancer.* 2008;99:647-654. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604521>
78. Alexius-Lindgren M., Andersson E., Lindstedt I., Engström W. The RECK gene and biological malignancy – its significance in angiogenesis and inhibition of matrix metalloproteinases. *Anticancer Res.* 2014;34(8):3867-3873.
79. Jing F., Zhu L., Bai J., Cai X., Zhou X. [et al.]. Molecular mechanisms underlying the epigallocatechin-3-gallate-mediated inhibition of oral squamous cell carcinogenesis. *Arch. Oral. Biol.* 2023;153:105740. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2023.105740>
80. Ide R., Fujino Y., Hoshiyama Y., Mizoue T., Kubo T. [et al.]. A prospective study of green tea consumption and oral cancer incidence in Japan. *Ann. Epidemiol.* 2007;17:821-826. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.04.003>
81. Deng Q., Wu Y., Hu X., Wu H., Guo M. [et al.]. Oolong Tea Consumption and the Risk of Oral Squamous Cell Carcinoma: A Propensity Score-Based Analysis in Southeast China. *Front. Nutr.* 2022;9:928840. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.928840>
82. Deng J., Misra V., Vilash N., Wu W., Hua C. [et al.]. Can acup a day keep cancer away? A systematic review exploring the potential of coffee constituents in preventing oralsquamous cell carcinoma. *J. Oral Pathol. Med.* 2024;53(1):8-19. <https://doi.org/10.1111/jop.1349718>
83. Fang M. Z., Chen D., Sun Y., Jin Z., Christman J. K., Yang C. S. Reversal of hypermethylation and reactivation of p16INK4a, RAR β , and MGMT genes by genistein and other isoflavones from soy. *Clin. Cancer Res.* 2005;11:7033-7041. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0406>
84. Hussein A. M., Attaai A. H., Zahran A. M. Genistein anticancer efficacy during induced oral squamous cell carcinoma: an experimental study. *J. Egypt. Natl. Canc. Inst.* 2022;34(1):37. <https://doi.org/10.1186/s43046-022-00140-5>
85. Jung M. Inhibitors of histone deacetylase as new anticancer agents. *Curr. Med. Chem.* 2001;8:1505-1511. <https://doi.org/10.2174/0929867013372058>
86. Marques A. E. M., do Nascimento Filho C. H. V., Marinho Bezerra T. M., Guerra E. N. S., Castilho R. M., Squarize C. H. Entinostat is a novel therapeutic agent to treat oral squamous cell carcinoma. *J. Oral Pathol. Med.* 2020;49:771-779. <https://doi.org/10.1111/jop.13039>
87. Jang B., Kim L. H., Lee S. Y., Lee K. E., Shin J. A., Cho S. D. Trichostatin A induces apoptosis in oral squamous cell carcinoma cell lines independent of hyperacetylation of histones. *J. Cancer Res. Ther.* 2018;14(Suppl.):S576-S582. <https://doi.org/10.4103/0973-1482>
88. Ahn M. Y. HDAC inhibitor apicidin suppresses murine oral squamous cell carcinoma cell growth in vitro and in vivo via inhibiting HDAC8 expression. *Oncol. Lett.* 2018;16:6552-6560. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9468>
89. Tavares M. O., Milan T. M., Bighetti-Trevisan R. L., Leopoldino A. M., de Almeida L. O. Pharmacological inhibition of HDAC6 overcomes cisplatin chemoresistance by targeting cancer stem cells in oral squamous cell carcinoma. *J. Oral Pathol. Med.* 2022;51(6):529-537. <https://doi.org/10.1111/jop.13326>

Поступила 21.07.2023

Сведения об авторах:

Узянбаев Ильдар Ахметович, лаборант кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики; тел.: +79609773120; e-mail: wertyg233@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4993>

Белова Татьяна Николаевна, студентка; тел.: +79631990631; e-mail: nyata2705@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-1810-0237>

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики; тел.: +79131183188; e-mail: spirinalvl@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>

Сирак Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии; тел.: +78652350551; e-mail: sergejsirak@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4924-5792>

Петросян Григорий Григорьевич, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии; тел.: +78652352684; e-mail: patphysiology@stgmu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0052-4077>

Щетинин Евгений Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, врач-клинический фармаколог; тел.: +78652432107; e-mail: ev.cliph@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6193-8746>