

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2025 • том 19 • № 2



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2025 Vol. 19 No 2

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-4.ru.



Роль ARID1A при злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы: современный взгляд на возможности диагностики и терапии

А.И. Марзаганова¹, И.Р. Мартиросян², А.С. Корчемкина²,
Э.Г. Аванесян³, Д.А. Коркмазова⁴, О.Б. Грахнова², В.В. Акимина³,
А.П. Джамалутдинова², Д.А. Боллоев⁵, А.М. Дугулубгова⁶, З.Г. Бахмудова⁶,
А.Т. Салихова⁷, П.А. Дзигора⁷

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 355017 Ставрополь, ул. Мира, д. 310;

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, д. 29;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия»; Россия, 369001 Черкесск, Ставропольская ул., д. 36;

⁵ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 127006 Москва, Долгоруковская ул., д. 4;

⁶ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112;

⁷ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3

Для контактов: Ангелина Игоревна Марзаганова, e-mail: marzaganovaangelina@rambler.ru

Резюме

Ген, который кодирует ремоделирующий хроматин белок-супрессор опухолей ARID1A (англ. AT-rich interaction domain 1A), является одним из наиболее часто мутируемых генов онкологических заболеваний человека. Инактивирующие мутации в гене *ARID1A* оказывают выраженное влияние на выживание клеток, химиорезистентность, транскрипцию и регуляцию клеточного цикла. На сегодняшний день большое количество исследований направлено на оценку влияния мутаций, приводящих к потере функции ARID1A, на возникновение, прогрессирование и резистентность опухоли к терапии. Высокая частота мутаций *ARID1A* при злокачественных опухолях женской репродуктивной системы открывает уникальные возможности для целенаправленного профилактического и терапевтического вмешательства. Светлоклеточная карцинома яичников и рак тела матки с наличием мутаций *ARID1A* плохо поддаются стандартной химиотерапии и на сегодняшний день не имеют эффективной таргетной терапии, что подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований в данной области. ARID1A может быть использован в качестве биомаркера предраковых заболеваний, а также в качестве инструмента для прогнозирования ответа на лучевую терапию, иммунотерапию и таргетные методы лечения. В настоящее время проводятся клинические испытания нескольких низкомолекулярных и эпигенетических ингибиторов при опухолях женской репродуктивной системы с дефицитом ARID1A.

Ключевые слова: рак яичников, рак эндометрия, ARID1A, онкогинекология, генетика, терапия, химиотерапия, лучевая терапия, биомаркер

Для цитирования: Марзаганова А.И., Мартиросян И.Р., Корчемкина А.С., Аванесян Э.Г., Коркмазова Д.А., Грахнова О.Б., Акимина В.В., Джамалудинова А.П., Боллоев Д.А., Дугулубгова А.М., Бахмудова З.Г., Салихова А.Т., Дзигора П.А. Роль ARID1A при злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы: современный взгляд на возможности диагностики и терапии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(2):282–298. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.581>.

The role of ARID1A in malignant neoplasms of the female reproductive system: a modern view on diagnostic and therapeutic opportunities

*Angelina I. Marzaganova¹, Ilona R. Martirosyan², Anastasiya S. Korchemkina², Ella G. Avanesyan³,
Dzhamilia A. Korkmazova⁴, Olga B. Grakhnova², Victoria V. Akimina³, Aminat P. Dzhamalutdinova², David A. Bolloev⁵,
Alina M. Dugulubgova⁶, Zulmira G. Bakhmudova⁶, Albina T. Salikhova⁷, Pavel A. Dzigora⁷*

¹*Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg 191015, Russia;*

²Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 310 Mira Str., Stavropol 355017, Russia;

³Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia;

⁴North Caucasian State Academy; 36 Stavropolskaya Str., Cherkessk 369001, Russia;

⁵Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation;
4 Dolgorukovskaya Str., Moscow 127006, Russia:

⁶Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 112 Bolshaya Kazachya Str., Saratov 410012, Russia;

⁷Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Lenin Str., Ufa 450008, Russia;

Corresponding author: Angelina I. Marzaganova, e-mail: marzaganovaangelina@rambler.ru

Abstract

Chromatin remodeling tumor suppressor protein ARID1A (AT-rich interaction domain 1A) is coded by the *ARID1A* gene that is one of the most frequently mutated genes in human oncological diseases. Inactivating mutations in the *ARID1A* gene have a pronounced effect on cell survival, chemoresistance, transcription and cell cycle regulation. To date, a large number of studies have focused on assessing the effect of mutations leading to loss of ARID1A function on tumor emergence, progression and therapy resistance. The high frequency of *ARID1A* mutations in malignant tumors of the female reproductive system opens up unique opportunities for targeted preventive and therapeutic intervention. Clear cell ovarian carcinoma and uterine body cancer bearing *ARID1A* mutations do not respond well to standard chemotherapy proposing no current effective targeted therapy, which underlines a need for further research in the field. ARID1A can be used as a biomarker of precancerous diseases, as well as a tool for predicting a response to radiation therapy, immunotherapy and targeted therapies. Currently, clinical trials assessing several low molecular weight and epigenetic inhibitors are being conducted in tumors of the female reproductive system with ARID1A deficiency.

Keywords: ovarian cancer, endometrial cancer, ARID1A, oncogynecology, genetics, therapy, chemotherapy, radiation therapy, biomarker

For citation: Marzaganova A.I., Martirosyan I.R., Korchemkina A.S., Avanesyan E.G., Korkmazova D.A., Grakhnova O.B., Akimina V.V., Dzhamalutdinova A.P., Bolloev D.A., Dugulubgova A.M., Bakhmudova Z.G., Salikhova A.T., Dzigora P.A. The role of ARID1A in malignant neoplasms of the female reproductive system: a modern view on diagnostic and therapeutic opportunities. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(2):282–298. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.581>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Высокая частота мутаций гена *ARID1A* обнаружена при светлоклеточной карциноме яичников (СККЯ), эндометриодной карциноме яичников и раке тела матки, а также при негинекологических видах рака, включая колоректальную карциному, карциному желудка, холангиокарциному, детскую лимфому Беркитта и рак поджелудочной железы.
- ▶ Мутации *ARID1A* при онкологических заболеваниях являются преимущественно точечными и приводят к снижению экспрессии и инактивации белка.
- ▶ ARID1A, как регулятор транскрипции, может участвовать в прогрессировании рака. Мутации в гене *ARID1A* чаще встречаются при гинекологических опухолях, чем при любом другом типе опухолей человека, особенно при таких видах, как светлоклеточный рак яичников и эндометриодные карциномы матки.

Что нового дает статья?

- ▶ Утрата функции ARID1A может влиять на устойчивость к противоопухолевым препаратам, усиливает цитотоксический ответ на лучевую терапию и повышает чувствительность пациентов к химическим агентам.
- ▶ Мутации, приводящие к потере функции ARID1A, широко распространены при СККЯ, где более половины случаев характеризуются этими мутациями. Потеря функции ARID1A усиливает ответ на блокаторы иммунных контрольных точек. Эндометриоз является фактором риска развития СККЯ, и многие образцы с эндометриозом демонстрируют мутации *ARID1A*.
- ▶ Мутации *ARID1A* особенно часто встречаются при ВПЧ-негативном раке шейки матки, и около 67 % таких пациенток не реагируют на химио- или лучевую терапию. Потеря функции ARID1A может способствовать развитию лекарственной устойчивости.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Высокая частота мутаций *ARID1A* при злокачественных опухолях женской репродуктивной системы открывает уникальные возможности для целенаправленного профилактического и терапевтического вмешательства.
- ▶ ARID1A может быть использован в качестве биомаркера предраковых заболеваний, а также в качестве инструмента для прогнозирования ответа на лучевую терапию, иммунотерапию и таргетные методы лечения.
- ▶ Основываясь на результатах исследований, обобщенных в настоящем обзоре, будущие стратегии профилактики и лечения злокачественных новообразований женской репродуктивной системы могут быть модифицированы с учетом статуса ARID1A.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ A high frequency of *ARID1A* gene mutations has been found in clear cell ovarian carcinoma (CCOC), endometrioid ovarian carcinoma and uterine body cancer, as well as in non-gynecological cancers, including colorectal carcinoma, gastric carcinoma, cholangiocarcinoma, Burkitt's childhood lymphoma and pancreatic cancer.
- ▶ *ARID1A* mutations in oncological diseases are predominantly point-like and lead to downregulated protein expression and inactivation.
- ▶ As a transcription regulator, ARID1A may be involved in cancer progression. Mutations in the *ARID1A* gene are more common in gynecological tumors than in any other human tumor types, especially in clear cell ovarian cancer and endometrioid uterine carcinomas.

What are the new findings?

- ▶ Loss of ARID1A function may affect resistance to antitumor drugs, enhance cytotoxic response to radiation therapy and increase sensitivity of patients to chemotherapy.
- ▶ Mutations leading to loss of ARID1A function are widespread in CCOC being found in more than half of the cases. Loss of ARID1A function potentiates immune checkpoint blocker response. Endometriosis is a risk factor for CCOC, and many endometriosis samples exhibit *ARID1A* mutations.
- ▶ *ARID1A* mutations are especially common in HPV-negative cervical cancer, and about 67 % of such patients show no response to chemotherapy or radiation therapy. Loss of ARID1A function may contribute to developing drug resistance.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The high frequency of *ARID1A* mutation in malignant tumors of the female reproductive system opens up unique opportunities for targeted preventive and therapeutic intervention.
- ▶ ARID1A can be used as a biomarker of precancerous diseases, as well as as a tool for predicting response to radiation therapy, immunotherapy and targeted therapies.
- ▶ Based on the results of the studies summarized in this review, future strategies for prevention and treatment of malignant neoplasms of the female reproductive system can be modified by taking into account ARID1A status.

Введение / Introduction

Ген, кодирующий ремоделирующий хроматин белок-супрессор опухолей ARID1A (AT-rich interaction domain 1A), расположен на хромосоме 1p36.11. Он кодирует субъединицу BAF250A комплекса SWI/SNF (англ. SWItch/Sucrose Non-Fermentable) [1], является одним из наиболее часто мутируемых генов онкологических заболеваний человека. *ARID1A* функ-

ционирует как ген-супрессор опухолей и играет важную роль в модулировании ядерной активности, такой как восстановление поврежденной ДНК, репликация ДНК и транскрипция [2]. Мутации *ARID1A* при онкологических заболеваниях являются преимущественно точечными, приводящими к снижению экспрессии и инактивации белка, и высокая частота этих мутаций обнаруживается как при гинекологических, так и при негинекологических видах рака [3–5]. Высокая частота

мутаций гена *ARID1A* обнаружена при светлоклеточной карциноме яичников (СККЯ), эндометриоидной карциноме яичников и раке тела матки (РТМ) [6, 7], а также при негинекологических видах рака, включая колоректальную карциному, карциному желудка, холангиокарциному, детскую лимфому Беркитта и рак поджелудочной железы [8, 9]. Инактивирующие мутации в гене *ARID1A* способствуют не только возникновению и прогрессированию опухоли, но и снижению ответа на проводимую терапию. В доклинических исследованиях *ARID1A*-мутантные опухолевые клетки проявляли повышенную клеточную пролиферацию, инвазию и миграцию, а также сниженную чувствительность к химиотерапевтическим препаратам [10]. В клинических исследованиях пациенты с наличием мутации в гене *ARID1A* имели худший прогноз течения онкологического заболевания, более низкую выживаемость без прогрессирования и худшие общие исходы, чем пациенты с *ARID1A* дикого типа [11, 12]. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение данной проблемы с целью разработки более совершенного метода ведения таких пациентов.

Цель: проанализировать литературные данные, посвященные оценке влияния мутаций гена *ARID1A* на возникновение и прогрессирование онкогинекологических заболеваний, а также описать возможные терапевтические стратегии в отношении гинекологических видов рака, ассоциированных с мутацией *ARID1A*.

Роль ARID1A в регуляции транскрипции и опухолевой супрессии / ARID1A role in transcriptional regulation and tumor suppression

ARID1A был впервые идентифицирован как белковая субъединица комплекса SWI/SNF, который регулирует транскрипцию посредством ремоделирования хроматина [13]. Хроматиновый комплекс SWI/SNF требует, чтобы функциональный ARID1A должным образом связывался с целевой ДНК посредством взаимодействия с ARID (англ. AT-rich interactive domain-containing; белок, содержащий AT-богатый интерактивный домен) [3]. ARID1A является самой крупной по размеру субъединицей комплекса BAF (англ. BRG1/BRM-associated factor) в составе комплекса SWI/SNF человека. Активность скольжения нуклеосом комплекса SWI/SNF зависит от присутствия ARID1A. Отсутствие функции ARID1A дестабилизирует сворачивание комплекса BAF и снижает активность скольжения нуклеосом [14]. Таким образом, ARID1A является важнейшим регулятором транскрипции, модулирующим доступ к промоторным и энхансерным участкам генома. По оценкам, примерно 20 % злокачественных новообразований содержат мутации в комплексе SWI/SNF. ARID1A является наиболее часто мутирующей субъединицей, тем не менее имеют-

ся данные о других компонентах комплекса SWI/SNF, влияющих на возникновение и прогрессирование рака. Было обнаружено, что инактивирующие мутации в SMARCA4 (англ. SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily A, member 4; связанный с SWI/SNF матрично-ассоциированный, актинозависимый регулятор хроматина, подсемейство A, член 4) гене SWI/SNF-АТФазы способствуют онкогенезу мелкоклеточной карциномы яичника гиперкальциемического типа, а также диффузной В-крупноклеточной лимфомы [15, 16].

ARID1A, как регулятор транскрипции, может участвовать в прогрессировании рака. Недавнее исследование показало, что функциональный ARID1A подавляет транскрипцию эндогенного ретровируса человека (англ. Human Endogenous Retrovirus H, HERV-H), который представляет собой ретротранспозон, активируемый при многих видах рака у человека. Было обнаружено, что утрата функции ARID1A в результате нокдауна, опосредованного малыми интерферирующими РНК (миРНК), активирует HERV-H, способствуя развитию рака [17]. Также было обнаружено, что ARID1A подавляет коактиваторы проонкогенной транскрипции, такие как Yes-ассоциированный белок (англ. Yes-associated protein, YAP) и транскрипционный коактиватор с PDZ-связывающим мотивом (англ. transcriptional coactivator with the PDZ-binding motif, TAZ). Эти активаторы онкогенной транскрипции взаимодействуют с *ARID1A* дикого типа через WW-домен YAP, который ингибирует активацию YAP/TAZ. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что активность YAP/TAZ повышалась при потере функции ARID1A, демонстрируя регуляторную роль ARID1A в транскрипции онкогенов [18, 19].

ARID1A играет важную роль в репликации ДНК, привлекая к хроматину белок MSH2 (англ. MutS homolog 2; гомолог MutS2), который является белком репарации несоответствий (англ. mismatch repair, MMR). Этот процесс регулирует и усиливает восстановление несоответствий во время репликации, снижая вероятность возникновения опухолевых мутаций. С-конец белка ARID1A необходим для функционального взаимодействия между ARID1A и MSH2. Таким образом, рекрутирование MSH2 затруднено, когда мутации индуцируются в С-конце белка ARID1A. Эксперименты с использованием репортерных анализов MMR показали, что истощение ARID1A увеличивает количество мутаций цитозин-тиминового ряда [20]. Дефицит ARID1A, подтвержденный иммуногистохимическим исследованием, ассоциирован с повышенной вероятностью потери MLH1 (англ. mutL homolog 1; гомолог mutL 1) и PMS2 (англ. postmeiotic segregation increased 2; увеличение постмейотического расхождения 2). MLH1 и PMS2 образуют комплекс MutL, который является нижестоящим компонентом MMR, обладающим эндонуклеазной активностью [21].

Экспериментальные исследования, в которых проводился нокдаун *ARID1A* в тканях женской репродуктивной системы, продемонстрировали усиленную клеточную пролиферацию [22], что позволяет предположить механизм возникновения рака при дефиците *ARID1A*. Кроме того, *ARID1A* может способствовать возникновению опухоли при некоторых других видах рака. В одном исследовании специфичная для печени делеция *ARID1A* у мышей вызывала протективный эффект в отношении развития гепатоцеллюлярной карциномы [23]. Хотя роль *ARID1A* в развитии рака печени остается неясной, эти данные свидетельствуют о том, что потеря функции *ARID1A* может способствовать онкогенной трансформации при некоторых видах рака, не связанных с женской репродуктивной системой. Однако при онкологических заболеваниях *ARID1A* часто характеризуется инактивирующими мутациями, которые ускоряют прогрессирование опухоли и снижают общую выживаемость [24]. При нормальном функционировании *ARID1A* необходим для остановки клеточного цикла в контрольной точке G1, что способствует его роли в качестве опухолевого супрессора [1, 2]. Большинство мутаций *ARID1A* характеризуются как нонсенс-мутации или мутации сдвига рамки считывания [4], приводящие к утрате функции. Мутации в гене *ARID1A* чаще встречаются при гинекологических опухолях, чем при любом другом типе опухолей человека, особенно при таких видах, как светлоклеточный рак яичников и эндометриодные карциномы матки. На моделях трансгенных мышей было показано, что мутации, приводящие к потере функции *ARID1A*, способствуют пролиферации клеток и опухолеобразованию вместе с активацией сигналов пути PI3K/AKT (англ. phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B; фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа B). Повторная экспрессия *ARID1A* в этих клетках снижала скорость клеточной пролиферации [25], что еще больше подтверждает роль *ARID1A* дикого типа в качестве опухолевого супрессора.

Роль мутаций, приводящих к потере функции *ARID1A*, также может заключаться в метастазировании различных видов рака, однако прометастатическая роль *ARID1A* все еще изучается. Исследование пациентов с тройным негативным раком молочной железы (ТНПМЖ) показало, что дефицит *ARID1A* был связан с метастазированием ТНПМЖ в кости. Исследовательская группа использовала анализы трансфекции и трансвелл-миграции, чтобы выяснить, как дефицит *ARID1A* провоцирует метастазирование, и предположила, что сигнальные пути YAP и Hippo могут играть решающую роль в этом процессе. В клетках ТНПМЖ с дефицитом *ARID1A* были снижены уровни ядерного YAP, что позволяет предположить, что *ARID1A* дикого типа может способствовать транслокации YAP в ядро. YAP – это белок, который может связываться с белками TEAD (англ. TEA domain transcription factors; транс-

крипционные факторы домена TEA), образуя комплекс, способствующий прогрессированию опухоли. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* подтвердили, что взаимодействие между *ARID1A* дикого типа и YAP предотвращает образование комплекса YAP/TEAD, тем самым останавливая прогрессирование опухолевого роста [26]. Недавние исследования показывают, что фенотипы, наблюдаемые при онкогенезе, могут зависеть от статуса *ARID1A* в комплексе SWI/SNF. В моделях рака эндометрия опухоли с дефицитом *ARID1A* были больше по размеру по сравнению с моделями, где функция *ARID1A* была нормальной. Также было показано, что карциномы эндометрия с дефицитом *ARID1A* морфологически отличаются от опухолей дикого типа *ARID1A* и обладают большей способностью к миграции и инвазии [27].

Роль ARID1A в опухолях женской репродуктивной системы / *ARID1A* role in female reproductive system tumors

Рак яичников / Ovarian cancer

Рак яичников (РЯ) является основной причиной смерти среди онкогинекологических заболеваний в развитых странах. Более чем у двух третей пациентов он диагностируется на поздних стадиях, когда опухоль уже распространилась за пределы таза – стадии III и IV по классификации Международной федерации акушерства и гинекологии (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) [28]. В 2018 г. в России заболеваемость РЯ составила 18,19 случая на 100 тыс. женщин, что соответствует 14 318 новым случаям заболевания [29].

Мутации, приводящие к потере функции *ARID1A*, широко распространены при РЯ, особенно при СККЯ. Более половины зарегистрированных клинических случаев СККЯ характеризуются мутациями *ARID1A* [30]. Примерно 25–30 % эндометриодных карцином яичников другого подтипа содержат мутации, приводящие к потере функции *ARID1A* [4]. СККЯ плохо поддается современным методам химиотерапии препаратами платины. Таким образом, предыдущие исследования показали, что пациенты с СККЯ, характеризующейся потерей функции *ARID1A*, имеют худший прогноз [31]. Предполагаемый механизм химиорезистентности СККЯ с дефицитом *ARID1A* заключается в том, что потеря функции *ARID1A* индуцирует транскрипцию и экспрессию белка 2, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (англ. multidrug resistance-associated protein 2, MRP2) [32]. В то время как стандартная химиотерапия неэффективна для лечения СККЯ, потеря функции *ARID1A* и последующая инактивация комплекса SWI/SNF, по-видимому, усиливают ответ на блокаторы иммунных контрольных точек [33].

Эндометриоз является фактором риска развития СККЯ, примерно в 0,5–1,0 % случаев эндометриоза

наблюдается его злокачественная трансформация [34]. До 50 % пациенток с СККЯ страдают от эндометриоза [35]. Существует 3 основные категории эндометриоза: овариальный, поверхностный перитонеальный и глубокий инфильтрирующий эндометриоз [36]. Недавнее исследование показало, что многие образцы с овариальным и поверхностным перитонеальным эндометриозом были гетерозиготными по мутациям, приводящим к потере функции ARID1A. Эти образцы также демонстрировали повышенную экспрессию SOX17 (англ. SRY-related HMG-box 17), которая, как известно, способствует ангиогенезу при опухолях яичников высокой степени злокачественности. В образцах эндометриоза с дефицитом ARID1A повышена экспрессия VEGF-C (англ. vascular endothelial growth factor C; фактор роста эндотелия сосудов C), CCBE1 (англ. collagen and calcium-binding EGF domain-containing protein 1; белок 1, содержащий домен EGF, связывающий коллаген и кальций) и FGF (англ. fibroblast growth factor; фактор роста фибробластов) [37]; следовательно, понимание механизма, связывающего потерю функции ARID1A и проангиогенные факторы, может помочь понять, каким образом эндометриоз является фактором риска развития злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Клиническое исследование 24 образцов с глубоким инфильтрирующим эндометриозом показало, что в 5 образцах были обнаружены мутации, вызывающие рак, включая *ARID1A*. В двух из 5 образцов были обнаружены мутации, приводящие к потере функции ARID1A, в то время как для остальных трех образцов были характерны мутации *PIK3CA* (англ. phosphatidylinositol 3-kinase; фосфатидилинозитолкиназа 3), *KRAS* (англ. Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; гомолог вирусного онкогена саркомы крысы Кирстена) и *PPP2R1A* (англ. protein phosphatase 2 regulatory subunit A alpha; регуляторная субъединица A альфа протеинфосфатазы 2). Дополнительные исследования показали, что эндометриоз может противодействовать механизмам апоптоза, способствуя более глубокой инвазии в ткани [38].

Рак тела матки / Uterus cancer

Рак тела матки остается наиболее распространенным онкогинекологическим заболеванием в России. В 2019 г. было зарегистрировано 26 440 новых случаев заболевания. При этом у 84 % пациенток РТМ диагностируется на I–II стадиях, что обеспечивает высокую 5-летнюю выживаемость – до 92 % [39, 40]. Гиперплазия эндометрия была идентифицирована как основной фактор риска и предвестник развития РТМ эндометриоидного типа. Гиперплазия может быть классифицирована как атипичная или гиперплазия без атипии. Риск прогрессирования гиперплазии эндометрия без атипии в РТМ в течение 20 лет достигает 5 %, при атипичской гиперплазии эндометрия (АГЭ) риск возрас-

тает до 27,5 % [41]. Потеря функции ARID1A приводит к переходу от АГЭ к эндометриоидным карциномам. Пациентки с АГЭ имеют больший риск развития эндометриоидной карциномы, когда экспрессия ARID1A отсутствует [42]. Мутации, приводящие к потере функции ARID1A, снижают экспрессию рецепторов прогестерона (англ. progesterone receptor, PGR) в эндометрии, что было подтверждено снижением сигналов ChIP-seq (англ. chromatin immunoprecipitation sequencing; хроматин-иммунопреципитация с последующим секвенированием) в эпителиальных клетках эндометрия с дефицитом ARID1A при тестировании области-усилителя PGR. Прогестерон противодействует пролиферации эндометрия, вызванной эстрогенами, и прогестинны используются в качестве альтернативы гистерэктомии у пациенток с АГЭ и эндометриоидной карциномой. Из-за подавления транскрипции PGR при мутациях, приводящих к потере функции ARID1A, мышинные модели РТМ с дефицитом ARID1A проявляют резистентность к прогестеронотерапии [43]. Карциносаркома матки (КСМ) является агрессивным и редким видом РТМ, который имеет как эпителиальные, так и мезенхимальные характеристики [44] и часто диагностируется на более поздних стадиях [45]. Исследования показали, что тамоксифен [45] и облучение органов малого таза [46] являются факторами риска развития КСМ. Клинические данные показывают, что 10–25 % КСМ характеризуются мутациями *ARID1A* [44], что позволяет предположить, что потеря функции ARID1A может способствовать более инвазивной природе этих опухолей.

Рак шейки матки / Cervical cancer

Рак шейки матки (РШМ) в общей структуре онкологической заболеваемости занимает 4-е ранговое место, а среди органов репродуктивной системы – 2-е место (13,3 %) [47]. Повышение доступности вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ) и скрининга РШМ потенциально может привести к сокращению смертности. Наиболее распространенными подтипами РШМ являются плоскоклеточный рак и аденокарцинома [48]. Примерно 80–85 % всех зарегистрированных случаев РШМ характеризуются как плоскоклеточный рак, который более чувствителен к стандартному химиотерапевтическому лечению, чем аденокарцинома. Недавнее исследование показало, что примерно 17 % случаев аденокарциномы шейки матки характеризуются мутациями *ARID1A*, и было установлено, что потеря функции ARID1A коррелирует со снижением иммунной фильтрации опухоли, что приводит к ухудшению иммунотерапевтических реакций [49].

Механизм нарушений репарации повреждений ДНК (англ. DNA damage repair, DDR) при РШМ изучен не так хорошо, как при РЯ и РТМ, но предполагается, что ВПЧ модулирует DDR при РШМ [50]. Недавнее исследование, в ходе которого оценивались ВПЧ-положительные и ВПЧ-отрицательные поражения шейки матки,

выявило повышенную экспрессию маркеров DDRATM (англ. discoidin domain receptor tyrosine kinase; тирозинкиназа рецептора дискоидинового домена), uN2AX, Chk2 (англ. checkpoint kinase 2; киназа контрольной точки 2) и P53 при ВПЧ-положительных поражениях шейки матки по сравнению с ВПЧ-отрицательными поражениями [51]. Хорошо известно, что ВПЧ-инфекция лежит в основе большинства видов РШМ, однако не при всех видах обнаруживается ВПЧ. Анализы показали, что ВПЧ-негативные формы РШМ имеют худшую выживаемость без прогрессирования и в целом, чем ВПЧ-позитивные РШМ, а *ARID1A* является одним из наиболее часто мутирующих генов при ВПЧ-негативных РШМ [52]. Н. Wen с соавт. проанализировали 129 случаев РШМ у группы китайских женщин и обнаружили, что мутации гена *ARID1A* присутствовали у 11 % пациенток [50]. Крайне важно, чтобы потеря функции *ARID1A* лучше учитывалась при РШМ, поскольку примерно 67 % пациенток с ВПЧ-негативным РШМ не реагируют на химио- или лучевую терапию [52]. Механизмы, с помощью которых клетки светлоклеточной карциномы (СКК) развивают устойчивость к стандартной химиотерапии, остаются неясными. Было высказано предположение, что потеря функции *ARID1A* может способствовать развитию лекарственной устойчивости при СКК. При исследовании СКК языка и пищевода было установлено, что мутации в гене *ARID1A* связаны с устойчивостью к химиотерапии. Удаление *ARID1A* на моделях мышей с условным нокаутом показало, что истощение *ARID1A* способствует эпителиально-мезенхимальному переходу, что приводит к формированию химиорезистентности [53]. В будущем будет важно выяснить последующие эффекты инактивирующих мутаций *ARID1A* при СКК шейки матки.

Рак вульвы / Vulvar cancer

На сегодняшний день исследования, посвященные мутациям в гене *ARID1A* при раке вульвы, остаются ограниченными. Однако уже имеется как минимум 2 описания клинических случаев, которые иллюстрируют связь между мутациями в этом гене и специфическими подтипами рака вульвы, такими как аденокарцинома [54] и пиломатрикарцинома [55]. Эти случаи подчеркивают важность дальнейших исследований, направленных на более глубокое понимание роли *ARID1A* в патогенезе рака вульвы.

ARID1A как прогностический биомаркер / ARID1A as a prognostic biomarker

В недавних исследованиях оценивался статус *ARID1A* как потенциального прогностического биомаркера развития рака и реакции на терапию. А. Raffone с соавт. оценивали *ARID1A* как маркер для дифференциации между доброкачественной гиперплазией эндометрия и АГЭ, которая может трансформироваться в карциному. Оценка иммуногистохимической экс-

прессии *ARID1A* показала, что его дефицит обладает высокой специфичностью и чувствительностью для выявления АГЭ эндометрия [56]. Таким образом, дальнейшие исследования *ARID1A* могут прояснить его роль в качестве потенциального биомаркера для скрининга PTM и профилактических вмешательств.

Утрата функции *ARID1A* может влиять на устойчивость к противоопухолевым препаратам. Для изучения прогностической ценности мутационного статуса *ARID1A* в одном исследовании изучалась экспрессия *ARID1A* в эпителиальных карциномах яичников. Гистологическое исследование было проведено на зафиксированных в формалине и залитых парафином препаратах. Пациентки проходили терапию паклитакселом и карбоплатином. Иммуногистохимический анализ показал, что дефицит *ARID1A* коррелирует с повышенной резистентностью к химиотерапии, что приводит к неблагоприятным исходам [57].

Авторы предположили, что утрата функции и снижение экспрессии *ARID1A* может снизить эффективность терапии паклитакселом. В основе лечения паклитакселом лежит воздействие на микротрубочки во время клеточного деления, что приводит к гибели клеток. Было отмечено, что утрата функции *ARID1A* может подавлять экспрессию микротрубочек, тем самым снижая эффективность паклитаксела [57]. Аналогичные исследования описывали утрату функции *ARID1A* как генетического фактора химиорезистентности. А. Katagiri с соавт. сравнили экспрессию *ARID1A* при СККЯ и серозной аденокарциноме высокой степени злокачественности. Приблизительно 15 % СККЯ были отрицательными по *ARID1A*, в то время как при серозных аденокарциномах с высокой степенью злокачественности не было обнаружено утраты функции *ARID1A*. Более того, было обнаружено, что СККЯ с дефицитом *ARID1A* в высокой степени коррелируют с более поздней стадией заболевания и проявляют большую устойчивость к терапии препаратами платины [31]. Важно отметить, что *ARID1A* может служить потенциальным биомаркером чувствительности к ATRi. Утрата функции *ARID1A* является синтетическим летальным фактором ингибирования ATR, что делает клетки с дефицитом *ARID1A* более чувствительными к ATRi [58].

Хотя эти данные свидетельствуют о том, что мутационный статус *ARID1A* может влиять на лекарственную устойчивость, необходимы дополнительные исследования в этой области.

Роль ARID1A в чувствительности к лучевой терапии / ARID1A role in sensitivity to radiation therapy

Являясь важным геном ремоделирования хроматина, *ARID1A* участвует в установлении открытого состояния хроматина для репарации повреждений ДНК, связанных с негомолотическим соединением концов (англ. non-homologous end joining, NHEJ), способствуя

накоплению белков 53BP1, RIF1 и Ku70/Ku80 при двухцепочечных разрывах ДНК (англ. double-stranded DNA breaks, DSB). Ионизирующее излучение непосредственно влияет на структуру ДНК, инициируя DSB. Следовательно, утрата функции ARID1A усиливает цитотоксический ответ на облучение и повышает чувствительность пациентов к химическим агентам, включая ингибиторы PARP (англ. poly(ADP-ribose)polymerase; поли(АДФ-рибоза)-полимераза) при PTM [59] и ингибиторы ATR (англ. ataxia telangiectasia and Rad3-related protein; атаксия-телеангиэктазия и Rad3-родственный белок) при колоректальном раке [60]. D. Andrade с соавт. продемонстрировали, что принудительная экспрессия ARID1A восстанавливает устойчивость к радиации при ТНПМЖ [61]. Было также показано, что дефицит ARID1A коррелирует с дефицитом MMR при PTM [62] и нарушением активации контрольных точек клеточного цикла G2/M (англ. haploid phase 2/mitosis; гаплоидная 2 фаза/митоз) и поддержания их после лучевой терапии в клетках РЯ [63]. Комбинированное лечение, включающее облучение в низких дозах и ингибитор PARP олапариб, значительно улучшило противоопухолевую эффективность и привело к длительной ремиссии при опухолях эндометрия с дефицитом ARID1A [59]. В целом, эти результаты свидетельствуют о том, что мутационный статус ARID1A может быть полезным биомаркером для выбора лечения и прогнозирования ответа на лучевую терапию, тем не менее рекомендуется проведение дальнейших проспективных исследований.

Нисходящие сигнальные пути, ассоциированные с мутацией ARID1A / ARID1A mutation and downstream signaling pathways

Путь CDK4/6 // CDK4/6 pathway

Путь CDK4/6 играет важную роль в обеспечении перехода клеточного цикла из фазы G1 в фазу S, тем самым сигнализируя о делении клеток. Переход из фазы G1 эффективно активирует нисходящие пути, способствующие росту клеток. Чтобы перейти к фазе S, митогенные сигналы достигают порогового значения, запускающего увеличение экспрессии белка циклина D1 и последующую активацию циклинзависимых киназ (англ. cyclin-dependent kinases, CDKs) [64]. Ингибиторы CDK4/6 действуют путем конкурентного связывания с АТФ-связывающим участком комплекса CDK4/6 [65]. Однако эффективность таких препаратов ограничена появлением лекарственной устойчивости. Недавние исследования показывают, что утрата функции ARID1A может играть критическую роль в формировании резистентности к ингибиторам CDK4/6 (CDK4/6i). В одном исследовании были проанализированы мутационные профили рецепторов эстрогена ER+ (англ. estrogen receptors) РМЖ, чтобы выяснить механизмы

резистентности к CDK4/6i. Дефицит ARID1A коррелировал с повышением активности белков CDK6 и INK4 (ингибиторы CDK4; англ. inhibitors of CDK4), которые участвуют в резистентности к CDK4/6i [65].

Путь PI3K/AKT/mTOR // PI3K/AKT/mTOR-axis

Путь PI3K/AKT/mTOR играет важную роль в выживании и пролиферации клеток. Этот внутриклеточный сигнальный путь инициируется факторами роста, которые связываются с тирозинкиназами рецепторов факторов роста и запускают их димеризацию. Фосфорилирование этих киназ способствует последующей активации фосфатидилинозитол-3-киназы (англ. phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K), которая продуцирует фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат (англ. phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, PIP3) из фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (англ. phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2) [66]. Этот нисходящий сигнальный путь запускает повышение уровня вторичных и третичных сигнальных молекул, таких как AKT/PKB, которые способствуют синтезу белков и липидов. Материнская мишень сигнального пути рапамицина (англ. mammalian target of rapamycin, mTOR) является нисходящей мишенью AKT, которая, как известно, играет решающую роль в ингибировании апоптоза и содействии прогрессированию клеточного цикла [66]. Изменения в пути PI3K/AKT обычно связаны с генетическими онкологическими заболеваниями.

Утрата функции ARID1A может способствовать нарушению регуляции сигнального каскада PI3K/AKT/mTOR, что приводит к химиорезистентности. В исследовании, проведенном K. Berns с соавт., ARID1A был идентифицирован как потенциальный ген, участвующий в обеспечении устойчивости к химиотерапии по пути PI3K/AKT/mTOR [67]. Различные исследования показали, что аннексин A1 (англ. annexin A1, ANXA1) играет разнообразную роль в передаче сигнала и пролиферации клеток и потенциально может вызывать резистентность к терапии [68]. Гиперактивация сигнального пути pAKT способствует эффективному устранению проапоптотических путей и способствует беспрепятственной пролиферации клеток [68].

Путь IRE1α/XBP1 // IRE1α/XBP1 pathway

ARID1A участвует в регуляции транскрипции пути ответа на стресс эндоплазматического ретикула IRE1α/XBP1 (англ. inositol-requiring enzyme 1 alpha/X-box binding protein-1; инозитол-требующий фермент 1 альфа/X-бокс-связывающий белок-1). Стресс эндоплазматического ретикула представляет собой накопление развернутых белков в эндоплазматическом ретикуле (ЭР). Потенциальные причины стресса включают вирусную инфекцию, гипоксию и активные формы кислорода (АФК) [69]. Стресс ЭР запускает развернутый белковый ответ (англ. unfolded protein response, UPR), который определя-

ет, выживет ли клетка или подвергнется апоптозу, и которая способствует выживанию раковых клеток. IRE1 α является мембраносвязанным сенсором в ЭР, который действует как преобразователь в UPR [70]. Чтобы снизить стресс, IRE1 α сплайсирует матричную РНК (мРНК) XBP1 для трансляции фактора транскрипции XBP1. Было обнаружено, что в опухолях с дефицитом ARID1A повышен уровень мРНК XBP1. Это открытие позволило предположить, что *ARID1A* дикого типа может действовать как транскрипционный репрессор фактора транскрипции XBP1. В исследовании J.A. Zundell с соавт. ингибирование сигнального пути IRE1 α /XBP1 подавляло рост клеток СКЯ [71].

В настоящее время изучается роль других компонентов стресса ЭР в исходах РЯ. Митохондриальная протеаза OMA1 (англ. optic atrophy 1; оптическая атрофия 1) взаимодействует с ЭР-сенсором стресса EIF2AK (англ. eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3; киназа 3 фактора инициации трансляции 2-альфа у эукариот), повышая чувствительность опухолей яичников к химиотерапии цисплатином [72]. В литературе указывается, что иммунотерапия является многообещающим методом лечения опухолей, в которых задействован путь IRE1 α /XBP1. Исследования показали, что уровни белка аргининметилтрансферазы CARM1 (англ. coactivator-associated arginine methyltransferase 1; ассоциированная с коактиватором аргининметилтрансфераза 1) повышены в 20 % случаев серозных РЯ высокой степени злокачественности. CARM1 является потенциальным онкогеном и, как предполагается, является положительным регулятором пути IRE1 α /XBP1. Поскольку было обнаружено, что активация пути IRE1 α /XBP1 ослабляет иммунные клетки, терапевтическое ингибирование активности CARM1 может повысить противоопухолевый иммунитет. J. Lin с соавт. провели экспериментальный анализ, который показал, что CARM1 модулирует взаимодействие между XBP1s и его целевыми белками в условиях ЭР-стресса. Авторы ингибировали путь IRE1 α /XBP1 у мышей с опухолями яичников, экспрессирующими CARM1, и обнаружили, что ингибирование этого пути усиливает реакцию опухоли на терапию блокаторами иммунных контрольных точек [73]. Таким образом, понимание взаимосвязи полученных результатов с использованием ARID1A в качестве репрессора транскрипции XBP1 может улучшить цели иммунотерапии при онкогинекологических заболеваниях.

Путь HSF-1 / HSF-1 pathway

Фактор теплового шока 1 (англ. heat shock factor 1, HSF-1) – это транскрипционный фактор, который в основном функционирует путем передачи белков теплового шока в клетках, подвергшихся цитотоксическому или тепловому стрессу. HSF-1 обычно локализуется

в цитоплазме [74], но при активации локализуется в ядре [72]. HSF-1 активируется посредством фосфорилирования. Митоген-активируемые протеинкиназы (англ. mitogen-activated protein kinase, MAPK) фосфорилируют HSF-1, а химиотерапевтические средства и лучевая терапия являются активаторами MAPK. Таким образом, HSF-1 служит защитным фактором от повреждения ДНК, вызванного этими методами лечения рака [74].

Предыдущие исследования показали повышенную экспрессию HSF-1 при различных видах рака у человека. Исследование с использованием образцов, собранных в рамках исследования здоровья медсестер (англ. Nurses Health Study, NHS), показало, что HSF-1 был повышен в 80 % случаев РМЖ. Иммуногистохимическое исследование показало, что ядерный HSF-1 присутствует только в карциномах молочной железы, что позволяет предположить, что активация HSF-1 является характерной ее чертой. Исследование NHS также показало, что повышенный уровень HSF-1 ассоциирован с худшими показателями выживаемости при РМЖ [75]. A.E. Pasqua с соавт. оценивали роль ингибирования HSF-1 при рефрактерном РЯ. Препарат NXP800, ингибитор пути HSF-1, провоцировал опухолевую регрессию в ксенотрансплантатах аденокарциномы яичников человека и вызывал более эффективное ингибирование пролиферации рака яичников, чем карбоплатин [76].

Согласно доклиническим данным, утрата функции ARID1A увеличивает ответ на терапию NXP800 (англ. nuclear export protein 800; ядерный экспортный белок 800) при PTM и СКЯ у мышей. В исследовании J.R. Stewart с соавт. NXP800 уменьшал объем опухоли у мышей с СКЯ и PTM и наличием мутации *ARID1A*, в то время как стандартный химиотерапевтический препарат цисплатин не давал эффекта [77].

Возможность использования ARID1A в качестве перспективной терапевтической мишени / Potential use of ARID1A as a promising therapeutic target

Использование ингибиторов ATR при раке яичников и тела матки / ATR inhibitors use in ovarian and endometrial cancer

В настоящее время проводится исследование многих таргетных методов лечения СКЯ с дефицитом ARID1A из-за низкой эффективности стандартной цитотоксической химиотерапии. Одним из многообещающих подходов является применение ингибиторов ATR (ATRi). ATR – это серин/треониновая протеинкиназа, которая взаимодействует с ARID1A, чтобы облегчить его связывание с DSB. В текущем клиническом исследовании изучается комбинированная терапия, включающая ингибитор ATR и олапариб, у па-

циентов со СККЯ и прозрачно-клеточным раком эндометрия [58].

Применение ингибиторов BET у пациенток с раком яичников / BET inhibitors use in patients with ovarian cancer

ARID1A является перспективной терапевтической мишенью для лечения широкого спектра злокачественных новообразований женской репродуктивной системы, в частности РЯ. K. Berns с соавт. оценивали применение ингибиторов BET (англ. bromodomain and extra-terminal domain; белок, относящийся к семейству бромодоменов и экстра-концевых доменов) при лечении СККЯ с мутацией *ARID1A*. В этом исследовании был проведен генетический скрининг на потерю функции для выявления киназ, характеризующихся как «летальные поражения», в клеточных линиях СККЯ с мутацией *ARID1A*. BRD2, белок, относящийся к семейству BET, был впоследствии идентифицирован как киназа, активность которой наиболее чувствительна к остановке клеточного цикла. Это было подтверждено путем нокдауна *BRD2* с использованием коротких шпильковых РНК (англ. small hairpin RNA, shRNA), что привело к увеличению гибели клеток на 70 % в клеточных линиях с наличием мутации *ARID1A*. Следовательно, было выдвинуто предположение, что ингибирование BET в конечном итоге повышает чувствительность клеточных линий СККЯ с мутацией *ARID1A* к апоптозу. Ингибиторы BETJQ1 (англ. bromodomain and extra-terminal protein, junctional queuosine-1; бромодомен и экстра-концевой белок, соединяющий квеозин-1) и I-BET (англ. inhibitor bromodomain and extra-terminal protein; ингибитор бромодомена и экстра-концевого белка) были использованы для изучения механизма повышенной чувствительности. Нокауты *ARID1A*, генерируемые в клеточных линиях СККЯ, в конечном итоге заметно повышают летальность за счет подавления других компонентов комплекса SWI/SNF, включая ARID1B [78]. Эти результаты в конечном счете свидетельствуют о том, что опухоли с дефицитом ARID1A более уязвимы к ингибиторам BET. Недавно было проведено исследование IIA фазы, в котором оценивался пероральный низкомолекулярный ингибитор BET, PLX2853, который действует против вышеупомянутого белка BRD2. Участниками исследования были женщины с гинекологическими злокачественными новообразованиями с дефицитом ARID1A, и монотерапия PLX2853 (англ. Plexhikon 2853) привела к стабилизации состояния у некоторых пациенток [79]. Хотя результаты этого клинического исследования не достигли ожидаемых критериев ответа, они предполагают использование ингибиторов BET в качестве потенциальных средств лечения онкогинекологических заболеваний с мутацией *ARID1A*, однако дальнейшее изучение ингибиторов BET должно проводиться в сочетании с другими агентами.

Применение ингибиторов глутатиона при раке яичников с дефицитом ARID1A / Glutathione inhibitors use in ARID1A-deficient ovarian cancer

Примечательно, что опухолевые клетки с дефицитом ARID1A более чувствительны к ингибированию глутатиона (англ. glutathione, GSH) из-за нарушения гомеостаза клеток в ответ на окислительный стресс. GSH – антиоксидант, известный своей способностью поддерживать клеточный гомеостаз, частично за счет удаления АФК. В своем исследовании H. Ogiwara с соавт. вводили ингибитор APR-246, который избирательно повышал АФК и апоптоз за счет снижения уровня GSH в линиях раковых клеток с дефицитом ARID1A [80]. Было установлено, что при РЯ с дефицитом ARID1A клетки более чувствительны к ингибированию GSH из-за сопутствующих мутаций в гене *SLC7A11* (англ. solute carrier family 7 member 11), которые снижают уровень цистеина [74]. Недостаточный уровень цистеина служит предельным предшественником GSH, провоцирующим окислительный стресс и гибель опухолевых клеток. В дополнение к *SLC7A11*, *GCLC* (glutamate cysteine ligase catalytic subunit; каталитическая субъединица глутамат-цистеинлигазы), ген, кодирующий фермент, определяющий скорость метаболизма GSH, функционирует в синтетическом летальном партнерстве с *ARID1A*. Было показано, что подавление GCLC в опухолевых клетках с дефицитом ARID1A сопровождается снижением уровня GSH, что приводит к повышению уровня АФК [80]. Следовательно, ингибирование фермента GCLC является потенциально эффективным терапевтическим средством для лечения опухолей с дефицитом ARID1A.

Применение ингибиторов EZH2 при ARID1A-мутировавшей светлоклеточной карциноме яичников / EZH2 inhibitors use in ARID1A-mutated clear cell ovarian carcinoma

Более того, ингибирование EZH2 (англ. enhancer of zeste homolog 2; усилитель гомолога zeste 2) повышает чувствительность к апоптозу РЯ и PTM с мутацией *ARID1A*. EZH2 является эпигенетическим регулятором, который играет важную роль в экспрессии генов, пролиферации клеток и иммунной регуляции [81]. Примечательно, что чрезмерная активация EZH2 обычно связана со злокачественными новообразованиями, такими как РЯ. В контексте мутаций *ARID1A* эпигенетическая дисрегуляция является существенной причиной неконтролируемой пролиферации клеток. B.G. Bitler с соавт. провели исследование, целью которого было выяснить, функционируют ли EZH2 и ARID1A в синтетическом летальном взаимодействии, ингибируя метилтрансферазу EZH2 [82]. Клеточные линии РЯ были обработаны низкомолекулярным ингибитором EZH2 GSK126. Обработка GSK126 избирательно снижала рост опухолевых клеток с мутацией *ARID1A*. Эти результаты были дополнительно подтверждены пу-

тем подавления EZH2 в раковых клетках с мутацией *ARID1A*, что приводило к аналогичным апоптотическим эффектам [82]. Данные этого исследования в конечном счете свидетельствуют о том, что ингибирование EZH2 усиливается при раке с мутацией *ARID1A* и может привести к разработке новых подходов к лечению злокачественных новообразований. Таргетная терапия с использованием ингибиторов EZH2 в настоящее время оценивается в ходе текущих клинических испытаний при различных видах рака, включая РЯ [81].

Ингибирование киназы Aurora-A при опухолях с дефицитом ARID1A / Inhibition of Aurora-A kinase in ARID1A-deficient tumors

Aurora-A – это серин/треонинкиназа, избыточная экспрессия которой наблюдается при многих видах рака у человека. В неопухолевых клетках Aurora-A выполняет функции, облегчающие начало митоза, формирование митотического веретена, цитокинез и регуляцию транскрипционной активности YAP. Aurora-A позволяет опухолевым клеткам избежать иммунного разрушения, что может повлиять на реакцию на иммунотерапию. Экспериментальные исследования с использованием ингибиторов Aurora-A показали, что они снижают способность к росту клеток колоректальной карциномы и РЯ *in vitro* [83]. Клиническое исследование с использованием киназы против Aurora-A, ENMD-2076, не соответствовало стандартам эффективного лечения, но имело значительно различающиеся результаты у пациентов в зависимости от статуса ARID1A. Пациенты с ARID1A-дефицитными СКЯ имели более длительную выживаемость без прогрессирования при приеме ENMD-2076, чем пациенты с раком, экспрессирующим ARID1A дикого типа. У пациента, который дольше всех переносил лечение, наблюдалась гомозиготная потеря функции ARID1A [84]. Это указывает на необходимость дополнительных исследований потенциальных терапевтических средств, нацеленных на взаимодействие между ARID1A и Aurora-A.

Иммунотерапия и лечение ARID1A-дефицитных онкогинекологических заболеваний / Immunotherapy and treatment of ARID1A-deficient gynecologic oncology diseases

Ингибиторы иммунных контрольных точек при ARID1A-дефицитных опухолях / Immune checkpoint inhibitors in ARID1A-deficient tumors

Рак яичников и рак тела матки не только плохо реагируют на химиотерапию препаратами платины при наличии дефицита ARID1A, но и дефицит ARID1A связан с уклонением от иммунитета посредством эпигенетической регуляции экспрессии генов интерферона и передачи сигналов при РЯ и других видах рака [85].

Иммунотерапия – это потенциальный метод лечения, позволяющий обойти химиорезистентность при опухолях с мутацией *ARID1A*. Характеристики опухоли, связанные с реакцией на ингибиторы иммунных контрольных точек, такие как антитела к рецептору программируемой клеточной гибели-1 (англ. programmed cell death 1, PD-1) – пембролизумаб и достарлимаб, включают высокую микросателлитную нестабильность (англ. high microsatellite instability, MSI-H), мутационную нагрузку при дефиците MMR и PD-L1 (англ. programmed death-ligand 1; лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1) [86]. Опухоли репродуктивной женской системы с мутацией *ARID1A* демонстрируют более высокую нагрузку по мутации опухоли и экспрессию PD-L1, что, как ожидается, повышает вероятность ответа на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек [87]. И наоборот, доклинические и клинические данные о пациентах с меланомой свидетельствуют о том, что дефицит ARID1A приводит к снижению реакции на иммунотерапию [85]. Тем не менее в отчетах о клинических случаях сообщалось о замечательных стойких ответах на иммунотерапию у пациенток с опухолями репродуктивной системы с дефицитом ARID1A, в частности, СКЯ и PTM [88, 89].

Метаболические и иммуногенные подтипы / Metabolic and immunogenic subtypes

В дополнение к молекулярной классификации, основанной на генетических особенностях или традиционной морфологической классификации, метаболическая классификация может предложить дополнительные прогностические возможности для обеспечения более индивидуализированного подхода к лечению. PTM подразделяется на 2 метаболических подтипа: C1 и C2 [90]. C1 является наиболее активным метаболическим путем и характеризуется повышенной иммуногенностью, в то время как C2 обладает пониженной иммуногенностью и высокой вариабельностью числа копий, что способствует ухудшению прогноза. Мутация в гене *ARID1A* отмечается в 56 % случаев C1 и в 29 % случаев C2 [90]. Одновременный дефицит ARID1A и высокая иммуногенность C1 предполагают потенциальную чувствительность к терапии блокаторами иммунных контрольных точек в этой группе и в рамках выявленных метаболических подтипов РЯ и РШМ и заслуживают дальнейшего изучения [91, 92].

Заключение / Conclusion

Высокая частота мутаций *ARID1A* при злокачественных опухолях женской репродуктивной системы открывает уникальные возможности для целенаправленного и терапевтического вмешательства. СКЯ и PTM с наличием мутаций *ARID1A* плохо поддаются стандартной химиотерапии, что подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований в данной обла-

сти. ARID1A может быть использован в качестве биомаркера предраковых заболеваний, а также в качестве инструмента для прогнозирования ответа на лучевую терапию, иммунотерапию и таргетные методы лечения. В настоящее время проводятся клинические испытания нескольких низкомолекулярных и эпигенетических ингибиторов при опухолях женской репродуктивной системы с дефицитом ARID1A.

Иммунотерапия является эффективным методом лечения некоторых видов рака, для которых характерны мутации ARID1A. Важно отметить, что в боль-

шинстве клинических исследований, посвященных изучению ARID1A при гинекологических раковых заболеваниях, принимали участие представители европеоидной и азиатской рас, именно поэтому будущие исследования ARID1A должны охватывать большее число популяций пациентов. Основываясь на результатах исследований, обобщенных в настоящем обзоре, будущие стратегии профилактики и лечения злокачественных новообразований женской репродуктивной системы могут быть модифицированы с учетом мутационного статуса гена ARID1A.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 24.10.2024. В доработанном виде: 12.11.2024. Принята к печати: 09.12.2024. Опубликована онлайн: 20.12.2024.	Received: 24.10.2024. Revision received: 12.11.2024. Accepted: 09.12.2024. Published online: 20.12.2024.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

1. Ярмолинская М.И., Самошкин Н.Г., Полякова В.О., Нетреба Е.А. Экспрессия ARID1A, синтазы простагландина E2 и рецептора простагландина E2 у больных с наружным генитальным эндометриозом. *Проблемы репродукции*. 2019;25(3):34–9. <https://doi.org/10.17116/gerpro20192503134>.
2. Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Максимов В.Н. и др. Мутации в генах ARID1A и SMARCA4 при рецидивах диффузной В-крупноклеточной лимфомы с поражением ЦНС. *Медицинская генетика*. 2020;19(6):90–2. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.06.90-92>.
3. Mullen J., Kato S., Sicklick J.K., Kurzrock R. Targeting ARID1A mutations in cancer. *Cancer Treat Rev*. 2021;100:102287. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102287>.
4. Heinze K., Nazeran T.M., Lee S. et al. Validated biomarker assays confirm that ARID1A loss is confounded with MMR deficiency, CD8+ TIL infiltration, and provides no independent prognostic value in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *J Pathol*. 2022;256(4):388–401. <https://doi.org/10.1002/path.5849>.
5. de Bruijn I., Kundra R., Mastrogiacomo B. et al. Analysis and visualization of longitudinal genomic and clinical data from the AACR Project GENIE Biopharma Collaborative in cBioPortal. *Cancer Res*. 2023;83(23):3861–7. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-23-0816>.
6. Байрамова Н.Н., Протасова А.Э., Раскин Г.А. и др. Эндометриоз-ассо-
- цированные опухоли яичника: морфологические и иммуногистохимические особенности. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(2):12–9. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-2-12-19>.
7. Леваков С.А., Громова Т.А., Кедрова А.Г., Шешукова Н.А. Эндометриоз-ассоциированный рак яичников. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2016;12(4):47–51. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-4-47-51>.
8. Kamori T., Oki E., Shimada Y. et al. The effects of ARID1A mutations on colorectal cancer and associations with PD-L1 expression by stromal cells. *Cancer Rep*. 2022;5(1):e1420. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1420>.
9. Liang H., Cheung L.W., Li J. et al. Whole-exome sequencing combined with functional genomics reveals novel candidate driver cancer genes in endometrial cancer. *Genome Res*. 2012;22(11):2120–9. <https://doi.org/10.1101/gr.137596.112>.
10. Kim Y.B., Ahn J.M., Bae W.J. et al. Functional loss of ARID1A is tightly associated with high PD-L1 expression in gastric cancer. *Int J Cancer*. 2019;145(4):916–26. <https://doi.org/10.1002/ijc.32140>.
11. Sun D., Feng F., Teng F. et al. Multiomics analysis revealed the mechanisms related to the enhancement of proliferation, metastasis and EGFR-TKI resistance in EGFR-mutant LUAD with ARID1A deficiency. *Cell Commun Signal*. 2023;21(1):48. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01065-9>.

12. Lee S.H., Cheon J., Lee S. et al. ARID1A mutation from targeted next-generation sequencing predicts primary resistance to gemcitabine and cisplatin chemotherapy in advanced biliary tract cancer. *Cancer Res Treat.* 2023;55(4):1291–302. <https://doi.org/10.4143/crt.2022.1450>.
13. Reddy D., Bhattacharya S., Workman J.L. (mis)-Targeting of SWI/SNF complex(es) in cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2023;42(2):455–70. <https://doi.org/10.1007/s10555-023-10102-5>.
14. Chen K., Yuan J., Sia Y., Chen Z. Mechanism of action of the SWI/SNF family complexes. *Nucleus.* 2023;14(1):2165604. <https://doi.org/10.1080/19491034.2023.2165604>.
15. Андреева Н.А., Людовских Э.И., Коновалов Д.М. и др. SMARCA4-ассоциированные злокачественные рабдоидные опухоли: описание клинического случая и обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2022;9(2):75–84. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-2-75-84>.
16. Mardinian K., Adashek J.J., Botta G.P. et al. SMARCA4: Implications of an altered chromatin-remodeling gene for cancer development and therapy. *Mol Cancer Ther.* 2021;20(12):2341–51. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0433>.
17. Yu C., Lei X., Chen F. et al. ARID1A loss derepresses a group of human endogenous retrovirus-H loci to modulate BRD4-dependent transcription. *Nat Commun.* 2022;13(1):3501. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31197-4>.
18. Chang L., Azzolin L., Di Biagio D. et al. The SWI/SNF complex is a mechanoregulated inhibitor of YAP and TAZ. *Nature.* 2018;563(7730):265–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0658-1>.
19. Юсупова Л.Ф., Нургалиева А.Х., Хусаинова Р.И. и др. Роль генетических факторов в развитии рака желудка. *Медицинская генетика.* 2018;17(4):3–15. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.04.3-15>.
20. Wang L., Qu J., Zhou N. et al. Effect and biomarker of immune checkpoint blockade therapy for ARID1A deficiency cancers. *Biomed Pharmacother.* 2020;130:110626. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110626>.
21. Mengoli V., Ceppi I., Sanchez A. et al. WRN helicase and mismatch repair complexes independently and synergistically disrupt cruciform DNA structures. *EMBO J.* 2023;42(3):e111998. <https://doi.org/10.15252/embj.2022111998>.
22. Guan B., Wang T.-L., Shih I.-M. ARID1A, a factor that promotes formation of SWI/SNF-mediated chromatin remodeling, is a tumor suppressor in gynecologic cancers. *Cancer Res.* 2011;71(21):6718–27. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-1562>.
23. Sun X., Wang S.C., Wei Y. et al. ARID1A has context-dependent oncogenic and tumor suppressor functions in liver cancer. *Cancer Cell.* 2017;32(5):574–589.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.10.007>.
24. Kamal M., Atwi D., Pang H. et al. Dedifferentiated ovarian carcinoma with ARID1A and ARID1B mutations: a clinicopathological report and literature review. *Int J Surg Pathol.* 2023;31(8):1526–31. <https://doi.org/10.1177/10668969231157776>.
25. Mandal J., Mandal P., Wang T.L., Shih I.M. Treating ARID1A mutated cancers by harnessing synthetic lethality and DNA damage response. *J Biomed Sci.* 2022;29(1):71. <https://doi.org/10.1186/s12929-022-00856-5>.
26. Wang Y., Chen X., Qiao X. et al. Chromatin remodelling molecule ARID1A determines metastatic heterogeneity in triple-negative breast cancer by competitively binding to YAP. *Cancers.* 2023;15(9):2447. <https://doi.org/10.3390/cancers15092447>.
27. Megino-Luque C., Sisó P., Mota-Martorell N. et al. ARID1A-deficient cells require HDAC6 for progression of endometrial carcinoma. *Mol Oncol.* 2022;16(11):2235–59. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13193>.
28. Блинов Д.В., Солопова А.Г., Ачкасов Е.Е. и др. Организация реабилитации пациенток с опухолями яичников: современные подходы и будущие направления. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2023;16(2):303–16. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.196>.
29. Клинические рекомендации – Рак яичников, рак маточной трубы, первичный рак брюшины – 2020–2021–2022 (31.01.2023). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. 47 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/131326_kr20C48C56C57MZ.pdf. [Дата обращения: 15.09.2024].
30. Новиков Ф.В., Лунова И.С., Старкова О.А. Молекулярно-генетический профиль серомуцинозных опухолей яичников. *Архив патологии.* 2021;83(1):53–7. <https://doi.org/10.17116/20218301153>.
31. Katagiri A., Nakayama K., Rahman M.T. et al. Loss of ARID1A expression is related to shorter progression-free survival and chemoresistance in ovarian clear cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2012;25(2):282–8. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.161>.
32. Kuroda T., Ogiwara H., Sasaki M. et al. Therapeutic preferability of gemcitabine for ARID1A-deficient ovarian clear cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2019;155(3):489–98. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.10.002>.
33. Clemente V., Hoshino A., Shetty M. et al. GLS1 is a protective factor in patients with ovarian clear cell carcinoma and its expression does not correlate with ARID1A-mutated tumors. *Cancer Res Commun.* 2022;2(8):784–94. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.crc-22-0122>.
34. Адамян Л.В., Мартиросян Я.О., Асатурова А.В. Эндометриоз и канцерогенез яичников (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2018;24(4):7–12. <https://doi.org/10.17116/repro2018240417>.
35. Gadducci A., Multinu F., Cosio S. et al. Clear cell carcinoma of the ovary: Epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes. *Gynecol Oncol.* 2021;162(3):741–50. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.06.033>.
36. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Эндометриоз и его глобальное влияние на организм женщины. *Проблемы репродукции.* 2022;28(1):54–64. <https://doi.org/10.17116/repro20222801154>.
37. Fonseca M.A.S., Haro M., Wright K.N. et al. Single-cell transcriptomic analysis of endometriosis. *Nat Genet.* 2023;55(2):255–67. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01254-1>.
38. Anglesio M.S., Papadopoulos N., Ayhan A. et al. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1835–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614814>.
39. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 252 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennyye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smernost.pdf. [Дата обращения: 15.09.2024].
40. Connor E., Rose P. Management strategies for recurrent endometrial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(9):873–85. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1491311>.
41. Свиридова Н.И., Ткаченко Л.В., Яхонтова М.А. и др. Гиперпластические процессы эндометрия: современные подходы к диагностике и лечению. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2024;18(1):83–95. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.464>.
42. Li L., Yue P., Song Q. et al. Genome-wide mutation analysis in precancerous lesions of endometrial carcinoma. *J Pathol.* 2021;253(1):119–28. <https://doi.org/10.1002/path.5566>.
43. Asaka S., Liu Y., Yu Z.C. et al. ARID1A regulates progesterone receptor expression in early endometrial endometrioid carcinoma pathogenesis. *Mod Pathol.* 2023;36(2):100045. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2022.100045>.
44. Matsuzaki S., Klar M., Matsuzaki S. et al. Uterine carcinosarcoma: Contemporary clinical summary, molecular updates, and future research opportunity. *Gynecol Oncol.* 2021;160(2):586–601. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.10.043>.
45. Leskela S., Pérez-Mies B., Rosa-Rosa J.M. et al. Molecular basis of tumor heterogeneity in endometrial carcinosarcoma. *Cancers.* 2019;11(7):964. <https://doi.org/10.3390/cancers11070964>.
46. Ahmed T.B., Fedoua W., Fouad A. et al. Radiotherapy-induced uterine carcinosarcoma: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2022;94:106977. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.106977>.
47. Кулиева Г.З., Мкртчян Л.С., Крикунова Л.И. и др. Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком шейки матки и смертности от него (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2023;19(3):77–84. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-77-84>.
48. Сушинская Т.В., Стуковых Н.И., Щепкина Е.В. и др. Особенности системного влияния рака шейки матки на показатели периферической крови и гемостаза в зависимости от гистологического подтипа опухоли. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2023;19(4):92–103. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-92-103>.
49. Li J., Xue X., Zhang Y. et al. The differences in immune features and genomic profiling between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma – a multi-center study in Chinese patients with uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2023;175:133–41. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.05.071>.
50. Wen H., Guo Q.H., Zhou X.L. et al. Genomic profiling of Chinese cervical cancer patients reveals prevalence of DNA damage repair gene alterations

- and related hypoxia feature. *Front Oncol.* 2022;11:792003. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.792003>.
51. Zhao J., Guo Z., Wang Q. et al. HPV infection associated DNA damage correlated with cervical precancerous lesions and cancer in the highest area of cervical cancer mortality, Longnan, China. *Cancer Manag Res.* 2019;11:1797–210. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S201415>.
 52. Ruiz F.J., Sundaresan A., Zhang J. et al. Genomic characterization and therapeutic targeting of HPV undetected cervical carcinomas. *Cancers.* 2021;13(18):4551. <https://doi.org/10.3390/cancers13184551>.
 53. Luo Q., Wu X., Chang W. et al. ARID1A prevents squamous cell carcinoma initiation and chemoresistance by antagonizing pRb/E2F1/c-Myc-mediated cancer stemness. *Cell Death Differ.* 2020;27(6):1981–97. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0475-6>.
 54. Lohrman R., Manca A., Sini M.C. et al. Mammary-like adenocarcinoma of the vulva: a rare case report with next generation sequencing. *Pathologica.* 2023;115(2):101–6. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-848>.
 55. Bueno D., Caniego-Casas T., Sánchez-Martínez M.C. et al. Vulvar pilomatrix carcinoma: morphologic and molecular features. *Int J Gynecol Pathol.* 2021;40(5):482–6. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000726>.
 56. Raffone A., Travaglino A., Saccone G. et al. Diagnostic and prognostic value of ARID1A in endometrial hyperplasia: a novel marker of occult cancer. *APMIS.* 2019;127(9):597–606. <https://doi.org/10.1111/apm.12977>.
 57. Yokoyama Y., Matsushita Y., Shigeto T. et al. Decreased ARID1A expression is correlated with chemoresistance in epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2014;25(1):58–63. <https://doi.org/10.3802/jgo.2014.25.1.58>.
 58. Pasqua A.E., Sharp S.Y., Chessum N.E.A. et al. HSF1 pathway inhibitor clinical candidate (CCT361814/NXP800) developed from a phenotypic screen as a potential treatment for refractory ovarian cancer and other malignancies. *J Med Chem.* 2023;66(8):5907–36. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00156>.
 59. Park Y., Chui M.H., Suryo Rahmanto Y. et al. Loss of ARID1A in tumor cells renders selective vulnerability to combined ionizing radiation and PARP inhibitor therapy. *Clin Cancer Res.* 2019;25(18):5584–94. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4222>.
 60. Трякин А.А., Хакимова Г.Г., Заботина Т.Н. и др. Современные иммунологические биомаркеры рака толстой кишки. *Злокачественные опухоли.* 2018;8(4):50–8. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-4-50-58>.
 61. Andrade D., Mehta M., Griffith J. et al. HuR reduces radiation-induced DNA damage by enhancing expression of ARID1A. *Cancers.* 2019;11(12):2014. <https://doi.org/10.3390/cancers11122014>.
 62. Allo G., Bernardini M.Q., Wu R.C. et al. ARID1A loss correlates with mismatch repair deficiency and intact p53 expression in high-grade endometrial carcinomas. *Mod Pathol.* 2014;27(2):255–61. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.144>.
 63. Li J. Arid1a deficiency as a biomarker for sensitivity to ionizing radiation and Atr inhibition in gynecological malignancies. *Yale Medicine Thesis Digital Library.* 2022. 4095 p. <https://elischolar.library.yale.edu/ytmtdl/4095>.
 64. Goel S., DeCristo M.J., McAllister S.S., Zhao J.J. CDK4/6 inhibition in cancer: beyond cell cycle arrest. *Trends Cell Biol.* 2018;28(11):911–25. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.07.002>.
 65. Li Q., Jiang B., Guo J. et al. INK4 tumor suppressor proteins mediate resistance to CDK4/6 kinase inhibitors. *Cancer Discov.* 2022;12(2):356–71. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1726>.
 66. Porta C., Paglino C., Mosca A. Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling in cancer. *Front Oncol.* 2014;4:64. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00064>.
 67. Berns K., Sonnenblick A., Gennissen A. et al. Loss of ARID1A activates ANXA1, which serves as a predictive biomarker for trastuzumab resistance. *Clin Cancer Res.* 2016;22(21):5238–48. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2996>.
 68. Silva-Oliveira R., Pereira F.F., Petronilho S. et al. Clinical significance of ARID1A and ANXA1 in HER-2 positive breast cancer. *J Clin Med.* 2020;9(12):3911. <https://doi.org/10.3390/jcm9123911>.
 69. Mo J., Ruan S., Yang B. et al. A novel defined risk signature of endoplasmic reticulum stress-related genes for predicting the prognosis and immune infiltration status of ovarian cancer. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2023;24(1):64–77. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2200272>.
 70. Shishova A., Dyugay I., Fominykh K. et al. Enteroviruses manipulate the unfolded protein response through multifaceted deregulation of the Ire1-Xbp1 pathway. *Viruses.* 2022;14(11):2486. <https://doi.org/10.3390/v14112486>.
 71. Zundell J.A., Fukumoto T., Lin J. et al. Targeting the IRE1α/XBP1 endoplasmic reticulum stress response pathway in ARID1A-mutant ovarian cancers. *Cancer Res.* 2021;81(20):5325–35. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-1545>.
 72. Cheng M., Yu H., Kong Q. et al. The mitochondrial PHB2/OMA1/DELE1 pathway cooperates with endoplasmic reticulum stress to facilitate the response to chemotherapeutics in ovarian cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1320. <https://doi.org/10.3390/ijms23031320>.
 73. Lin J., Liu H., Fukumoto T. et al. Targeting the IRE1α/XBP1s pathway suppresses CARM1-expressing ovarian cancer. *Nat Commun.* 2021;12(1):5321. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25684-3>.
 74. Velayutham M., Cardounel A.J., Liu Z., Ilango V. G. Discovering a reliable heat-shock factor-1 inhibitor to treat human cancers: potential opportunity for phytochemists. *Front Oncol.* 2018;8:97. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00097>.
 75. Chakraborty A., Edkins A.L. Hop depletion reduces HSF1 levels and activity and coincides with reduced stress resilience. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;527(2):440–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.04.072>.
 76. Stewart J.R., Poradosu E., Woods A. et al. 8P NXP800 versus cisplatin in ARID1a-mutated ovarian clear cell carcinoma xenograft models. *ESMO Open.* 2023;8(1):100862. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.100862>.
 77. Banerjee S., Stewart J., Porta N. et al. ATARI trial: ATR inhibitor in combination with olaparib in gynecological cancers with ARID1A loss or no loss (ENGOT/GYN1/NCRI). *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(11):1471–5. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002973>.
 78. Berns K., Caumanns J.J., Hijmans E.M. et al. ARID1A mutation sensitizes most ovarian clear cell carcinomas to BET inhibitors. *Oncogene.* 2018;37(33):4611–25. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0300-6>.
 79. Duska L.R., Zamarin D., Hamilton E. et al. Phase IIa study of PLX2853 in gynecologic cancers with known ARID1A mutation and phase Ib/IIa study of PLX2853/Carboplatin in platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *JCO Precis Oncol.* 2023;7:e2300235. <https://doi.org/10.1200/PO.23.00235>.
 80. Ogiwara H., Takahashi K., Sasaki M. et al. Targeting the vulnerability of glutathione metabolism in ARID1A-deficient cancers. *Cancer Cell.* 2019;35(2):177–190.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.12.009>.
 81. Gan L., Yang Y., Li Q. et al. Epigenetic regulation of cancer progression by EZH2: from biological insights to therapeutic potential. *Biomark Res.* 2018;6:10. <https://doi.org/10.1186/s40364-018-0122-2>.
 82. Bitler B.G., Aird K.M., Garipov A. et al. Synthetic lethality by targeting EZH2 methyltransferase activity in ARID1A-mutated cancers. *Nat Med.* 2015;21(3):231–8. <https://doi.org/10.1038/nm.3799>.
 83. Zheng D., Li J., Yan H. et al. Emerging roles of Aurora-A kinase in cancer therapy resistance. *Acta Pharm Sin B.* 2023;13(7):2826–43. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.03.013>.
 84. Lheureux S., Tinker A., Clarke B. et al. A clinical and molecular phase II trial of oral ENMD-2076 in ovarian clear cell carcinoma (OCCC): a study of the Princess Margaret Phase II Consortium. *Clin Cancer Res.* 2018;24(24):6168–74. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1244>.
 85. Li J., Wang W., Zhang Y. et al. Epigenetic driver mutations in ARID1A shape cancer immune phenotype and immunotherapy. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2712–26. <https://doi.org/10.1172/JCI134402>.
 86. Marabelle A., Fakih M., Lopez J. et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1353–65. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30445-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30445-9).
 87. Shen J., Ju Z., Zhao W. et al. ARID1A deficiency promotes mutability and potentiates therapeutic antitumor immunity unleashed by immune checkpoint blockade. *Nat Med.* 2018;24(5):556–62. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0012-z>.
 88. Lin Y.C., Wen K.C., Sung P.L. et al. Complete remission of heavily treated ovarian clear cell carcinoma with ARID1A mutations after pembrolizumab and bevacizumab combination therapy: a case report. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):143. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00751-3>.
 89. Kao C.H., Liu C.T., Lin H. et al. Case report: durable response after pembrolizumab in combination with radiation – induced abscopal effect in platinum – refractory metastatic endometrial clear cell carcinoma. *Front Immunol.* 2022;13:1079253. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1079253>.
 90. Zhao M., Li W. Metabolism-associated molecular classification of uterine corpus endometrial carcinoma. *Front Genet.* 2023;14:955466. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.955466>.

91. Ji C., He Y., Wang Y. Identification of necroptosis subtypes and development of necroptosis-related risk score model for in ovarian cancer. *Front Genet.* 2022;13:1043870. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1043870>.

References:

- Iarmolinskaia M.I., Samoshkin N.G., Poliakova V.O., Ntreba E.A. The value of the assesment of ARID1A expression, prostaglandin E2 synthase and the prostaglandin E2 receptor in patients with genital endometriosis. [Ekspressiya ARID1A, sintazy prostaglandina E2 i receptora prostaglandina E2 u bol'nyh s naruzhnym genital'nym endometrioziem]. *Problemy reprodukcii.* 2019;25(3): 34–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20192503134>.
- Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Maksimov V.N. et al. Mutations in the ARID1A and SMARCA4 genes in relapses of diffuse large B-cell lymphoma with CNS damage. [Mutacii v genah ARID1A i SMARCA4 pri recidivah diffuznoj V-krupnokletочноj limfomy s porazheniem CNS]. *Medicinskaya genetika.* 2020;19(6):90–2. (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.06.90-92>.
- Mullen J., Kato S., Sicklick J.K., Kurzrock R. Targeting ARID1A mutations in cancer. *Cancer Treat Rev.* 2021;100:102287. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102287>.
- Heinze K., Nazeran T.M., Lee S. et al. Validated biomarker assays confirm that ARID1A loss is confounded with MMR deficiency, CD8+ TIL infiltration, and provides no independent prognostic value in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *J Pathol.* 2022;256(4):388–401. <https://doi.org/10.1002/path.5849>.
- de Bruijn I., Kundra R., Mastrogiacomo B. et al. Analysis and visualization of longitudinal genomic and clinical data from the AACR Project GENIE Biopharma Collaborative in cBioPortal. *Cancer Res.* 2023;83(23):3861–7. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-23-0816>.
- Bayramova N.N., Protasova A.E., Raskin G.A. et al. Endometriosis-associated ovarian tumors: morphological and immunohistochemical features. [Endometriozi-associirovannye opuholi yaichnika: morfologicheskie i immunogistohimicheskie osobennosti]. *Zlokachestvennyye opuholi.* 2019;9(2):12–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-2-12-19>.
- Levakov S.A., Gromova T.A., Kedrova A.G., Sheshukova N.A. Endometriosis-associated ovarian cancer. [Endometriozi-associirovannyj rak yaichnikov]. *Opuholi zhenskoi reproduktivnoj sistemy.* 2016;12(4):47–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-4-47-51>.
- Kamori T., Oki E., Shimada Y. et al. The effects of ARID1A mutations on colorectal cancer and associations with PD-L1 expression by stromal cells. *Cancer Rep.* 2022;5(1):e1420. <https://doi.org/10.1002/cnr.2.1420>.
- Liang H., Cheung L.W., Li J. et al. Whole-exome sequencing combined with functional genomics reveals novel candidate driver cancer genes in endometrial cancer. *Genome Res.* 2012;22(11):2120–9. <https://doi.org/10.1101/gr.137596.112>.
- Kim Y.B., Ahn J.M., Bae W.J. et al. Functional loss of ARID1A is tightly associated with high PD-L1 expression in gastric cancer. *Int J Cancer.* 2019;145(4):916–26. <https://doi.org/10.1002/ijc.32140>.
- Sun D., Feng F., Teng F. et al. Multiomics analysis revealed the mechanisms related to the enhancement of proliferation, metastasis and EGFR-TKI resistance in EGFR-mutant LUAD with ARID1A deficiency. *Cell Commun Signal.* 2023;21(1):48. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01065-9>.
- Lee S.H., Cheon J., Lee S. et al. ARID1A mutation from targeted next-generation sequencing predicts primary resistance to gemcitabine and cisplatin chemotherapy in advanced biliary tract cancer. *Cancer Res Treat.* 2023;55(4):1291–302. <https://doi.org/10.4143/crt.2022.1450>.
- Reddy D., Bhattacharya S., Workman J.L. (mis)-Targeting of SWI/SNF complex(es) in cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2023;42(2):455–70. <https://doi.org/10.1007/s10555-023-10102-5>.
- Chen K., Yuan J., Sia Y., Chen Z. Mechanism of action of the SWI/SNF family complexes. *Nucleus.* 2023;14(1):2165604. <https://doi.org/10.1080/19491034.2023.2165604>.
- Andreeva N.A., Lyudovskikh E.I., Konovalov D.M. et al. SMARCA4-associated malignant rhabdoid tumors: case report and literature review. [SMARCA4-associirovannye zlokachestvennyye rabdoidnye opuholi: opisaniye klinicheskogo sluchaya i obzor literatury]. *Rossijskij zhurnal detskoi gematologii i onkologii.* 2022;9(2):75–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-2-75-84>.
- Mardinian K., Adashek J.J., Botta G.P. et al. SMARCA4: Implications of an altered chromatin-remodeling gene for cancer development and therapy. *Mol Cancer Ther.* 2021;20(12):2341–51. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0433>.
- Yu C., Lei X., Chen F. et al. ARID1A loss derepresses a group of human endogenous retrovirus-H loci to modulate BRD4-dependent transcription. *Nat Commun.* 2022;13(1):3501. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31197-4>.
- Chang L., Azzolin L., Di Biagio D. et al. The SWI/SNF complex is a mechanoregulated inhibitor of YAP and TAZ. *Nature.* 2018;563(7730):265–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0658-1>.
- Yusupova L.F., Nurgalieva A.Kh., Khusainova R.I. et al. The role of genetic factors in the development of gastric cancer. [Rol' geneticheskikh faktorov v razvitiy raka zheludka]. *Medicinskaya genetika.* 2018;17(4):3–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.04.3-15>.
- Wang L., Qu J., Zhou N. et al. Effect and biomarker of immune checkpoint blockade therapy for ARID1A deficiency cancers. *Biomed Pharmacother.* 2020;130:110626. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110626>.
- Mengoli V., Ceppi I., Sanchez A. et al. WRN helicase and mismatch repair complexes independently and synergistically disrupt cruciform DNA structures. *EMBO J.* 2023;42(3):e111998. <https://doi.org/10.15252/embj.2022111998>.
- Guan B., Wang T.-L., Shih I.-M. ARID1A, a factor that promotes formation of SWI/SNF-mediated chromatin remodeling, is a tumor suppressor in gynecologic cancers. *Cancer Res.* 2011;71(21):6718–27. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-1562>.
- Sun X., Wang S.C., Wei Y. et al. ARID1A has context-dependent oncogenic and tumor suppressor functions in liver cancer. *Cancer Cell.* 2017;32(5):574–589.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.10.007>.
- Kamal M., Atwi D., Pang H. et al. Dedifferentiated ovarian carcinoma with ARID1A and ARID1B mutations: a clinicopathological report and literature review. *Int J Surg Pathol.* 2023;31(8):1526–31. <https://doi.org/10.1177/10668969231157776>.
- Mandal J., Mandal P., Wang T.-L., Shih I.-M. Treating ARID1A mutated cancers by harnessing synthetic lethality and DNA damage response. *J Biomed Sci.* 2022;29(1):71. <https://doi.org/10.1186/s12929-022-00856-5>.
- Wang Y., Chen X., Qiao X. et al. Chromatin remodelling molecule ARID1A determines metastatic heterogeneity in triple-negative breast cancer by competitively binding to YAP. *Cancers.* 2023;15(9):2447. <https://doi.org/10.3390/cancers15092447>.
- Megino-Luque C., Sisó P., Mota-Martorell N. et al. ARID1A-deficient cells require HDAC6 for progression of endometrial carcinoma. *Mol Oncol.* 2022;16(11):2235–59. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13193>.
- Blinov D.V., Solopova A.G., Achkasov E.E. et al. Strengthening rehabilitation for patients with ovarian tumors: current approaches and future directions. [Organizaciya reabilitacii pacientok s opuholyami yaichnikov: sovremennyye podhody i budushchie napravleniya]. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics.* 2023;16(2):303–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.196>.
- Clinical guidelines – Ovarian cancer, fallopian tube cancer, primary peritoneal cancer – 2020-2021-2022 (31.01.2023). [Klinicheskie rekomendacii – Rak yaichnikov, rak matochnoj trubyy, pervichnyj rak bryushiny – 2020-2021-2022 (31.01.2023)]. *Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii.* 2023. 47 p. (In Russ.). Available at: http://disuria.ru/_id/13/1326_kr20C48C56C57MZ.pdf. [Accessed: 15.09.2024].
- Novikov F.V., Luneva I.S., Starkova O.A. Molecular genetic profile of seromucinous ovarian tumors. [Molekulyarno-geneticheskij profil' seromucinoznyh opuholej yaichnikov]. *Arhiv patologii.* 2021;83(1):53–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218301153>.
- Katagiri A., Nakayama K., Rahman M.T. et al. Loss of ARID1A expression

32. Kuroda T., Ogiwara H., Sasaki M. et al. Therapeutic preferability of gemcitabine for ARID1A-deficient ovarian clear cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2019;155(3):489–98. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.10.002>.
33. Clemente V., Hoshino A., Shetty M. et al. GLS1 is a protective factor in patients with ovarian clear cell carcinoma and its expression does not correlate with ARID1A-mutated tumors. *Cancer Res Commun.* 2022;2(8):784–94. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.crc-22-0122>.
34. Adamyan L.V., Martirosyan Ya.O., Asaturova A.V. Endometriosis and cancerogenesis of the ovaries (a review). [Endometrioz i kancerogenez yaichnikov (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii.* 2018;24(4):7–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro2018240417>.
35. Gadducci A., Multini F., Cosio S. et al. Clear cell carcinoma of the ovary: Epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes. *Gynecol Oncol.* 2021;162(3):741–50. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.06.033>.
36. Adamyan L.V., Andreeva E.N. Endometriosis and its global impact on a woman's body. [Endometrioz i ego global'noe vliyaniye na organizm zhenshchiny]. *Problemy reprodukcii.* 2022;28(1):54–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro2022801154>.
37. Fonseca M.A.S., Haro M., Wright K.N. et al. Single-cell transcriptomic analysis of endometriosis. *Nat Genet.* 2023;55(2):255–67. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01254-1>.
38. Anglesio M.S., Papadopoulos N., Ayhan A. et al. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1835–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614814>.
39. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost')]. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. Shakhzadovoj]. *Moscow*, 2022. 252 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g-zabolevaemost-i-smertnost.pdf>. [Accessed: 15.09.2024].
40. Connor E., Rose P. Management strategies for recurrent endometrial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(9):873–85. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1491311>.
41. Sviridova N.I., Tkachenko L.V., Yakhontova M.A. et al. Endometrial hyperplastic processes: modern approaches to diagnosis and treatment. [Giperplasticheskie processy endometriya: sovremennyye podhody k diagnostike i lecheniyu]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2024;18(1):83–95. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.464>.
42. Li L., Yue P., Song Q. et al. Genome-wide mutation analysis in precancerous lesions of endometrial carcinoma. *J Pathol.* 2021;253(1):119–28. <https://doi.org/10.1002/path.5566>.
43. Asaka S., Liu Y., Yu Z.C. et al. ARID1A regulates progesterone receptor expression in early endometrial endometrioid carcinoma pathogenesis. *Mod Pathol.* 2023;36(2):100045. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2022.100045>.
44. Matsuzaki S., Klar M., Matsuzaki S. et al. Uterine carcinosarcoma: Contemporary clinical summary, molecular updates, and future research opportunity. *Gynecol Oncol.* 2021;160(2):586–601. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.10.043>.
45. Leskela S., Pérez-Mies B., Rosa-Rosa J.M. et al. Molecular basis of tumor heterogeneity in endometrial carcinosarcoma. *Cancers.* 2019;11(7):964. <https://doi.org/10.3390/cancers11070964>.
46. Ahmed T.B., Fedoua W., Fouad A. et al. Radiotherapy-induced uterine carcinosarcoma: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2022;94:106977. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.106977>.
47. Kulieva G.Z., Mkrtchyan L.S., Krikunova L.I. et al. Epidemiological aspects of the incidence and mortality of cervical cancer (literature review). [Epidemiologicheskie aspekty zabolevaemosti rakom shejki matki i smertnosti ot nego (obzor literatury)]. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoj sistemy.* 2023;19(3):77–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-77-84>.
48. Sushinskaya T.V., Stuklov N.I., Schepkina E.V. et al. Features of the systemic influence of cervical cancer on peripheral blood and hemostasis according to the tumor histological subtype. [Osobennosti sistemnogo vliyaniya raka shejki matki na pokazateli perifericheskoy krovi i gemostaza]

49. Li J., Xue X., Zhang Y., Zhang Y. et al. The differences in immune features and genomic profiling between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma – a multi-center study in Chinese patients with uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2023;175:133–41. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.05.071>.
50. Wen H., Guo Q.H., Zhou X.L. et al. Genomic profiling of Chinese cervical cancer patients reveals prevalence of DNA damage repair gene alterations and related hypoxia feature. *Front Oncol.* 2022;11:792003. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.792003>.
51. Zhao J., Guo Z., Wang Q. et al. HPV infection associated DNA damage correlated with cervical precancerous lesions and cancer in the highest area of cervical cancer mortality, Longnan, China. *Cancer Manag Res.* 2019;11:7197–210. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S201415>.
52. Ruiz F.J., Sundaresan A., Zhang J. et al. Genomic characterization and therapeutic targeting of HPV undetected cervical carcinomas. *Cancers.* 2021;13(18):4551. <https://doi.org/10.3390/cancers13184551>.
53. Luo Q., Wu X., Chang W. et al. ARID1A prevents squamous cell carcinoma initiation and chemoresistance by antagonizing pRb/E2F1-c-Myc-mediated cancer stemness. *Cell Death Differ.* 2020;27(6):1981–97. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0475-6>.
54. Lobrano R., Manca A., Sini M.C. et al. Mammary-like adenocarcinoma of the vulva: a rare case report with next generation sequencing. *Pathologica.* 2023;115(2):101–6. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-848>.
55. Bueno D., Caniego-Casas T., Sánchez-Martínez M.C. et al. Vulvar pilomatrix carcinoma: morphologic and molecular features. *Int J Gynecol Pathol.* 2021;40(5):482–6. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000726>.
56. Raffone A., Travaglino A., Saccone G. et al. Diagnostic and prognostic value of ARID1A in endometrial hyperplasia: a novel marker of occult cancer. *APMIS.* 2019;127(9):597–606. <https://doi.org/10.1111/apm.12977>.
57. Yokoyama Y., Matsushita Y., Shigeto T. et al. Decreased ARID1A expression is correlated with chemoresistance in epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2014;25(1):58–63. <https://doi.org/10.3802/jgo.2014.25.1.58>.
58. Pasqua A.E., Sharp S.Y., Chessum N.E.A. et al. HSF1 pathway inhibitor clinical candidate (CCT361814/NXP800) developed from a phenotypic screen as a potential treatment for refractory ovarian cancer and other malignancies. *J Med Chem.* 2023;66(8):5907–36. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00156>.
59. Park Y., Chui M.H., Suryo Rahmanto Y. et al. Loss of ARID1A in tumor cells renders selective vulnerability to combined ionizing radiation and PARP inhibitor therapy. *Clin Cancer Res.* 2019;25(18):5584–94. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4222>.
60. Tryakin A.A., Khakimova G.G., Zabolotina T.N. et al. Modern views on immunological biomarkers of colon cancer. [Sovremennyye immunologicheskie biomarkery raka tolstoj kishki]. *Zlokhachestvennyye opukholi.* 2018;8(4):50–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-4-50-58>.
61. Andrade D., Mehta M., Griffith J. et al. HuR reduces radiation-induced DNA damage by enhancing expression of ARID1A. *Cancers.* 2019;11(12):2014. <https://doi.org/10.3390/cancers11122014>.
62. Allo G., Bernardini M.Q., Wu R.C. et al. ARID1A loss correlates with mismatch repair deficiency and intact p53 expression in high-grade endometrial carcinomas. *Mod Pathol.* 2014;27(2):255–61. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.144>.
63. Li J. Arid1a deficiency as a biomarker for sensitivity to ionizing radiation and Atr inhibition in gynecologic malignancies. *Yale Medicine Thesis Digital Library*, 2022. 4095 p. <https://elischolar.library.yale.edu/yumtdl/4095>.
64. Goel S., DeCristo M.J., McAllister S.S., Zhao J.J. CDK4/6 inhibition in cancer: beyond cell cycle arrest. *Trends Cell Biol.* 2018;28(11):911–25. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.07.002>.
65. Li Q., Jiang B., Guo J. et al. INK4 tumor suppressor proteins mediate resistance to CDK4/6 kinase inhibitors. *Cancer Discov.* 2022;12(2):356–71. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1726>.
66. Porta C., Paglino C., Mosca A. Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling in cancer. *Front Oncol.* 2014;4:64. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00064>.
67. Berns K., Sonnenblick A., Gennissen A. et al. Loss of ARID1A activates ANXA1, which serves as a predictive biomarker for trastuzumab

- resistance. *Clin Cancer Res*. 2016;22(21):5238–48. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2996>.
68. Silva-Oliveira R., Pereira F.F., Petronilho S. et al. Clinical significance of ARID1A and ANXA1 in HER-2 positive breast cancer. *J Clin Med*. 2020;9(12):3911. <https://doi.org/10.3390/jcm9123911>.
 69. Mo J., Ruan S., Yang B. et al. A novel defined risk signature of endoplasmic reticulum stress-related genes for predicting the prognosis and immune infiltration status of ovarian cancer. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2023;24(1):64–77. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2200272>.
 70. Shishova A., Dyugay I., Fominykh K. et al. Enteroviruses manipulate the unfolded protein response through multifaceted deregulation of the Ire1-Xbp1 pathway. *Viruses*. 2022;14(11):2486. <https://doi.org/10.3390/v14112486>.
 71. Zundell J.A., Fukumoto T., Lin J. et al. Targeting the IRE1α/XBP1 endoplasmic reticulum stress response pathway in ARID1A-mutant ovarian cancers. *Cancer Res*. 2021;81(20):5325–35. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-1545>.
 72. Cheng M., Yu H., Kong Q. et al. The mitochondrial PHB2/OMA1/DELE1 pathway cooperates with endoplasmic reticulum stress to facilitate the response to chemotherapeutics in ovarian cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1320. <https://doi.org/10.3390/ijms23031320>.
 73. Lin J., Liu H., Fukumoto T. et al. Targeting the IRE1α/XBP1s pathway suppresses CARM1-expressing ovarian cancer. *Nat Commun*. 2021;12(1):5321. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25684-3>.
 74. Velayutham M., Cardounel A.J., Liu Z., Ilangoan G. Discovering a reliable heat-shock factor-1 inhibitor to treat human cancers: potential opportunity for phytochemists. *Front Oncol*. 2018;8:97. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00097>.
 75. Chakraborty A., Edkins A.L. Hop depletion reduces HSF1 levels and activity and coincides with reduced stress resilience. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;527(2):440–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.04.072>.
 76. Stewart J.R., Poradosu E., Woods A. et al. 8P NXP800 versus cisplatin in ARID1A-mutated ovarian clear cell carcinoma xenograft models. *ESMO Open*. 2023;8(1):100862. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.100862>.
 77. Banerjee S., Stewart J., Porta N. et al. ATARI trial: ATR inhibitor in combination with olaparib in gynecological cancers with ARID1A loss or no loss (ENGOT/GYN1/NCRI). *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(11):1471–5. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002973>.
 78. Berns K., Caumanns J.J., Hijmans E.M. et al. ARID1A mutation sensitizes most ovarian clear cell carcinomas to BET inhibitors. *Oncogene*. 2018;37(33):4611–25. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0300-6>.
 79. Duska L.R., Zamarin D., Hamilton E. et al. Phase IIa study of PLX2853 in gynecologic cancers with known ARID1A mutation and phase Ib/IIa study of PLX2853/Carboplatin in platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *JCO Precis Oncol*. 2023;7:e2300235. <https://doi.org/10.1200/PO.23.00235>.
 80. Ogiwara H., Takahashi K., Sasaki M. et al. Targeting the vulnerability of glutathione metabolism in ARID1A-deficient cancers. *Cancer Cell*. 2019;35(2):177–190.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.12.009>.
 81. Gan L., Yang Y., Li Q. et al. Epigenetic regulation of cancer progression by EZH2: from biological insights to therapeutic potential. *Biomark Res*. 2018;6:10. <https://doi.org/10.1186/s40364-018-0122-2>.
 82. Bitler B.G., Aird K.M., Garipov A. et al. Synthetic lethality by targeting EZH2 methyltransferase activity in ARID1A-mutated cancers. *Nat Med*. 2015;21(3):231–8. <https://doi.org/10.1038/nm.3799>.
 83. Zheng D., Li J., Yan H. et al. Emerging roles of Aurora-A kinase in cancer therapy resistance. *Acta Pharm Sin B*. 2023;13(7):2826–43. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.03.013>.
 84. Lheureux S., Tinker A., Clarke B. et al. A clinical and molecular phase II trial of oral ENMD-2076 in ovarian clear cell carcinoma (OCCC): a study of the Princess Margaret Phase II Consortium. *Clin Cancer Res*. 2018;24(24):6168–74. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1244>.
 85. Li J., Wang W., Zhang Y. et al. Epigenetic driver mutations in ARID1A shape cancer immune phenotype and immunotherapy. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2712–26. <https://doi.org/10.1172/JCI134402>.
 86. Marabelle A., Fakih M., Lopez J. et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1353–65. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30445-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30445-9).
 87. Shen J., Ju Z., Zhao W. et al. ARID1A deficiency promotes mutability and potentiates therapeutic antitumor immunity unleashed by immune checkpoint blockade. *Nat Med*. 2018;24(5):556–62. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0012-z>.
 88. Lin Y.C., Wen K.C., Sung P.L. et al. Complete remission of heavily treated ovarian clear cell carcinoma with ARID1A mutations after pembrolizumab and bevacizumab combination therapy: a case report. *J Ovarian Res*. 2020;13(1):143. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00751-3>.
 89. Kao C.H., Liu C.T., Lin H. et al. Case report: durable response after pembrolizumab in combination with radiation – induced abscopal effect in platinum – refractory metastatic endometrial clear cell carcinoma. *Front Immunol*. 2022;13:1079253. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1079253>.
 90. Zhao M., Li W. Metabolism-associated molecular classification of uterine corpus endometrial carcinoma. *Front Genet*. 2023;14:955466. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.955466>.
 91. Ji C., He Y., Wang Y. Identification of necroptosis subtypes and development of necroptosis-related risk score model for in ovarian cancer. *Front Genet*. 2022;13:1043870. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1043870>.
 92. Lai W., Liao J., Li X. et al. Characterization of the microenvironment in different immune-metabolism subtypes of cervical cancer with prognostic significance. *Front Genet*. 2023;14:1067666. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1067666>.

Сведения об авторах / About the authors:

Марзаганова Ангелина Игоревна / Angelina I. Marzaganova. E-mail: marzaganovaangelina@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2533-9380>.

Мартirosян Илона Романовна / Ilona R. Martirosyan. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1946-239X>.

Корчемкина Анастасия Сергеевна / Anastasiya S. Korchemkina. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2030-8479>.

Аванесян Элла Григорьевна / Ella G. Avanesyan. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0818-5003>.

Коркмазова Джамиля Айтековна / Dzhamilia A. Korkmazova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4060-4834>.

Грахнова Ольга Борисовна / Olga B. Grakhnova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4768-9672>.

Акимина Виктория Викторовна / Victoria V. Akimina. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9357-1595>.

Джамалутдинова Аминат Пайзутдиновна / Aminat P. Dzhamalutdinova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6824-156X>.

Боллов Давид Аркадьевич / David A. Bolloev. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3195-5175>.

Дугулубова Алина Мухамедовна / Alina M. Dugulubova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8930-8774>.

Бахмудова Зулмира Гасангусеновна / Zulmira G. Bakhmudova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8637-7128>.

Салихова Альбина Тахировна / Albina T. Salikhova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7761-9327>.

Дзигора Павел Андреевич / Pavel A. Dzigora. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6675-9098>.