

Генетическая предрасположенность к раку мочевого пузыря

А.Р. Зарипова¹, М.А. Бермишева^{1,2}, И.Р. Гилязова^{1,2}, А.А. Измайлов³

¹Институт биохимии и генетики ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук»; Россия, 450054 Уфа, пр-кт Октября, 71;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Уфа, пр-кт Октября, 73/1

Контакты: Марина Алексеевна Бермишева marina_berm@mail.ru

Введение. Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из широко распространенных видов злокачественных новообразований в мире, представляя собой актуальную проблему современной онкологии. Разные факторы внешней и внутренней среды увеличивают вероятность развития заболевания. Генетическая предрасположенность индивидов к развитию опухолей мочевого пузыря представляет особый интерес.

Цель исследования – анализ современных достижений в изучении генетических факторов РМП и оценка перспектив дальнейших исследований в этой области.

Материалы и методы. Проведен систематический анализ литературы, доступной в базе данных PubMed преимущественно за последние несколько лет.

Результаты и заключение. Небольшой процент случаев заболевания связан с наследственными синдромами, для которых характерно развитие РМП. Среди генов, ассоциированных с развитием РМП, можно выделить гены, регулирующие метаболизм канцерогенов, репарацию ДНК и клеточный цикл. На сегодняшний день сложилось ясное видение того, что в развитие большинства случаев заболевания редко вовлечены гены высокого риска, но существует множество полиморфных локусов с низкой пенетрантностью и умеренными эффектами, которые в совокупности повышают риск развития РМП, указывая на сложную полигенную модель наследования данного заболевания.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, генетическая предрасположенность, ген, патогенный вариант, однонуклеотидный полиморфный вариант, семейные формы рака

Для цитирования: Зарипова А.Р., Бермишева М.А., Гилязова И.Р., Измайлов А.А. Генетическая предрасположенность к раку мочевого пузыря. Онкоурология 2025;21(4):150–61.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-150-161>

Genetic susceptibility to bladder cancer

A.R. Zaripova¹, M.A. Bermisheva^{1,2}, I.R. Gilyazova^{1,2}, A.A. Izmailov³

¹Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences; 71 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia;

³Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Russia

Contacts: Marina Alekseyevna Bermisheva marina_berm@mail.ru

Background. Bladder cancer (BC) is one of the most common cancers worldwide, representing an urgent problem of modern oncology. Various external and internal environmental factors increase the disease risk. Genetic susceptibility to BC is unquestioned and actively researched nowadays.

Aim. To analyze current advances in genetic factors of BC and to assess the prospects for further research in this area.

Materials and methods. A systematic analysis of modern literature available in the PubMed database was conducted.

Results and conclusion. A small part of BC cases is associated with hereditary syndromes, which are characterized by BC development. Genes regulating cellular metabolism, DNA repair, and cell cycle are associated with BC. Today, there is a clear understanding that high-risk genes are rarely involved in the development of most BC cases, but there

are many polymorphic loci with low penetrance and moderate effects that acting together increase BC risk, indicating a complex polygenic inheritance pattern for this disease.

Keywords: bladder cancer, genetic susceptibility, gene, pathogenic variant, single nucleotide polymorphisms, hereditary cancer

For citation: Zaripova A.R., Bermisheva M.A., Gilyazova I.R., Izmailov A.A. Genetic susceptibility to bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(4):150–61. (In Russ.).

DOI:<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-150-161>

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из распространенных онкологических заболеваний в мире: ежегодно регистрируется 573 тыс. новых случаев заболевания и 213 тыс. смертей от него [1]. В России за период 2012–2021 гг. зафиксировано повышение заболеваемости РМП, а в 2022 г. зарегистрировано более 15,5 тыс. новых случаев РМП с подтвержденным диагнозом в 96,9 % случаев [2]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РМП занимает 9-е место [3]. Уровень заболеваемости у женщин ниже, чем у мужчин. Смертность от РМП во многих индустриально развитых странах составляет от 3 до 8,5 %, в России данный показатель равен 3,8 % [2].

Рак мочевого пузыря преимущественно выявляется у пациентов старшего возраста, медленно прогрессирует, в большинстве случаев имеет хороший прогноз, но часто рецидивирует. У 60 % пациентов диагностируют немышечно-инвазивный РМП с частотой рецидивов 50–70 %, приблизительно у 20 % пациентов диагностируют мышечно-инвазивный РМП [4]. Риск прогрессирования немышечно-инвазивного рака в мышечно-инвазивный через 5 лет варьирует в пределах от 6 до 45 % [5, 6]. Мышечно-инвазивный РМП является агрессивной формой заболевания с 5-летней выживаемостью менее 15 % [7].

Развитию РМП способствуют многочисленные факторы риска. К факторам окружающей среды относят курение, некоторые профессиональные воздействия и загрязняющие вещества в питьевой воде. Риск развития РМП у курильщиков в 4 раза выше, чем у некурящих [8]. Одним из важных факторов риска является генетическая предрасположенность к РМП. Еще в 1967 г. Фраумени и Томас описали семейный случай РМП, где у отца и его 3 сыновей было диагностировано данное заболевание [9]. Близнецовый анализ выявил, что до 30 % случаев РМП обусловлены генетической составляющей. Результаты исследований семейного РМП и исследований «случай–контроль» показали, что у людей с отягощенным семейным анамнезом РМП вероятность его развития примерно в 2 раза выше. Так, при исследовании семейного РМП было обнаружено, что риск развития данной патологии удваивается

для лиц, родственники 1-й степени родства которых страдают РМП (отношение шансов (ОШ) 1,8; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,2–2,9) [10]. При наличии брата или сестры с РМП риск развития заболевания возрастает более чем в 2,5 раза (ОШ 2,6; 95 % ДИ 1,3–5,3) по сравнению с индивидами без онкологических заболеваний в семье. Риск РМП также повышается при наличии родственника 1-й степени родства с раком женских половых органов в анамнезе (ОШ 1,5; 95 % ДИ 1,1–2,1), меланомой (ОШ 1,9; 95 % ДИ 1,02–3,6) и раком, ассоциированным с табакокурением (ОШ 1,3; 95 % ДИ 1,06–1,6) [10]. Несмотря на полученные данные о важной роли генетического фактора в увеличении риска развития заболевания РМП, до сих пор мало информации о том, как этот риск изменяется в зависимости от возраста, пола, семейных характеристик.

Наследственные онкологические синдромы и гены, ассоциированные с повышенным риском развития рака мочевого пузыря

Развитие РМП у пациентов с синдромом Линча (СЛ), синдромом Костелло (СК), синдромом Аперта и аденоматозным полипозным синдромом позволяет сделать заключение, что редкие варианты в генах, вовлеченных в такие сигнальные пути, как контроль клеточного цикла и передача митогенного сигнала, играют непосредственную роль в патогенезе РМП [11]. Связь между СЛ и более высоким риском уротелиальной карциномы почек и мочевого пузыря хорошо известна [12]. Диагноз СЛ устанавливается у пробанда путем выявления при молекулярно-генетическом тестировании патогенного варианта в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* или делеции гена *EPCAM*, которая приводит к инактивации *MSH2* за счет гиперметилирования промотора [13]. Данные гены кодируют группу белков системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair, MMR), которые взаимодействуют как гетеродимеры и способны распознавать и восстанавливать неправильно спаренные основания и небольшие петли, образованные в результате вставок или делеций [14, 15]. Нарушения функционирования белков репарации ДНК приводят к геномной нестабильности, которая имеет решающее значение для эволюции опухолей.

Продукт гена *MSH2* является основным корректирующим белком MSH. Для исправления неправильно спаренных оснований он создает 2 отдельных гетеродимера с *MSH6* и *MSH3* [16], которые связываются с неправильно спаренными основаниями, проверяя постреплицированную цепь ДНК и иницируя репарацию ДНК. Их последующее присоединение к комплексам *MLH1/PMS2* приводит к разрушению мутантного фрагмента ДНК и перезапуску его синтеза. Белки MMR вместе с ДНК претерпевают повторяющиеся конформационные изменения. Было показано, что после обнаружения ошибочно спаренных нуклеотидов гетеродимер *MSH2–MSH3* изгибает спираль ДНК, и это конформационное изменение обеспечивает правильную репарацию. Когда распознается несоответствие G/T, комплекс *MSH2–MSH6* обменивает аденозиндифосфат (АДФ) на аденозинтрифосфат, таким образом, функционируя как молекулярный переключатель. После распознавания ошибочно спаренных нуклеотидов ДНК и связывания первого гетеродимера другие молекулы, такие как ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA), фактор репликации C (RFC), гетеродимер *MLH1–PMS2* и экзонуклеаза 1 (EXO1), привлекаются к комплексу, что приводит к его окончательной диссоциации [17]. *MLH1* образует гетеродимеры с 3 различными мономерами *PMS2*, *MLH2* (*PMS1*) или *MLH3*, которые привлекаются в комплекс MMR при первом обнаружении ошибочно спаренных нуклеотидов. Роль вторых линий гетеродимерных комплексов зависит от активности комплекса *MLH1–PMS2*, который обладает эндогенной эндонуклеазной активностью и разрезает метилированную цепь ДНК. Одноцепочечные разрывы, образующиеся таким образом, являются сигналом для последующих процессов репарации. Разрезанная цепь ДНК вблизи несоответствий нуклеотидов служит точкой входа для экзонуклеазы EXO1, которая необходима для деградации цепи ДНК, содержащей неспаренные основания. *PMS2* (*MLH4*) может поддерживать целостность генома на разных уровнях, в первую очередь через репарацию ДНК, а также из-за его взаимодействий с p53 и p73, играя важную роль в апоптозе, вызванном повреждением ДНК [17].

В совокупности злокачественные новообразования мочевых путей представляют собой 3-й наиболее распространенный вид опухолей, ассоциированный с СЛ, у мужчин и женщин (2–20 %) [18, 19]. R.S. van der Post и соавт. показали, что у пациентов с СЛ, имеющих герминальную мутацию *MSH2*, повышен риск развития уротелиального РМП. РМП также связан с мутациями в гене *MSH6* или *MLH1* [20]. Заболевания, связанные с абберациями в гене *MSH3*, включают колоректальный рак, рак мочевого пузыря и рак эндометрия [17]. S.C. Skeldon и соавт. оценили риск развития РМП, проанализировав данные 321 пациента с мутациями в генах MMR. Среди индивидов с мутациями в гене

MSH2 у 6,21 % произошло развитие РМП. Относительный риск развития РМП у носителей мутантного аллеля *MSH2* был значительно выше ($p < 0,001$) по сравнению с общей популяцией, и такие индивиды имели более ранний возраст начала заболевания (59,6 года против >70 лет) [21], что свидетельствует о необходимости ежегодного анализа мочи с возраста 30 лет у пациентов с известной мутацией в гене *MSH2*.

A.J. Nassour и соавт. провели метаанализ, объединивший данные 6760 человек, и оценили риск развития РМП у носителей герминальных мутаций СЛ по сравнению с общей популяцией. Было показано, что у носителей патогенных вариантов в генах СЛ риск развития РМП в 7,5 раза выше по сравнению с индивидами без мутаций (ОШ 7,48; 95 % ДИ 3,70–15,13; $p < 0,01$) [12].

При РМП с герминальными патогенными вариантами в любом из 4 генов MMR 5- и 10-летняя выживаемость составляет 93 и 81 % соответственно [22]. Таким образом, РМП является частью спектра опухолей СЛ, и в таком случае следует рассмотреть возможность динамического наблюдения за пациентами с герминальными мутациями в гене *MSH2*.

При дефиците MMR в клетке возрастает скорость возникновения мутаций и происходит изменение длин микросателлитных повторов – нестабильность микросателлитов (microsatellite instability, MSI). MSI – это тип геномной нестабильности, характерный для опухолевых клеток, который может служить как предиктивным, так и прогностическим маркером. Опухоли с высоким уровнем MSI имеют более благоприятный прогноз по сравнению с опухолями со стабильным или низким MSI [23]. Тот факт, что у пациентов с более высоким общим уровнем MSI отмечается тенденция к более длительной выживаемости, можно объяснить иммунотерапевтическим ответом, который происходит в опухолевых клетках с повышенной скоростью мутаций. Большее количество мутантных и укороченных белков в этих клетках способствует «пробуждению» иммунной системы и замедлению прогрессии опухоли [24]. В работе D.J. McGrail и соавт. продемонстрировано, что обилие дестабилизирующих мутаций в опухолях с MSI вызывает нестабильность протеома и накопление неправильно свернутых белков [25]. Это объясняет парадокс более длительного выживания и более высокого MSI у таких пациентов. Также было показано, что MMR-дефицитные опухолевые клетки используют путь деградации, опосредованный Nedd8, для облегчения выведения неправильно свернутых белков. Блокада этого пути с помощью *MLN4924* (певонедистат) приводит к накоплению неправильно свернутых белковых агрегатов, в конечном итоге вызывая иммуногенную гибель клеток с дефицитом MMR. Чтобы использовать иммуногенную гибель клеток, D.J. McGrail и соавт. объединили лечение *MLN4924* с ингибированием рецептора PD-1 (рецептор

программируемой клеточной смерти лимфоцитов 1) и обнаружили, что такая комбинация является синергической, значительно повышая эффективность по сравнению с любым лечением по отдельности [25].

Для определения MSI обычно используют стандартные методы молекулярной биологии, хотя в последнее время были исследованы и внедрены новые подходы к их диагностике. В первую очередь это относится к использованию секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS) и разработке специальных панелей секвенирования MSI. Для выявления фенотипа dMMR/MSI доступны такие методы, как определение экспрессии белков MMR (MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2) в опухолевой ткани с помощью иммуногистохимии и молекулярное тестирование ДНК опухоли MSI с помощью полимеразной цепной реакции, которое определяет уровень нестабильности микросателлитных маркеров. Сравнение классических диагностических методов и NGS показало высокую точность определения MSI для последнего [26, 27]. Преимуществами NGS являются скорость анализа, дополнительное определение общей мутационной нагрузки исследуемой опухоли, отсутствие необходимости сравнения с нормальной тканью.

Синдром Костелло — редкий моногенный синдром, проявляющийся множественными врожденными аномалиями, нарушениями психомоторного и физического развития. Особенностью СК являются наличие множественных папиллом и повышенный риск развития злокачественных новообразований [28], вызванных герминальными мутациями в компонентах и регуляторах сигнального пути RAS/MAPK (митоген-активируемой протеинкиназы), при котором белок RAS (небольшая гуанозинтрифосфатгидролаза, или ГТФаза) действует как сигнальный центр «вкл-выкл» внутри клетки. Белки RAS состоят из большого семейства ГТФаз, из которых наиболее часто изучаются гены *KRAS*, *NRAS* и *HRAS*, поскольку они обычно мутируют в клетках опухоли. Белки RAS имеют множество эффекторов нижестоящего пути, из которых путь MAPK изучен лучше всего из-за его роли в онкогенезе, он участвует в дифференцировке, транскрипции, пролиферации, прохождении клеточного цикла и апоптозе, а его нарушения во время развития имеют мультисистемные последствия. СК вызван специфическими гетерозиготными активирующими мутациями в высококонсервативном гене *HRAS*, кодирующем гомолог вирусного онкогена саркомы крысы Харви [29], в то время как приобретенные мутации *HRAS* в соматических клетках связаны со спорадическими опухолями. СК обычно является результатом возникновения герминальных мутаций *de novo*, хотя спектр мутаций при данном синдроме ограничен [30]. Мутации *HRAS*, ассоциированные с СК, приводят к конститутивной активации белка RAS, дисрегуляции пути RAS/MAPK [29, 31].

Дети и взрослые с СК имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований, преимущественно эмбриональной рабдомиосаркомы в раннем детстве, РМП в подростковом и раннем взрослом возрасте и нейробластомы. В работе E. Astiazaran-Symonds и соавт. был рассчитан совокупный риск развития злокачественных новообразований к 20 годам, который составил 13 % [32]. В настоящее время точно не установлено, зависит ли значение данного показателя от типа мутации. Выявлено, что у 80 % индивидов с СК встречается миссенс-мутация *HRAS**p.G12S, которая преобладает и у пациентов со злокачественными новообразованиями. У пациентов с СК переходно-клеточный РМП является 2-м по частоте встречаемости (2,2 %), чаще возникая у взрослых, чем у детей [32].

В настоящее время неясно, является ли РМП частью фенотипа синдрома Аперта. Зарегистрирован единственный случай папиллярной уротелиальной карциномы мочевого пузыря у ребенка с синдромом Аперта, вызванным патогенным вариантом гена *FGFR2*, но соматических вариантов в гене *FGFR3*, ассоциированных с этим типом рака, у ребенка выявлено не было [33].

Если речь идет об аденоматозном полипозном синдроме, то для него в первую очередь характерно развитие аденоматозных полипов в толстой и прямой кишке. Этиологической причиной развития аденоматозного полипозного синдрома является наличие герминальной мутации в одном из генов, кодирующих белки-регуляторы межклеточной адгезии и апоптоза (*APC*, *MUTYH*). Белок *MUTYH* участвует в эксцизионной репарации оснований и необходим для устранения повреждений ДНК активными формами кислорода перед делением клеток. Мутации в гене *MUTYH* ассоциированы со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря, двенадцатиперстной кишки, яичников и кожи, фенотипические проявления иногда напоминают СЛ [34]. Так, в работе A. K. Win и соавт. показано, что биаллельные носители мутаций подвергаются высокому риску развития РМП и рака яичников [35]. A. H. Nassar и соавт. выявили, что 2 % случаев уротелиальной карциномы ассоциированы с герминальными мутациями в гене *MUTYH* [36].

Применение современных технологий NGS позволяет исследователям получить богатый материал для анализа. Так, в 2 работах, опубликованных в 2020 г., было проведено секвенирование панели генов, ассоциированных с разными типами онкологических заболеваний, преимущественно у пациентов со спорадическим РМП. Оба исследования выявили герминальные патогенные и вероятно патогенные варианты в 13,7 и 24 % случаев соответственно [36, 37]. Мутации наиболее часто встречались в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *MSH2*, *CHEK2*, *ERCC3*, *MLH1* и *ATM*. Гены *BRCA1* и *BRCA2* известны в первую очередь как гены высокого риска развития рака молочной железы и рака яични-

ков, патогенные варианты в которых являются ключевыми факторами развития этих онкологических заболеваний. *BRCA1* и *BRCA2* поддерживают стабильность генома, участвуя в процессе репарации путем гомологичной рекомбинации (HRR). В пролиферирующих клетках HRR необходима для репарации двуниевых разрывов ДНК, которые возникают главным образом во время репликации ДНК. Это основной путь точного восстановления ДНК, который активен во время фаз клеточного цикла S и G₂ [38]. Оказалось, что герминальные мутации в генах репарации повреждений ДНК составляют 78 % патогенных вариантов. Повышенный риск развития уротелиальной карциномы связан с генами *MSH2* (ОШ 15,4; 95 % ДИ 7,1–32,7), *MLH1* (ОШ 15,9; 95 % ДИ 4,4–67,7), *BRCA2* (ОШ 5,7; 95 % ДИ 3,2–9,6) и *ATM* (ОШ 3,8; 95 % ДИ 1,8–8,3) [36].

В результате секвенирования экзона у пациентов с РМП, имеющих семейную историю заболевания, а также проведенного сегрегационного анализа РМП в родословных нескольких семей были идентифицированы патогенные варианты в генах *MLH1* и *MSH2*, а также в генах углеводного метаболизма *IDH1* и *ME1* [11]. В большинстве случаев выявленные варианты и соответствующие им гены были уникальны для каждой семьи, тем не менее авторы исследования определили общие онтологические категории и биологические пути, ассоциированные с семейным РМП. Например, вариант с.182A>C (p.Q61P) в гене *MSH2*, обнаруженный в семье с РМП, был также выявлен у пациентки, соответствующей критериям Bethesda для тестирования на микросателлитную нестабильность (СЛ), у которой в возрасте 44 и 50 лет манифестировал рак яичников и колоректальная карцинома [39]. Вариант с.1852_1853delinsGC (p.K618A) в гене *MLH1* сегрегировал с патологическим фенотипом у обследованных членов одной семьи [11], а в функциональных исследованиях было показано, что данная мутация ослабляет взаимодействие между *MLH1*-*PMS2* [40].

Ферментативная активность белков *IDH1* и *ME1* приводит к увеличению клеточной концентрации сниженного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН), который можно использовать для нейтрализации избытка активных форм кислорода, вырабатываемых стрессовыми стимулами, включая ксенобиотики [11]. Возможно, что важным связующим фактором между мутациями в генах *ME1*, *IDH1* и РМП является курение, что проявляется снижением эффективности этих 2 ферментов в детоксикации ксенобиотиков, образующихся при употреблении табака.

Одной из часто выявляемых мутаций при РМП оказалась делеция с.1100del (p.T367Mfs*15) в гене *CHEK2*, которая приводит к потере киназной активности фермента. Киназа *CHEK2* регулирует репарацию ДНК посредством фосфорилирования *BRCA2*, а также прохождения контрольных точек клеточного цикла.

Известно, что вариант с.1100del ассоциирован с умеренным риском развития рака молочной железы [41] и чаще встречается в популяциях Северной Европы [42]. В исследовании А. Ретов и соавт. данный вариант был определен с частотой 2,6 % (95 % ДИ 0,71–6,52) у 77 пациентов с РМП [11]. Патогенные/условно патогенные варианты в генах *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *BRIP1* и *MUTYH* были выявлены в 16,9 % семейных случаев РМП.

Определение мутации в генах гомологичной репарации важно для выбора тактики лечения пациентов, являющихся носителями патогенных вариантов в этих генах. Ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) в настоящее время одобрены для лечения 4 видов рака, связанных с *BRCA*, а именно рака яичников, поджелудочной железы, предстательной железы и молочной железы. Ингибирование PARP предотвращает восстановление одноцепочечных разрывов ДНК. Таким образом, при наличии мутаций в генах гомологичной рекомбинации ингибирование PARP приводит к накоплению избыточных повреждений ДНК, которые становятся летальными для опухолевых клеток. В ряде работ представлены результаты использования ингибиторов PARP в лечении РМП [43, 44]. Учитывая распространенность изменений DDR (DNA Damage Response, ответ на повреждение ДНК) в значительной подгруппе пациентов с прогрессирующим и мышечно-инвазивным РМП, ингибирование PARP является многообещающей терапевтической стратегией. Однако, как обсуждается в исследовании А. Tripathi и S.P. Lerner, на пути к клиническому применению ингибиторов PARP при лечении уротелиальной карциномы существуют определенные проблемы [45].

Интерес вызывают результаты онтологического анализа генов, вовлеченных в биогенез ресничек, таких как *CC2D2A*, *DNAAF4*, *DNAH5*, *IQCB1* и *RSPH1*. Изменения в этих генах были выявлены в группе индивидов с семейным РМП в 8 % случаев. В ряде исследований было показано, что данный процесс вовлечен в развитие опухолей [46–48], а в работе А.С. Andrew и соавт. обнаружено, что полиморфный локус rs8173 в гене *AURKA*, участвующем в регуляции разборки ресничек при митозе, ассоциирован с повышенным риском развития РМП [49].

Первичные реснички представляют собой одиночные выступы на основе микротрубочек, окруженные цилиарной мембраной, оснащенной избранными рецепторами, которые управляют важными сигнальными путями, контролирующими рост, дифференцировку, развитие и гомеостаз клеток. В зависимости от типа клеток первичная сборка ресничек происходит внутриклеточно или на поверхности клетки. Первичная ресничка присутствует в большинстве клеток млекопитающих, обычно достигает длины 3–10 мкм, присутствует в виде единственной копии [50, 51] и помогает контролировать

функцию и поведение клетки. Наличие или отсутствие первичных ресничек является заметной особенностью при различных заболеваниях, включая онкологические. Так, Y. H. Youn и соавт. выявили важную роль первичных ресничек в развитии медуллобластомы [52]. В настоящее время механизм участия данного органа в развитии злокачественных новообразований изучен недостаточно.

Результаты полногеномных ассоциативных исследований рака мочевого пузыря

Подходы к картированию областей, ассоциированных с многофакторными заболеваниями, претерпели эволюцию благодаря данным о геномной вариабельности, а также техническим достижениям в области анализа массива однонуклеотидных полиморфных локусов (single nucleotide polymorphisms, SNP). Выявлено около 40 SNP, ассоциированных с риском развития РМП. Результаты в основном получены и/или подтверждены в исследованиях полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) [53, 54]. Определены полиморфные варианты, связанные с риском развития РМП в европейской [55–60] и восточноазиатской популяциях [61–63]. Полиморфные локусы, расположенные в областях 18q12.3 (транспортер мочевины, *SLC14A1*, интрон), 8q24.21 (онкоген *MYC*, межгенная область), 4p16.3 (фактор роста фибробластов, *FGFR3*, интрон), 22q13.1 (фермент, редактирующий мРНК аполипопротеина В, каталитический полипептид-подобный 3А, *APOBEC3A*, межгенная область), 19q12 (циклин Е1, *CCNE1*, межгенная область), 8q24.3 (антиген стволовых клеток предстательной железы, *PSCA*, миссенс-мутация), 3q28 (опухольный белок p63, *TP63*, межгенная область), 2q37.1 (полипептид А1 семейства UDP-гликозилтрансферазы 1, *UGT1A*, интрон), 5p15.33 (обратная транскриптаза теломеразы, *TERT*, интрон), 1p13.3 (глутатионтрансфераза, *GSTM1*, делеция) и 8p22 (N-ацетилтрансфераза 2, *NAT2*, межгенная область) [55–66], ассоциированы с риском развития РМП.

Проведенный метаанализ с использованием данных 32 исследований GWAS, включивших 13 790 случаев РМП и 343 502 индивидов контрольной группы европейского происхождения, позволил идентифицировать дополнительные локусы на хромосомах 6p22.3,

7q36.3, 9q31.1, 10q22.1 и 19q13.33, 6p22.3 и 8q21.13, ассоциированные с РМП, а комплексный анализ PRS (шкала полигенного риска) с известными факторами риска РМП – рассчитать абсолютный риск развития РМП [67]. После стратификации по статусу курения был идентифицирован новый регион 9p21.3, связанный с риском развития РМП у курящих. Область 8q21.1 ассоциирована с более высоким риском развития РМП среди некурящих. Гендерная стратификация данных подтвердила, что область 4p16.3 представляет больший риск для женщин. В регионе 4p16.3 расположены гены, кодирующие 2 важных белка, – рецептор 3 фактора роста фибробластов (*FGFR3*) и трансформирующий кислотный спиральсодержащий белок 3 (*TACC3*). Мутантная гибридная версия 2 белков обычно встречается при РМП [68]. S. Koutros и соавт. обнаружили более высокую частоту соматических мутаций в гене *FGFR3* у женщин с немышечно-инвазивным РМП по сравнению с мужчинами [67].

В одной из работ 2023 г. был проведен анализ доступной информации (база данных PubMed), связанной с возможной ассоциацией различных SNP с риском развития РМП. Авторами были отобраны 334 статьи, в которых сообщалось о 455 SNP, расположенных в 244 генах. Результаты исследования показали, что в патогенезе заболевания важную роль играют гендерная принадлежность, возраст, курение, употребление алкоголя, а также потенциальное воздействие окружающей среды. Некоторые SNP были ассоциированы с большей инвазивностью и рецидивами. Например, rs2294008 в гене *PSCA* ассоциирован с более агрессивным течением заболевания. Авторы выделили несколько категорий генов в соответствии с их функцией: химический канцерогенез, передача сигналов, гибель клеток, репарация ДНК, клеточный цикл, клеточная архитектура, гены метаболизма, которые участвуют в формировании генетической предрасположенности к РМП [69]. Проведенный метаанализ данных GWAS в работе S. C. Larsson и соавт. подтвердил результаты исследований S. Koutros и соавт. [67] и выявил дополнительные локусы, ассоциированные с РМП (табл. 1), которые связаны с метаболическими и катаболическими процессами ксенобиотиков и клеточной детоксикацией, а также с разными сигнальными путями клетки [70].

Таблица 1. Ассоциация однонуклеотидных полиморфных вариантов с риском развития рака мочевого пузыря [70]

Table 1. Associations of single nucleotide polymorphisms with bladder cancer risk [70]

rsID*аллель rsID*allele	Ген Gene	Функции Functions	ОШ (95 % ДИ); p OR (95 % CI); p
rs140584594*A	<i>GSTM1, GSTM2</i> Глутатион-S-трансфераза Glutathione S-transferase	Группа ферментов, участвующих в детоксикации различных токсичных веществ, включая канцерогены, лекарства, токсины окружающей среды и продукты окислительного стресса A group of enzymes involved in the detoxification of various toxic substances, including carcinogens, drugs, environmental toxins and products of oxidative stress	0,78 (0,74–0,83); 8,45E–20
rs17863783*T	<i>UGT1A cluster</i> Полипептид A1 семейства UDP-глицозилтрансферазы 1 UDP-glucuronosyltransferase 1A	Группа ферментов, участвующих в процессе глюкуронирования, который играет важную роль в метаболизме лекарств и других веществ, а также в выведении билирубина из организма A group of enzymes involved in the process of glucuronidation, which plays an important role in the metabolism of drugs and other substances, as well as in the removal of bilirubin from the body	0,63 (0,56–0,71); 2,37E–13
rs7628595*T	<i>TP63</i> Опухолевый белок Tumor protein p63	Фактор транскрипции p63 играет важную роль в регуляции роста и дифференцировки клеток The transcription factor p63 plays an important role in the regulation of cell growth and differentiation	0,88 (0,85–0,92); 1,34E–09
rs13131466*T	<i>TACC3; FGFR3</i> Трансформирующий кислотный спиральсодержащий белок 3; рецептор 3 фактора роста фибробластов Transforming acidic coiled-coil containing protein 3, Fibroblast growth factor receptor 3	ТАСС3 – компонент centrosомы и митотического веретена, необходимый для правильной сегрегации хромосом, играет важную роль в делении клеток и развитии рака. Белок FGFR3 является частью семейства рецепторов, участвующих в передаче сигналов клетками. Он имеет решающее значение для роста, деления и развития клеток, особенно для роста и поддержания костей TACC3 a component of the centrosome and mitotic spindle, essential for proper chromosome segregation. It is a protein that plays a significant role in cell division and cancer development. FGFR3 is part of a family of receptors involved in cell signaling. It is crucial for cell growth, division, and development, particularly in bone growth and maintenance	0,88 (0,84–0,91); 3,30E–10
rs10069690*T	<i>TERT, CLPTM1L</i> Обратная транскриптаза теломеразы Telomerase reverse transcriptase	TERT является каталитической субъединицей теломеразы, фермента, который добавляет повторяющиеся последовательности нуклеотидов на концах хромосом, предотвращая их укорачивание при делении клеток. CLPTM1L является мембранным белком, который участвует в процессе апоптоза и устойчивости к лекарственным препаратам TERT is the catalytic subunit of telomerase, an enzyme that adds repeated nucleotide sequences to the ends of chromosomes, preventing them from shortening during cell division. CLPTM1L is a membrane protein involved in cellular processes, including apoptosis and drug resistance	0,84 (0,80–0,87); 2,54E–18
rs4646249*T	<i>NAT2</i> N-ацетилтрансфераза 2 N-acetyltransferase 2	Фермент участвует в метаболизме лекарств и канцерогенов, особенно ароматических аминов и гидразинов, путем ацетилирования The enzyme is involved in the metabolism of drugs and carcinogens, aromatic amines and hydrazines, by acetylation	0,90 (0,86–0,93); 1,94E–08
rs4075596*T	<i>PAG1</i> Фосфопротеин, связанный с обогащенными гликофинголипидами микродоменами 1 Phosphoprotein associated with glycosphingolipid-enriched microdomains 1	PAG1 – белок, участвующий в регуляции клеточной сигнализации PAG1 is a protein involved in regulating cell signaling	0,88 (0,85–0,91); 3,28E–13

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

rsID*аллель rsID*allele	Ген Gene	Функции Functions	ОШ (95 % ДИ); p OR (95 % CI); p
rs10094872*A	<i>CASC11, MYC</i> Ген-кандидат предрасположенности к раку, онкоген клеточного миелоцитоматоза LncRNA Cancer Susceptibility Candidate 11, Cellular myelocytomatosis oncogene	Длинная некодирующая РНК <i>CASC11</i> действует на различные микроРНК, онкогенные белки, факторы транскрипции, изменяя путь эпителиально-мезенхимального перехода, путь WNT/ β -катенина. Фактор транскрипции MYC играет решающую роль в регуляции клеточного роста, пролиферации и апоптоза Long noncoding RNAs <i>CASC11</i> influences tumor development by impacting microRNAs, oncogenic proteins, and transcription factors, affecting the epithelial-mesenchymal transition (EMT) and WNT/ β -catenin pathways. Transcription factor MYC plays a crucial role in regulating cell growth, proliferation, and apoptosis	0,80 (0,77–0,83); 2,77E–36
rs2976394*T	<i>PSCA</i> Ген антигена стволовых клеток предстательной железы Prostate stem cell antigen gene	<i>PSCA</i> участвует в клеточной адгезии, пролиферации и выживании. Он также может играть роль в передаче сигнала <i>PSCA</i> is involved in cell adhesion, proliferation and survival. It may also play a role in signal transduction	1,18 (1,14–1,22); 8,86E–22
rs11041540*A	<i>LSP1, TNNT3</i> Лимфоцит-специфический белок 1, тропонин T3 Lymphocyte-Specific Protein 1, troponin T3	<i>LSP1</i> является внутриклеточным белком, связывающим F-актин. Он регулирует сигнальный путь KSR/ERK и миграцию клеток. Тропонин T является важнейшим компонентом тропонинового комплекса, который регулирует сокращение быстрых волокон скелетных мышц, взаимодействуя с другими белками и контролируя взаимодействие между толстыми и тонкими нитями внутри мышцы <i>LSP1</i> is an intracellular F-actin binding protein that regulates the KSR/ERK signaling pathway and cell migration. Troponin T is a crucial component of the troponin complex, which regulates muscle contraction in fast-twitch skeletal muscle fibers by interacting with other proteins to control the interaction between thick and thin filaments within the muscle	0,85 (0,81–0,90); 5,03E–10
rs9549330*T	<i>MCF2L</i> MCF2-подобный белок MCF2-like protein	Фактор обмена гуаниновых нуклеотидов специфически взаимодействует с ГТФ-связанным Rac1 и играет важную роль в передаче сигналов пути Rho/Rac A guanine nucleotide exchange factor interacts specifically with the GTP-bound Rac1 and plays a role in the Rho/Rac signaling pathways	1,12 (1,08–1,17); 2,05E–08
rs3819177*T	<i>SLC14A1</i> Транспортер мочевины 1 Urea transporter 1	<i>SLC14A1</i> является членом семейства белков-переносчиков растворенных веществ, а именно подсемейства транспортеров мочевины. <i>SLC14A1</i> участвует в транспорте мочевины через клеточные мембраны, что важно для регулирования концентрации мочевины в организме <i>SLC14A1</i> is a member of the solute carrier family, specifically the urea transporters subfamily. <i>SLC14A1</i> is involved in the transport of urea across cell membranes, which is important for regulating urea concentration in the body	1,11 (1,08–1,15); 7,95E–10
rs8102137*T	<i>CCNE1</i> Циклинин E1 Cyclin-E1	Циклинин E1 играет важную роль в регуляции клеточного цикла, особенно в переходе из фазы G ₁ в фазу S Cyclinin E1 plays an important role in the regulation of the cell cycle, especially in the transition from the G ₁ phase to the S phase	0,89 (0,86–0,92); 3,22E–10
rs5750711*T	<i>АРОВЕС3А</i> Фермент редактирования мРНК аполипопротеина В, каталитическая субъединица 3G Apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic subunit 3G	<i>АРОВЕС3G</i> принадлежит к семейству цитидиндеаминаз, которые катализируют дезаминирование цитидина в уридин в одноцепочечном субстрате ДНК <i>АРОВЕС3G</i> belongs to the family of cytidine deaminases that catalyze the deamination of cytidine to uridine in single-stranded DNA substrate	1,15 (1,11–1,19); 5,75E–14

rsID*аллель rsID*allele	Ген Gene	Функции Functions	ОШ (95 % ДИ); p OR (95 % CI); p
rs17779033*T	<i>RP11-267A15.1, MSX2</i> Длинная некодирующая РНК, гомеобоксный белок MSX2 Long intergenic non-protein coding RNA 1411, Homeobox protein MSX-2	Белок MSX2 стимулирует рост клеток во время эмбрионального развития и после рождения, участвует в передаче внутриклеточного сигнала в RAS-зависимом сигнальном пути The MSX2 protein stimulates cell growth during embryonic development and after birth, and participates in intracellular signal transduction in the RAS-dependent signaling pathway	1,11 (1,07–1,15); 3,65E–09
rs35675999*A	<i>RAPGEF5, STEAP1B</i> Фактор обмена гуаниновых нуклеотидов Rap 5, Член семейства STEAP 1B Rap Guanine Nucleotide Exchange Factor 5, STEAP family member 1B	Факторы обмена гуаниновых нуклеотидов, такие как RAPGEF5, служат активаторами RAS, способствуя приобретению ГТФ для поддержания активного состояния, связанного с ГТФ, и являются ключевым связующим звеном между рецепторами клеточной поверхности и активацией RAS. Предсказано, что STEAP1B активен в эндосоме и плазматической мембране Guanine nucleotide exchange factors, such as RAPGEF5, serve as RAS activators by promoting acquisition of GTP to maintain the active GTP-bound state and are the key link between cell surface receptors and RAS activation. STEAP1B is predicted to be active in the endosome and plasma membrane	0,88 (0,84–0,92); 3,17E–09
rs1814004*T	<i>MIPOL1</i> Ген 1 зеркальной полидактилии Mirror Image Polydactyly 1	Белок может функционировать как супрессор опухолей The protein may function as a tumor suppressor	1,12 (1,08–1,16); 4,11E–09

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.
Note. OR – odds ratio; CI – confidence interval.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день сложилось ясное видение того, что в развитие большинства случаев РМП редко вовлечены гены высокого риска, но существует множество полиморфных локусов с низкой пенетрантностью и умеренными эффектами, которые в совокупности повышают риск возникновения

данного заболевания, указывая на сложную полигенную модель его развития.

Совершенствование методов и подходов молекулярной генетики, биоинформатического анализа, создание больших баз данных будут способствовать открытию новых молекулярно-генетических маркеров возникновения и прогрессирования РМП.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. State of oncological care in Russia in 2022. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.)
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.)
- Knowles M.A., Hurst C.D. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer* 2015;15(1):25–41. DOI: 10.1038/nrc3817
- Sylvester R.J., van der Meijden A.P.M., Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49(3):466–77. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.031

6. Mitash N., Agnihotri S., Mittal B. et al. Molecular cystoscopy: micro-RNAs could be a marker for identifying genotypic changes for transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Indian J Urol* 2016;32(2):149. DOI: 10.4103/0970-1591.174775
7. Lobo N., Mount C., Omar K. et al. Landmarks in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2017;14(9):565–74. DOI: 10.1038/nrurol.2017.82
8. Freedman N.D. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306(7):737. DOI: 10.1001/jama.2011.1142
9. Fraumeni J.F. Malignant bladder tumors in a man and his three sons. *JAMA J Am Med Assoc* 1967;201(7):507. DOI: 10.1001/jama.1967.03130070027006
10. Koutros S., Decker K.L., Baris D. et al. Bladder cancer risk associated with family history of cancer. *Int J Cancer* 2021;148(12):2915–23. DOI: 10.1002/ijc.33486
11. Pemov A., Wégman-Ostrosky T., Kim J. et al. Identification of genetic risk factors for familial urinary bladder cancer: an exome sequencing study. *JCO Precis Oncol* 2021;(5):1830–9. DOI: 10.1200/PO.21.00115
12. Nassour A.J., Jain A., Hui N. et al. Relative risk of bladder and kidney cancer in Lynch syndrome: systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2023;15(2):506. DOI: 10.3390/cancers15020506
13. Lynch H.T., Snyder C.L., Shaw T.G. et al. Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nat Rev Cancer* 2015;15(3):181–94. DOI: 10.1038/nrc3878
14. Kunkel T.A., Erie D.A. Eukaryotic mismatch repair in relation to DNA replication. *Annu Rev Genet* 2015;49(1):291–313. DOI: 10.1146/annurev-genet-112414-054722
15. Li K., Luo H., Huang L. et al. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int* 2020;20:16. DOI: 10.1186/s12935-019-1091-8
16. Reyes G.X., Schmidt T.T., Kolodner R.D., Hombauer H. New insights into the mechanism of DNA mismatch repair. *Chromosoma* 2015;124:443–62. DOI: 10.1007/s00412-015-0514-0
17. Pecina-Šlaus N., Kafka A., Salamon I., Bukovac A. Mismatch repair pathway, genome stability and cancer. *Front Mol Biosci* 2020;7:122. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00122
18. Duraturo F., Liccardo R., De Rosa M. et al. Genetics, diagnosis and treatment of Lynch syndrome: old lessons and current challenges (Review). *Oncol Lett* 2019;17(3):3048–54. DOI: 10.3892/ol.2019.9945
19. Wischhusen J.W., Ukaegbu C., Dhingra T.G. et al. Clinical factors associated with urinary tract cancer in individuals with Lynch Syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020;29(1):193–9. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0213
20. Van der Post R.S., Kiemeny L.A., Ligtenberg M.J.L. et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet* 2010;47:464–70. DOI: 10.1136/jmg.2010.076992
21. Skeldon S.C., Semotiuk K., Aronson M. et al. Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63(2):379–85. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.047
22. Møller P., Seppälä T.T., Bernstein I. et al. Cancer risk and survival in *path_MMR* carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018;67:1306–16. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314057
23. Schmidt M.H., Pearson C.E. Disease-associated repeat instability and mismatch repair. *DNA Repair* 2016;38:117–2. DOI: 10.1016/j.dnarep.2015.11.008
24. Hause R.J., Pritchard C.C., Shendure J., Salipante S.J. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 2016;22:1342–50. DOI: 10.1038/nm.4191
25. McGrail D.J., Garnett J., Yin J. et al. Proteome instability is a therapeutic vulnerability in mismatch repair-deficient cancer. *Cancer Cell* 2020;37:371–86.e12. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.01.011
26. Yamamoto H., Imai K. An updated review of microsatellite instability in the era of next-generation sequencing and precision medicine. *Semin Oncol* 2019;46:261–70. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2019.08.003
27. Rosenthal S.H., Sun W., Zhang K. et al. Development and validation of a 34-gene inherited cancer predisposition panel using next-generation sequencing. *Biomed Res Int* 2020:3289023. DOI: 10.1155/2020/3289023
28. Gripp K.W., Morse L.A., Axelrad M. et al. Costello syndrome: clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *Am J Med Genet Part A* 2019;179(9):1725–44. DOI: 10.1002/ajmg.a.61270
29. Aoki Y., Niihori T., Kawame H. et al. Germline mutations in *HRAS* proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet* 2005;37(10):1038–40. DOI: 10.1038/ng1641
30. Bertola D., Buscarilli M., Stabley D.L. et al. Phenotypic spectrum of Costello syndrome individuals harboring the rare *HRAS* mutation p.Gly13Asp. *Am J Med Genet Part A* 2017;173(5):1309–18. DOI: 10.1002/ajmg.a.38178
31. Gripp K.W., Kolbe V., Brandenstein L.I. et al. Attenuated phenotype of Costello syndrome and early death in a patient with an *HRAS* mutation (c.179G>T; p.Gly60Val) affecting signalling dynamics. *Clin Genet* 2017;92(3):332–7. DOI: 10.1111/cge.12980
32. Astiazaran-Symonds E., Ney G.M., Higgs C. et al. Cancer in Costello syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2023;128(11):2089–96. DOI: 10.1038/s41416-023-02229-7
33. Andreou A., Lamy A., Layet V. et al. Early-onset low-grade papillary carcinoma of the bladder associated with Apert syndrome and a germline *FGFR2* mutation (Pro253Arg). *Am J Med Genet A* 2006;140:2245–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.31430
34. Morak M., Heidenreich B., Keller G. et al. Biallelic *MUTYH* mutations can mimic Lynch syndrome. *Eur J Hum Genet* 2014;22(11):1334–7. DOI: 10.1038/ejhg.2014.15
35. Win A.K., Reece J.C., Dowty J.G. et al. Risk of extracolonic cancers for people with biallelic and monoallelic mutations in *MUTYH*. *Int J Cancer* 2016;139(7):1557–63. DOI: 10.1002/ijc.30197
36. Nassar A.H., Abou Alaiwi S., AlDubayan S.H. et al. Prevalence of pathogenic germline cancer risk variants in high-risk urothelial carcinoma. *Genet Med* 2020;22(4):709–18. DOI: 10.1038/s41436-019-0720-x
37. Carlo M.I., Ravichandran V., Srinivasan P. et al. Cancer susceptibility mutations in patients with urothelial malignancies. *J Clin Oncol* 2020;38(5):406–14. DOI: 10.1200/JCO.19.01395
38. Prakash R., Zhang Y., Feng W. et al. Homologous recombination and human health: the roles of *BRCA1*, *BRCA2*, and associated proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7(4):a016600. DOI: 10.1101/cshperspect.a016600
39. Loizidou M.A., Neophytou I., Papamichael D. et al. The mutational spectrum of Lynch syndrome in Cyprus. *PLoS One* 2014;9(8):e105501. DOI: 10.1371/journal.pone.0105501
40. Andersen S.D., Liberti S.E., Lützen A. et al. Functional characterization of *MLH1* missense variants identified in Lynch syndrome patients. *Hum Mutat* 2012;33(12):1647–55. DOI: 10.1002/humu.22153
41. Meijers-Heijboer H., van den Ouweland A., Klijn J. et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to *CHEK2*(*)1100delC in noncarriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *Nat Genet* 2002;31(1):55–9. DOI: 10.1038/ng879
42. Бермишева М., Тахирова З., Богданова Н., Хуснутдинова Э. Частота мутаций в гене *CHEK2* у больных раком молочной железы из Республики Башкортостан. Молекулярная биология 2014;48(1):55–61. DOI: 10.7868/S0026898414010029
43. Bermisheva M., Takhirova Z., Bogdanova N., Khusnutdinova E. Frequency of mutations in the *CHEK2* gene in breast cancer patients from the Republic of Bashkortostan. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology* 2014;48(1):55–61. (In Russ.). DOI: 10.7868/S0026898414010029

43. Sweis R.F., Heiss B., Segal J. et al. Clinical activity of olaparib in urothelial bladder cancer with DNA damage response gene mutations. *JCO Precis Oncol* 2018;2:1–7. DOI: 10.1200/PO.18.00264
44. Abbas N., Chehade L., Shamseddine A. Personalized treatment with PARP inhibitors in advanced urothelial carcinoma: a case report and literature review. *Ther Adv Med Oncol* 2024;16:1–8. DOI: 10.1177/17588359241245283
45. Tripathi A., Lerner S.P. Poly(ADP-ribose)polymerase inhibition in advanced urothelial carcinoma. *JCO Precis Oncol* 2023;7:e2300293. DOI: 10.1200/PO.23.00293
46. Fabbri L., Bost F., Mazure N.M. Primary cilium in cancer hallmarks. *Int J Mol Sci* 2019;20(6):1336. DOI: 10.3390/ijms20061336
47. Higgins M., Obaidi I., McMorrow T. Primary cilia and their role in cancer (Review). *Oncol Lett* 2019;17(3):3041–7. DOI: 10.3892/ol.2019.9942
48. Liu H., Kiseleva A.A., Golemis E.A. Ciliary signalling in cancer. *Nat Rev Cancer* 2018;18(8):511–24. DOI: 10.1038/s41568-018-0023-6
49. Andrew A.S., Gui J., Sanderson A.C. et al. Bladder cancer SNP panel predicts susceptibility and survival. *Hum Genet* 2009;125(5–6): 527–39. DOI: 10.1007/s00439-009-0645-6
50. Goetz S.C., Anderson K.V. The primary cilium: a signalling centre during vertebrate development. *Nat Rev Genet* 2010;11(5):331–44. DOI: 10.1038/nrg2774
51. Ishikawa H., Marshall W.F. Ciliogenesis: building the cell's antenna. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011;12(4):222–34. DOI: 10.1038/nrm3085
52. Youn Y.H., Hou S., Wu C.C. et al. Primary cilia control translation and the cell cycle in medulloblastoma. *Genes Dev* 2022;36(11–12): 737–51. DOI: 10.1101/gad.349596.122
53. De Maturana E.L., Rava M., Anumudu C. et al. Bladder cancer genetic susceptibility. A systematic review. *Bladder Cancer* 2018;4(2):215–26. DOI: 10.3233/BLC-170159
54. Selinski S., Blaszkewicz M., Ickstadt K. et al. Identification and replication of the interplay of four genetic high-risk variants for urinary bladder cancer. *Carcinogenesis* 2017;38(12):1167–79. DOI: 10.1093/carcin/bgx102
55. Figueroa J.D., Middlebrooks C.D., Bandy A.R. et al. Identification of a novel susceptibility locus at 13q34 and refinement of the 20p12.2 region as a multi-signal locus associated with bladder cancer risk in individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet* 2016;25(6):1203–14. DOI: 10.1093/hmg/ddv492
56. Figueroa J.D., Ye Y., Siddiq A. et al. Genome-wide association study identifies multiple loci associated with bladder cancer risk. *Hum Mol Genet* 2014;23(5):1387–98. DOI: 10.1093/hmg/ddt519
57. Rafnar T., Sulem P., Thorleifsson G. et al. Genome-wide association study yields variants at 20p12.2 that associate with urinary bladder cancer. *Hum Mol Genet* 2014;23(20):5545–57. DOI: 10.1093/hmg/ddu264
58. Rothman N., Garcia-Closas M., Chatterjee N. et al. A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42(11):978–84. DOI: 10.1038/ng.687
59. Wu X., Ye Y., Kiemeny L.A. et al. Genetic variation in the prostate stem cell antigen gene PSCA confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet* 2009;41(9):991–5. DOI: 10.1038/ng.421
60. Kiemeny L.A., Sulem P., Besenbacher S. et al. A sequence variant at 4p16.3 confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet* 2010;42(5):415–9. DOI: 10.1038/ng.558
61. Matsuda K., Takahashi A., Middlebrooks C.D. et al. Genome-wide association study identified SNP on 15q24 associated with bladder cancer risk in Japanese population. *Hum Mol Genet* 2015;24(4):1177–84. DOI: 10.1093/hmg/ddu512
62. Wang M., Li Z., Chu H. et al. Genome-wide association study of bladder cancer in a Chinese cohort reveals a new susceptibility locus at 5q12.3. *Cancer Res* 2016;76(11):3277–84. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2564
63. Wu J., Wang M., Chen H. et al. The rare variant rs35356162 in UHRF1BP1 increases bladder cancer risk in han Chinese population. *Front Oncol* 2020;10:134. DOI: 10.3389/fonc.2020.00134
64. Chen M., Rothman N., Ye Y. et al. Pathway analysis of bladder cancer genome-wide association study identifies novel pathways involved in bladder cancer development. *Genes Cancer* 2016;7(7–8): 229–39. DOI: 10.18632/genesandcancer.113
65. Garcia-Closas M., Malats N., Silverman D. et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet* 2005;366(9486):649–59. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67137-1
66. Moore L.E., Baris D.R., Figueroa J.D. et al. GSTM1 null and NAT2 slow acetylation genotypes, smoking intensity and bladder cancer risk: results from the New England bladder cancer study and NAT2 meta-analysis. *Carcinogenesis* 2011;32(2):182–9. DOI: 10.1093/carcin/bgq223
67. Koutros S., Kiemeny L.A., Pal Choudhury P. et al. Genome-wide association study of bladder cancer reveals new biological and translational insights. *Eur Urol* 2023;84(1):127–37. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.04.020
68. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507(7492):315–22. DOI: 10.1038/nature12965
69. Kourie H.R., Zouein J., Succar B. et al. Genetic polymorphisms involved in bladder cancer: a global review. *Oncol Rev* 2023;17:10603. DOI: 10.3389/or.2023.10603
70. Larsson S.C., Chen J., Ruan X. et al. Genome-wide association study and Mendelian randomization analyses reveal insights into bladder cancer etiology. *JNCI Cancer Spectrum* 2025;9(2):pkaf014. DOI: 10.1093/jncics/pkaf014

Вклад авторов

А.Р. Зарипова: написание текста статьи, оформление и написание вспомогательных разделов для подачи в журнал;
М.А. Бермишева: разработка концепции обзора, написание текста статьи, редактирование статьи;
И.Р. Гилязова, А.А. Измайлов: редактирование статьи.

Authors' contributions

A.R. Zaripova: article writing, design and writing accompanying sections for submission to the journal;
M.A. Bermisheva: developing the concept of the review, article writing, article editing;
I.R. Gilyazova, A.A. Izmailov: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Р. Зарипова / A.R. Zaripova: <https://orcid.org/0000-0001-6975-5151>
М.А. Бермишева / M.A. Bermisheva: <https://orcid.org/0000-0002-0584-3969>
И.Р. Гилязова / I.R. Gilyazova: <https://orcid.org/0000-0001-9499-5632>
А.А. Измайлов / A.A. Izmailov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№ 1022040500074-9) при частичной финансовой поддержке программы стратегического лидерства «Приоритет 2030» ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет».
Funding. The work was performed within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (No. 1022040500074-9), and partially funded by the strategic leadership program “Priority 2030” of the Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia.