

Поиск изменений нуклеотидной последовательности гена ремоделирования хроматина *PBRM1* у пациентов со светлоклеточным раком почки

Е.А. Климентова¹✉, И.Р. Гилязова^{1, 2}, А.А. Измайлов², И.М. Султанов², М.А. Бермишева¹, В.Н. Павлов², Э.К. Хуснутдинова^{1, 2}

¹ Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

² Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

Рак почки (РП) – это гетерогенная группа злокачественных опухолей, подавляющее большинство которых представляет собой почечно-клеточные карциномы различных морфологических типов, наиболее часто встречается светлоклеточный рак почки (СРП). Особое внимание в канцерогенезе СРП уделяется ряду генов-супрессоров опухолевого роста, расположенных на коротком плече третьей хромосомы. Одним из таких генов, инактивируемых при СРП, является ген полибромо 1 (*PBRM1*), кодирующий субъединицу PBAF SWI/SNF комплекса ремоделирования хроматина BAF180. Ген *PBRM1* расположен на коротком плече третьей хромосомы в области 3p21 вблизи гена фон Хиппеля–Линдау (*VHL*), мутации в котором чаще всего происходят при СРП. Целью настоящего исследования был поиск изменений нуклеотидной последовательности гена-супрессора опухолевого роста *PBRM1* у пациентов со светлоклеточным раком почки. В работе исследовано 210 парных образцов ДНК, выделенных из опухолевой ткани почки и прилегающей нормальной почечной паренхимы пациентов с СРП. Анализ изменений нуклеотидной последовательности ДНК проводили методом высокочувствительного анализа кривых плавления (HRM) с последующим секвенированием. В гене *PBRM1* было обнаружено две соматические мутации (с.233G>A (p.D45N) во 2-м экзоне и с.1675-1676delTC в 15-м экзоне), не описанные ранее, и один известный полиморфный вариант *rs17264436* (в 23-м экзоне). Частота выявленных мутаций составила 0.95 % случаев. Оценка функциональной значимости таких изменений показала, что мутации с.233G>A (p.D45N) и с.1675-1676delTC в гене *PBRM1* имеют потенциально патогенный характер. Анализ ассоциации аллелей полиморфного локуса *rs17264436* выявил статистически значимое повышение риска развития заболевания с тяжелым течением у носителей аллеля *rs17264436*А*, что может быть использовано при разработке панелей прогностических маркеров. Возможно, низкая частота мутаций у исследованных образцов связана с тем, что инактивация гена *PBRM1* происходит иными способами, а также может быть обусловлена этноспецифичностью изученной группы пациентов.

Ключевые слова: почечно-клеточная карцинома; ген полибромо 1 (*PBRM1*); мутации; гены-супрессоры опухолевого роста.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Климентова Е.А., Гилязова И.Р., Измайлов А.А., Султанов И.М., Бермишева М.А., Павлов В.Н., Хуснутдинова Э.К. Поиск изменений нуклеотидной последовательности гена ремоделирования хроматина *PBRM1* у пациентов со светлоклеточным раком почки. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018;22(7):873-877. DOI 10.18699/VJ18.428

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Klimentova E.A., Gilyazova I.R., Izmailov A.A., Sultanov I.M., Bermisheva M.A., Pavlov V.N., Khusnutdinova E.K. Identification of alterations in the nucleotide sequence of the chromatin remodeling gene *PBRM1* in clear cell renal cell carcinoma patients. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektzii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2018;22(7):873-877. DOI 10.18699/VJ18.428 (in Russian)

Received 30.03.2018

Accepted for publication 02.07.2018

© AUTHORS, 2018

✉ e-mail: lissa987@yandex.ru

Identification of alterations in the nucleotide sequence of the chromatin remodeling gene *PBRM1* in clear cell renal cell carcinoma patients

E.A. Klimentova¹✉, I.R. Gilyazova^{1, 2}, A.A. Izmailov², I.M. Sultanov², M.A. Bermisheva¹, V.N. Pavlov², E.K. Khusnutdinova^{1, 2}

¹ Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre, RAS, Ufa, Russia

² Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia

Kidney cancer is a heterogeneous group of malignant tumors, the vast majority of which are renal cell carcinomas (RCC) of various morphological types, of which the most common is the clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). Particular attention in the carcinogenesis of the ccRCC is given to a number of tumor suppressor genes located on the short arm of the third chromosome. One of these genes, which are inactivated in the case of ccRCC is the *PBRM1* gene encoding the PBAF SWI/SNF subunit of the chromatin remodeling complex, BAF180. The *PBRM1* gene is located on the short arm of the third chromosome in the 3p21 region near the von Hippel–Lindau gene (*VHL*), the mutation in which is the main event in the occurrence of ccRCC. The aim of our investigation is identification of changes in the nucleotide sequence of the *PBRM1* tumor suppressor gene in patients with ccRCC. 210 pairs of DNA samples isolated from ccRCC tissue were studied. Analysis of changes in the nucleotide sequence of DNA was carried out by HRM analysis and direct sequencing. In the *PBRM1* gene, two somatic mutations were found (с.233G>A (p.D45N) in exon 2, с.1675-1676delTC in exon 15) which were not described previously, and one known polymorphic variant *rs17264436* (in exon 23). The frequency of detected mutations was 0.95 % of cases. Analysis of the allelic association for the polymorphic locus *rs17264436* showed a statistically significant increase in the risk of developing advanced kidney cancer in carriers of allele *rs17264436*А*, which can be used in the development of prognostic marker panels. Perhaps the low frequency of mutations in the samples we studied is due to the fact that the inactivation of the *PBRM1* gene takes place in other ways, and may also be due to the ethno-specificity of the studied group of patients.

Key words: renal cell carcinoma; polybromo gene 1 (*PBRM1*); mutations; tumor suppressor genes.

Рак почки (РП) – это гетерогенная группа злокачественных опухолей, подавляющее большинство которых представляют собой почечно-клеточные карциномы различных морфологических типов, из них наиболее часто встречается светлоклеточный рак почки (СРП). Ежегодно в мире регистрируют более 300 тыс. новых случаев РП (Ricketts, Linehan, 2014), в России эта цифра составляет 18 тыс., в Республике Башкортостан – 400–450 случаев в год. Особое внимание в канцерогенезе СРП уделяется ряду генов-супрессоров опухолевого роста, расположенных на коротком плече третьей хромосомы. Одним из таких генов, инактивируемых при СРП, является ген полибромо 1 (*PBRM1*), кодирующий субъединицу PBAF SWI/SNF комплекса ремоделирования хроматина BAF180. Белок PBRM1 способен изменять структуру хроматина, а также обеспечивать регуляцию транскрипции посредством контроля доступности ДНК и влияния на транскрипционную активность p53 (Macher-Goeppinger et al., 2015). Ген *PBRM1* расположен на коротком плече третьей хромосомы в области 3p21 вблизи гена фон Хиппеля–Линдау (*VHL*), мутации в котором представляют собой основное событие при возникновении СРП (Audenet et al., 2011).

Целью настоящего исследования был поиск изменений нуклеотидной последовательности в гене *PBRM1* у пациентов со светлоклеточным раком почки башкирской, русской и татарской этнической принадлежности.

Материалы и методы

Проанализировано 210 парных образцов ДНК, выделенных из опухолевой ткани почки и прилегающей нормальной почечной паренхимы неродственных больных СРП, проживающих на территории Республики Башкортостан. Все обследованные были пациентами Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова и клиники Башкирского государственного медицинского университета г. Уфы. Забор образцов тканей проводился сотрудниками кафедры урологии. Исследование одобрено биоэтическим комитетом Института биохимии и генетики. В изучаемой группе 56.7 % пациентов имели начальные стадии заболевания (I–II стадии злокачественного процесса, согласно TNM классификации) и 43.3 % пациентов – поздние стадии (III–IV). По этнической принадлежности пациенты распределились следующим образом: 14.7 % башкир, 49.5 % русских и 35.8 % татар. Возраст пациентов на момент постановки диагноза варьировал от 27 до 80 лет. Анализ ассоциации аллелей *rs17264436* гена *PBRM1* с риском развития СРП был проведен у 234 пациентов со светлоклеточным раком почки (18.7 % башкир, 44 % русских, 37.3 % татар) и 268 индивидов из контрольной группы (23.3 % башкир, 36.6 % русских, 40.1 % татар). Контрольная группа по возрасту, полу и территории проживания соответствовала группе больных. Все биологические материалы получены с информированного согласия пациентов.

Выделение геномной ДНК из парных образцов опухолевой ткани почки и прилегающей нормальной почечной паренхимы, а также из венозной крови проводили методом фенол-хлороформной экстракции. Поиск мутаций в гене *PBRM1* осуществляли с помощью высокорезультативного анализа кривых плавления (high-resolution melt, HRM) с

последующим секвенированием. HRM-анализ основан на свойстве ДНК изменять свою конформацию при постепенном возрастании температуры из двуцепочечной молекулы в состояние одноцепочечной. В ходе анализа проводится реакция амплификации ДНК в присутствии интеркалирующих флуоресцентных красителей, активно связывающихся с двуцепочечными молекулами ДНК. Интенсивность флуоресценции дает возможность оценить накопление продукта ПЦР и термически индуцированное расщепление ДНК. Анализ кривых плавления выполняли на приборе Roche LightCycler® 96 с использованием флуоресцентного красителя Eva Green. Определение генотипов *rs17264436* гена *PBRM1* проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим изучением полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ). Реакцию амплификации 23-го экзона гена *PBRM1* проводили с использованием специфичных олигонуклеотидных праймеров: F-TCCCTCCCAAGAATTGAAAAAGT, R-AATTTTCTCTTTCAGGAAAGTGTGC при температуре отжига 61 °C на приборе Biorad T100. ПЦР-продукт объемом 8 мкл обрабатывался эндонуклеазой рестрикции *AclI* (ThermoScientific). Электрофоретическое разделение фрагментов ДНК было проведено в 7 % полиакриламидном геле. Гель был окрашен в 1 % растворе бромистого этидия и визуализирован в проходящем ультрафиолетовом свете на гель-документирующей системе Vilber-Lourmat (Франция). Частоты генотипов и аллелей полиморфного варианта *rs17264436* у пациентов с раком почки и в контрольной группе сравнивались попарно с помощью точного двустороннего критерия Фишера, при этом достоверными считались различия частот аллелей и генотипов при значении $p < 0.05$.

Результаты

В ходе анализа нуклеотидной последовательности во втором экзоне гена *PBRM1* у пациента с метастатическим раком почки была обнаружена миссенс-мутация с.233G>A, которая приводит к замене аспарагиновой кислоты на аспарагин в 45-м положении белка (p.D45N). Замена отрицательно заряженной аспарагиновой кислоты на полярный аспарагин может влиять на свойства белка и вызывать изменение сайтов сплайсинга.

В 15-м экзоне гена *PBRM1* была обнаружена ранее не описанная соматическая мутация с.1675-1676delTC у пациента с первой стадией опухолевого процесса, приводящая к сдвигу рамки считывания, образованию стоп-кодона (L526Ifs*6) и синтезу неполноценного белка. Мутация с.1675-1676delTC являлась причиной потери консервативных областей белка, таких как ВАН1-домен (956-1074 аминокислоты) и ВАН2-домен (1156-1272 аминокислоты). Кроме того, мутация с.1675-1676delTC обуславливала утрату НМГ-домена, обеспечивающего распознавание транскрипционными факторами последовательностей ДНК-мишеней. Ранее у этого пациента нами была впервые идентифицирована делеция семи нуклеотидов в 3-м экзоне гена фон Хиппеля–Линдау (*VHL*), (с.498_504del), которая также вела к сдвигу рамки считывания и образованию стоп-кодона (p.V166Vfs*1) (Кутлыева и др., 2012).

Table 1. Prediction of the impact of the *PBRM1* gene mutations on protein structure and function

Prediction method	Mutation			Deleterious Threshold
	c.233G>A (p.D45N) <i>PBRM1</i>	c.1675-1676delTC (p.L526Ifs*6) <i>PBRM1</i>	c.3622T>A (p.P1174P) <i>PBRM1</i>	
SIFT	NA	0.00, D	NA	< 0.05
Polyphen2_HVAR	NA	0.971, D	NA	> 0.5
Polyphen2_HDIV	NA	0.899, D	NA	0.5
LRT	NA	0.843, D	NA	< 0.999
MutationTaster	0.990, D	0.810, D	0.666, D	> 0.5
MutationAssessor	NA	0.476, M	NA	0.65
FATHMM	NA	0.184, T	NA	≥ 0.45
M-CAP	NA	0.630, D	NA	0.025
CADD	25.2	31.4	8.9	> 15

Designations: SIFT: D, deleterious; Polyphen2: D, Probably damaging; LRT: D, deleterious; MutationTaster: D, disease-causing; MutationAssessor: M, medium; FATHMM: D, Damaging; M-CAP: D, deleterious; CADD: deleterious with the degree >15, higher values are more deleterious.

Table 2. Frequency distribution of alleles and genotypes for the polymorphic locus *rs17264436* in the *PBRM1* gene in renal cancer patients and healthy residents of Bashkortostan with regard to the severity of the disease

Genotypes and alleles	Patients				Healthy controls	
	with advanced disease		with localized disease			
	n_i	$p_i \pm s_p, CI\%$	n_i	$p_i \pm s_p, CI\%$	n_i	$p_i \pm s_p, CI\%$
A/A	18	20.22 ± 4.26 (12.45–30.07)	17	14.78 ± 3.31 (8.85–22.61)	36	13.43 ± 2.08 (9.59–18.11)
A/T	50	56.18 ± 5.26 (45.25–66.68)	51	44.35 ± 4.63 (35.09–53.91)	133	49.63 ± 3.05 (43.49–55.77)
T/T	21	23.6 ± 4.5 (15.24–33.78)	47	40.87 ± 4.58 (31.79–50.43)	99	36.94 ± 2.95 (31.15–43.02)
N	89		115		268	
A	86	48.31 ± 3.75 (40.78–55.91)	85	36.96 ± 3.18 (30.71–43.55)	205	38.25 ± 2.1 (34.11–42.51)
T	92	51.69 ± 3.75 (44.09–59.22)	145	92.06 ± 1.7 (88.01–95.08)	331	61.75 ± 2.1 (57.49–65.89)

Следует отметить, что выявленные изменения могут быть нивелированы системой нонсенс-опосредованного распада РНК. Однако результатом действия этой системы будет полная потеря белкового продукта *PBRM1*.

Оценка функциональной значимости обнаруженных изменений была проведена с использованием следующих аналитических программ: SIFT, Polyphen2_HDIV, Polyphen2_HVAR, LRT, MutationTaster, MutationAssessor, FATHMM, M-CAP и CADD (табл. 1). В результате анализа было показано, что мутации c.233G>A (p.D45N) и c.1675-1676delTC в гене *PBRM1* имеют потенциально патогенный характер.

При анализе 23-го экзона гена *PBRM1* сдвиг кривой плавления был замечен в образцах ДНК как из опухолевой ткани, так и из нормальной почечной паренхимы. В результате секвенирования указанных участков был обнаружен ранее описанный полиморфный локус *rs17264436*, характеризующийся синонимичной заменой пролина в 1174 позиции белка (p.P1174P). Данный полиморфный вариант ранее был обнаружен при раке мочевого пузыря, кроме того, была продемонстрирована ассоциация его аллелей с риском развития рака молочной железы (He et

al., 2014; Huang et al., 2015). Нами было выдвинуто предположение, что аллели полиморфного локуса *rs17264436* могут быть ассоциированы с риском развития рака почки. В связи с этим был проведен анализ ассоциации генотипов и аллелей *rs17264436* гена *PBRM1* с риском развития СРП у пациентов со светлоклеточным раком почки и индивидов из контрольной группы. При сравнении группы больных с учетом тяжести течения заболевания нами выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей полиморфного локуса *rs17264436* гена *PBRM1*. Аллель *rs17264436*A* встречался в группе больных с тяжелым течением заболевания в 48.3 % случаев, тогда как в контрольной группе – в 38.2 % случаев (табл. 2). Обнаружено, что аллель *rs17264436*A* может служить маркером риска развития рака почки тяжелого течения ($p = 0.023$; OR = 1.51 (95 % CI = 1.05–2.15)). Кроме того, выявлено, что генотип *rs17264436*T/T* ($p = 0.029$; OR = 0.53; (95 % CI = 0.29–0.94)) гена *PBRM1* является протективным маркером в отношении развития СРП тяжелого течения. Обнаруженная ассоциация аллелей *rs17264436* может быть использована при создании панели прогностических маркеров риска развития СРП.

Обсуждение

Белок VAF180, кодируемый геном *PBRM1*, содержит шесть бромодоменов, два ВАН-домена и домен HMG, близкий к С-концу. Белки, содержащие бромодомены, функционируют как эпигенетические считыватели (модули распознавания белка), которые распознают ацетилированные гистоновые хвосты для облегчения транскрипции генов-мишеней. Существуют сообщения, что мутации в бромодоменах обнаруживаются при различных типах рака (Lloyd, Glass, 2017). Функция доменов ВАН в настоящее время в значительной степени неизвестна. Современные исследования показывают, что домен ВАН обычно имеет тенденцию к взаимодействию с нуклеосомами/гистонами/метилованными гистонами, в том числе вокруг остановленных репликационных вилок и, возможно, способен регулировать ассоциацию других связывающих хроматин белков конкурентно, приводя к изменению локальной структуры хроматина (Niimi et al., 2015).

Потеря функции гена *PBRM1* в результате мутаций изучена при многих онкологических заболеваниях, таких как рак молочной железы, мочевого пузыря, яичников, почки (Xia et al., 2008; Varela et al., 2011; Huang et al., 2015). В работе A.H. Shain и J.R. Pollack (2013) проанализировано 24 опубликованных полноэкзомных исследования генов SWI/SNF комплекса при различных типах рака и показано, что наиболее часто мутации в этом комплексе обнаруживаются при раке яичников и раке почки, причем при раке почки наиболее часто мутационным изменениям подвержены гены *PBRM1* и *ARID1A* (AT-богатый домен взаимодействия), относящиеся к субъединицам SWI/SNF комплекса, которые, как предполагается, обладают функциональной специфичностью. Кроме того, известно, что опухоли почки с мутациями в гене *PBRM1* имеют специфический профиль экспрессии других генов, что может быть использовано для молекулярно-генетической классификации спорадического СРП (Kapur et al., 2013). Было также показано, что мутации в *PBRM1* сопровождают светлоклеточный подтип почечно-клеточных карцином и отсутствуют при саркоматоидном РП, где чаще встречаются нарушения в генах *SETD2* и *BAP1* (Wang et al., 2017). Помимо того, соматические однонуклеотидные замены, а также потеря гетерозиготности в генах *VHL*, *PBRM1* и *SETD2*, предположительно, представляют собой события, способствующие развитию саркоматозных элементов в СРП (Kluzek et al., 2017).

Частым событием при СРП являются делеции в гене *VHL*, локализованном в области 3p, причем потеря больших участков хромосомы может затрагивать находящийся в этой же области ген *PBRM1*. Таким образом, инактивация гена *PBRM1* может способствовать развитию опухоли в случаях, когда потеря гена *VHL* не достаточна для опухолевого генеза. В некоторых исследованиях описана корреляция потери *PBRM1* с худшим результатом лечения (Gao et al., 2017). В исследовании A. Högner с коллегами (2018) выявлена одновременная потеря генов *PBRM1* и *VHL* в опухолях почки в 60.4 % случаях. Была показана корреляция совместной потери этих генов с уровнем градации и стадией опухоли. В исследовании, где в качестве модельных животных использовались мыши, продемонстрировано, что потеря *PBRM1* улучшает приспособ-

ленность клеток с дефектами в гене *VHL*, усиливая их пролиферативную способность и клеточный рост. Кроме того, у мышей пожилого возраста, а также животных с дефектами только в одном из генов, *VHL* либо *PBRM1*, никаких почечных опухолей не наблюдалось. Напротив, у мышей с дефектами в обоих генах в 100 % случаев развились раковые заболевания почек к 20-месячному возрасту (España-Agusti et al., 2017). Отмечено, что уровню мРНК, индуцированных гипоксией либо HIF, выше в опухолях СРП с дефектами в обоих генах, *VHL* и *PBRM1*, по сравнению с опухолями, где мутации присутствуют только в гене *VHL* (Gao et al., 2017).

Согласно литературным данным, частота соматических мутаций в гене *PBRM1* при раке почки достигает 40 % (Sato et al., 2013). В результате поиска изменений нуклеотидной последовательности гена *PBRM1* у пациентов из Республики Башкортостан соматические мутации были выявлены в 0.95 % (2/210) случаев первичных опухолей почки. Возможно, низкая частота мутаций у исследованных нами образцов связана с тем, что инактивация гена *PBRM1* происходит иными способами, а также может быть обусловлена этноспецифичностью исследуемой группы пациентов.

Acknowledgement

This work was supported by the Russian Federation for Basic Research, project 17-44-020050. Experiments were done with the equipment of the Biomika Shared Access Center and the unique KODINK research facility. DNA samples were obtained from the Shared Access Center «Collection of Human Biologic Materials», Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa, Bashkortostan.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Кутлыева Л.Р., Гилязова И.Р., Хусаинова Р.И., Загидуллин А.А., Халиуллин А.А., Климентова Е.А., Шафигина А.М., Павлов В.Н., Хуснутдинова Э.К. Поиск изменений нуклеотидной последовательности в гене фон Хиппеля–Линдау и анализ аллельных делеций в генах-супрессорах опухолевого роста у больных светлоклеточным раком почки из Республики Башкортостан. Мед. генетика. 2012;12:27-35. [Kutlyeva L.R., Gilyazova I.R., Khusainova R.I., Zagidullin A.A., Khaliullin A.A., Klimentova E.A., Shafigina A.M., Pavlov V.N., Khusnutdinova E.K. Genetic screening for von Hippel–Lindau (VHL) gene mutations and analysis of allelic deletions of tumor suppressor genes in renal cell carcinoma patients from Bashkortostan. Meditsinskaya Genetika = Medical Genetics. 2012;12:27-35. (in Russian)]
- Audenet F., Yates D.R., Cancel-Tassin G., Cussenot O., Rouprêt M. Genetic pathways involved in carcinogenesis of clear cell renal cell carcinoma: genomics towards personalized medicine. BJU Int. 2011; 109:1864-1870. DOI 10.1111/j.1464-410X.2011.10661.x.
- España-Agusti J., Warren A., Chew S.K., Adams D.J., Matakidou A. Loss of PBRM1 rescues VHL dependent replication stress to promote renal carcinogenesis. Nat. Commun. 2017;8:2026. DOI 10.1038/s41467-017-02245-1.
- Gao W., Li W., Xiao T., Liu X.S., Kaelin W.G. Inactivation of the PBRM1 tumor suppressor gene amplifies the HIF-response in VHL-/- clear cell renal carcinoma. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2017;114(5):1027-1032. DOI 10.1073/pnas.1619726114.
- He N., Zheng H., Li P., Zhao Y., Zhang W., Song F., Chen K. miR-485-5p binding site SNP rs8752 in HPGD gene is associ-

- ated with breast cancer risk. *PLoS One*. 2014;9(7):e102093. DOI 10.1371/journal.pone.0102093.
- Högner A., Krause H., Jandrig B., Kasim M., Fuller F.T., Schostak M., Erbersdobler A., Patzak A., Kilic E. PBRM1 and VHL expression correlate in human clear cell renal cell carcinoma with differential association with patient's overall survival. *Urol. Oncol*. 2018; 36(3):94.e1-94.e14. DOI 10.1016/j.urolonc.2017.10.027.
- Huang L., Peng Y., Zhong G., Xie W., Dong W., Wang B., Chen X., Gu P., He W., Wu S., Lin T., Huang J. PBRM1 suppresses bladder cancer by cyclin B1 induced cell cycle arrest. *Oncotarget*. 2015; 6(18):16366-16378. DOI 10.18632/oncotarget.3879.
- Kapur P., Peña-Llopis S., Christie A., Zhrebker L., Pavia-Jiménez A., Rathmell W.K., Xie X.J., Brugarolas J. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):159-167. DOI 10.1016/S1470-2045(12)70584-3.
- Kluzek K., Srebnik M.I., Majer W., Ida A., Milecki T., Huminska K., van der Helm R.M., Silesian A., Wrzesinski T.M., Wojciechowicz J., Beverloo B.H., Kwias Z., Bluysen H.A.R., Wesoly J. Genetic characterization of Polish ccRCC patients: somatic mutation analysis of PBRM1, BAP1 and KDMC5, genomic SNP array analysis in tumor biopsy and preliminary results of chromosome aberrations analysis in plasma cell free DNA. *Oncotarget*. 2017;8(17):28558-28574. DOI 10.18632/oncotarget.15331.
- Lloyd J.T., Glass K.C. Biological function and histone recognition of family IV bromodomain-containing proteins. *J. Cell Physiol*. 2017; 233(3):1877-1886. DOI 10.1002/jcp.26010.
- Macher-Goeppinger S., Keith M., Tagscherer K.E., Singer S., Winkler J., Hofmann T.G., Pahernik S., Duensing S., Hohenfellner M., Kopitz J., Schirmacher P., Roth W. PBRM1 (BAF180) protein is functionally regulated by p53-induced protein degradation in renal cell carcinomas. *J. Pathol*. 2015;237(4):460-471. DOI 10.1002/path.4592.
- Niimi A., Hopkins S.R., Downs J.A., Masutani C. The BAH domain of BAF180 is required for PCNA ubiquitination. *Mutat. Res*. 2015; 779:16-23. DOI 10.1016/j.mrfmmm.2015.06.006.
- Ricketts C.J., Linehan W.M. Intratumoral heterogeneity in kidney cancer. *Nat. Genet*. 2014;46:214-215. DOI 10.1038/ng.2904.
- Sato Y., Yoshizato T., Shiraiishi Y., Maekawa S., Okuno Y., Kamura T., Shimamura T., Sato-Otsubo A., Nagae G., Suzuki H., Nagata Y., Yoshida K., Kon A., Suzuki Y., Chiba K., Tanaka H., Niida A., Fujimoto A., Tsunoda T., Morikawa T., Maeda D., Kume H., Sugano S., Fukayama M., Aburatani H., Sanada M., Miyano S., Homma Y., Ogawa S. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat. Genet*. 2013;45(8):860-867. DOI 10.1038/ng.2699.
- Shain A.H., Pollack J.R. The spectrum of SWI/SNF mutations, ubiquitous in human cancers. *PLoS One*. 2013;8(1):e55119. DOI 10.1371/journal.pone.0055119.
- Varela I., Tarpey P., Raine K., Huang D., Ong C.K., Stephens P., Davies H., Jones D., Lin M.L., Teague J., Bignell G., Butler A., Cho J., Dalgliesh G.L., Galappaththige D., Greenman C., Hardy C., Jia M., Latimer C., Lau K.W., Marshall J., McLaren S., Menzies A., Mudie L., Stebbings L., Largaespada D.A., Wessels L.F., Richard S., Kahnoski R.J., Anema J., Tuveson D.A., Perez-Mancera P.A., Mustonen V., Fischer A., Adams D.J., Rust A., Chan-on W., Subimerb C., Dykema K., Furge K., Campbell P.J., Teh B.T., Stratton M.R., Futreal P.A. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature*. 2011; 469(7331):539-542. DOI 10.1038/nature09639.
- Wang Z., Kim T.B., Peng B., Karam J., Creighton C., Joon A., Kawakami F., Trevisan P., Jonasch E., Chow C.W., Canales J.R., Tamboli P., Tannir N., Wood C., Monzon F., Baggerly K., Varela-Garcia M., Czerniak B., Wistuba I., Mills G., Shaw K., Chen K., Sircar K. Sarcomatoid renal cell carcinoma has a distinct molecular pathogenesis, driver mutation profile, and transcriptional landscape. *Clin. Cancer Res*. 2017;23(21):6686-6696. DOI 10.1158/1078-0432.CCR-17-1057.
- Xia W., Nagase S., Montia A.G., Kalachikov S.M., Keniry M., Su T., Memeo L., Hibshoosh H., Parsons R. BAF180 is a critical regulator of p21 induction and a tumor suppressor mutated in breast cancer. *Cancer Res*. 2008;68(6):1667-1674. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-07-5276.

ORCID ID

E.A. Klimentova orcid.org/0000-0002-7853-8658
I.R. Gilyazova orcid.org/0000-0001-9499-5632
A.A. Izmailov orcid.org/0000-0002-8461-9243
I.M. Sultanov orcid.org/0000-0002-6930-1659
M.A. Bermisheva orcid.org/0000-0002-0584-3969
V.N. Pavlov orcid.org/0000-0003-2125-4897
E.K. Khusnutdinova orcid.org/0000-0003-2987-3334