

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-98-106
УДК: 616.5-006.81-097-037

Для цитирования: Михайлова И.Н., Трещалина Е.М., Утяшев И.А., Киселевский М.В., Лушникова А.А., Шубина И.Ж. Анализ свойств раково-тестикулярных антигенов как потенциальных маркеров диссеминации первичной меланомы кожи человека. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 98–106. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-98-106

For citation: Mikhaylova I.N., Treshalina H.M., Utyashev I.A., Kiselevsky M.V., Lushnikova A.A., Shubina I.Zh. Analysis of cancer-testis antigens as potential markers for dissemination of primary human skin melanoma. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 98–106. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-98-106

АНАЛИЗ СВОЙСТВ РАКОВО-ТЕСТИКУЛЯРНЫХ АНТИГЕНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ДИССЕМИНАЦИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

И.Н. Михайлова¹, Е.М. Трещалина^{1,2}, И.А. Утяшев¹, М.В. Киселевский¹,
А.А. Лушникова¹, И.Ж. Шубина¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия¹
Россия, 115548, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: treshalina@yandex.ru¹
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им.Г.Ф.Гаузе»,
г. Москва, Россия²
Россия, 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 11²

Аннотация

Цель исследования – анализ свойств раково-тестикулярных антигенов (РТА, *cancer-testis antigens*, *CTAs*), позволяющих рассматривать их в качестве маркеров диссеминации первичной меланомы кожи человека (МК). **Материал и методы.** Были рассмотрены доступные источники литературы, опубликованные в базах данных Pubmed, Scopus, Web of Science, eLibrary, РИНЦ. Всего найдено 176 публикаций с описанием свойств РТА и кодирующих генов, из которых 52 работы были использованы для написания обзора. **Результаты.** В двух разделах обзора представлены современные клинически значимые функции РТА и их генов: гиперэкспрессия, избирательная в условиях гетерогенной популяции злокачественной патологии и опосредованная гуморальными и/или клеточными иммунными реакциями; связь с онкогенным процессом при активации РТА генов с деметилированием промоторных участков при малигнизации, коррелирующая с прогрессией новообразования; условия для реализации эффективной иммунотерапии с использованием РТА и/или их генов. **Заключение.** В отечественной медицине пока не существует стандартов и клинических рекомендаций для использования РТА в прогнозе ранней диссеминации первичной МК. Поэтому очень актуальны исследования, посвященные анализу свойств РТА и кодирующих их генов, раскрывающие взаимосвязь злокачественной прогрессии первичной МК и опухолевого генеза, в том числе роль близких к стволовым циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) с фенотипом эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) для клинической диагностики ранней диссеминации МК. В результате значимыми диагностическими биомаркерами ранней диссеминации МК можно считать следующие РТА: MAGE-A1, MAGE-A4 и NY-ESO-1, экспрессия которых коррелирует с клинико-патологической характеристикой прогрессии, с безрецидивной и общей выживаемостью пациентов; MAGEA3, экспрессия которого коррелирует с активацией гена SPAG5 и обилием CD8⁺ Т-клеток; SSX – маркер миграции стволовых клеток с идентификацией клеток с фенотипом ЭМП и/или ЦОК (по цтДНК), РТА PRAME – сигнальный маркер диссеминации увеальной меланомы.

Ключевые слова: раково-тестикулярные антигены, первичная меланомы кожи человека, прогноз диссеминации.

ANALYSIS OF CANCER-TESTIS ANTIGENS AS POTENTIAL MARKERS FOR DISSEMINATION OF PRIMARY HUMAN SKIN MELANOMA

И.И. Михайлова¹, Н.М. Трешалина^{1,2}, И.А. Утышев¹, М.В. Киселевский¹,
А.А. Лущникова¹, И.Ж. Шубина¹

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia¹
24, Kashirskoye shosse, 115478, Moscow, Russia. E-mail: treshalina@yandex.ru¹
Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia²
11, Pirogovskaya Street, 119435, Moscow, Russia²

Abstract

Purpose of the study: to analyze characteristics of cancer-testis antigens (CTAs) as potential biomarkers for dissemination of primary human skin melanoma (SM). **Material and Methods.** Recent publications from Pubmed, Scopus and eLibrary databases were analyzed for the available appropriate literature review. In total, 176 papers reported the description of CTAs and encoding genes and their potential for prognosis of primary SM dissemination. The authors included 52 of them in the given review. **Results.** Two sections of the paper comprise clinically significant characteristics of CTAs and their genes, including overexpression, which is selective for the heterogeneous tumor cell populations and mediated by humoral and/or cellular immune reactions; the association of tumor process and activation of CTA genes by demethylation of promotor sites, which is correlated with tumor progression; and the conditions required for effective immunotherapy involving CTAs and/or their genes. **Conclusion.** At present, there are no standards or clinical recommendations for the CTA-based prognosis of the early dissemination of primary skin melanoma. Therefore, it is important to study and analyze the CTA and encoding gene characteristics that reveal the connection between primary SM progression and tumor genesis including the role of circulating tumor cells (CTC), similar to stem cells, which have epithelial-mesenchymal transition (EMT) phenotype, for clinical diagnostics of early SM dissemination. As a result of the study, the following CTAs could be considered as significant biomarkers of the early SM dissemination: MAGE-A1, MAGE-A4 and NY-ESO-1, which expression correlates with the clinical pathological description of the disease progression, as well as with the relapse-free period and overall survival of the patients; MAGEA3, which expression correlates with SPAG5 activation and CD8⁺ T-cell abundance; SSX, a marker for stem cell migration including identification of the cells with EMT and/or CTCs; and PRAME, signaling marker for dissemination of the uveal melanoma.

Key words: cancer-testis antigens, primary human skin melanoma, diagnostics of dissemination.

Иммунотерапевтические свойства РТА как маркеров прогрессии меланомы кожи

Свойства раково-тестикулярных антигенов (РТА, *cancer-testis antigens*, СТАs) широко известны. Множество публикаций посвящено экспрессии РТА при меланоме кожи (МК). Доказано, что в условиях гетерогенной популяции злокачественной патологии экспрессия РТА избирательна и сопряжена с гуморальными и/или клеточными иммунными реакциями, опосредующими прогрессию, в том числе МК, а активация РТА генов связана с деметилированием соответствующих промоторных участков при малигнизации [1–3]. Эти свойства использованы при изучении РТА в качестве диагностических биомаркеров и мишеней для иммунотерапии, а кодирующие их гены – при изучении опухолевого генеза и злокачественной прогрессии [4]. Презентация РТА в иммунной системе с запуском цитотоксического и гуморального иммунных ответов связана с их пептидной природой, что позволяет взаимодействовать с аллоспецифичными HLA I или II класса [5–7]. Вызванный РТА иммунный ответ против МК реализуется благодаря прямой связи между экспрессией кодирующих их

генов и сигналом к инфильтрации CD8⁺ клетками, манифестирующим хороший прогноз [8].

Доказана связь, по меньшей мере, 19 экспрессируемых клетками МК антигенов с динамикой гуморальных и/или Т-клеточных иммунных реакций у пациентов, сопряженная с прогрессией опухоли. Профили экспрессии антигенов и их эволюция с течением времени обсуждаются при оценке прогноза выживаемости при первичной и метастатической МК. Еще в 2006 г. С. Barrow et al. у пациентов с первичной (n=251) и метастатической МК (n=174) типировали ИГХ экспрессию дифференцировочных антигенов (ДА) (gp100, Melan-A, тирозиназа), а также 3 наиболее изученных РТА (MAGE-A1, MAGE-A4 и NY-ESO-1). Авторы показали, что частота экспрессии ДА в опухолях была высокой (93–95 %), а экспрессия NY-ESO-1 чуть ниже (45 %), но в обоих случаях не зависела от стадии болезни. Напротив, динамика экспрессии MAGE-A1 и MAGE-A4 зависела от стадии: в первичных опухолях она была низкой (20 % и 9 % соответственно), в отдаленных метастазах достигала 51 % и 44 %. Более того, в изъязвленных первичных опухолях экспрессия MAGE-A1 воз-

растала вдвое (30 % против 15 %; $p=0,006$), как и для более толстых в отличие от тонких меланом (26 % против 10 %; $p=0,001$).

Клиническое исследование, посвященное выявлению естественных антител против двух белков подсемейства MAGEA, MAGEA4 и MAGEA10 у пациентов с МК на разных стадиях заболевания, показало интересные результаты. Обнаружено, что иммунный ответ против MAGEA4/MAGEA10 был гетерогенным, и только ~8 % пациентов имели сильный ответ. Сравнительный анализ выраженности реакции пациентов в зависимости от стадии заболевания показал наибольшее число таких реакций при МК II стадии. Эти данные подтверждают, что иммунная система участвует в контроле меланомы на ранних стадиях заболевания [9].

Понимание взаимодействия между опухолью и иммунной системой хозяина имеет решающее значение для поиска прогностических биомаркеров [8, 10]. Разработанный В. Li et al. с помощью РНК-*seq* вычислительный подход к изучению иммунных инфильтрирующих опухолевых клеток и их взаимодействия с раковыми клетками, в том числе с МК, позволил расширить понимание взаимодействия опухоль/иммунитет. Анализируя экспрессию MAGEA3 и обилие CD8⁺ Т-клеток в МК, авторы характеризуют его как потенциальную иммунную мишень, которая, в свою очередь, активирует ген SPAG5, кодирующий белок, связанный с функциональной и динамической регуляцией митотических веретен. Эти свойства позволили охарактеризовать данные РТА как «целевые» антигены при клинических испытаниях антимеланомной иммунотерапии [11, 12].

Позже методом ПЦР, совмещенной с ОТ-ПЦР, показана корреляция экспрессии генов STAG1 и MAGEC1 в первичной МК с выживаемостью пациентов. Положительная корреляция ($r>0,4$) с выживаемостью пациентов после операции выявлена при экспрессии хотя бы одного из генов MAGEB2, MAGEB4, MAGEA1, MAGEA4 или MAGEA10, а также генов DDP4, TNC и SPP1, отрицательная – генов SILV, MLANA ($p<0,02$; $r>0,6$). Авторы предположили, что экспрессия сигнальных генов может быть независимым прогностическим фактором с высокой специфичностью и чувствительностью для продолжительности жизни после хирургической операции и при склонности к метастазированию [13].

Определенный интерес вызывает сообщение о РТА II типа D2 (MAGED2) при МК. Известно, что он способствует канцерогенезу аналогично другим белкам MAGE. Проведен ряд исследований молекулярных функций MAGED2 в клеточном ответе линии U2OS (Human Bone Osteosarcoma Epithelial Cells) на повреждение ДНК камптотецином (СРТ). Оказалось, что после удаления СРТ MAGED2-истощенные клетки имели более низкие уровни p21 и p27 с увеличением числа бромдезоксипридин (BrdU⁺) положительных клеток в S-фазе и одновре-

менным уменьшением клеток в G2-фазе. Эта перестройка клеточного цикла была P21-независимой, но ATR-, SKP2- и CDC20-зависимой. Истощение MAGED2 не оказало влияния на выживаемость клеток. Таким образом, MAGED2 снизил реплицирующий стресс, связанный с СРТ, что предполагает его участие в поддержании стабильности генома [14].

В работе М. Mori et al. [15] рассматривается XAGE-1b ген, член подсемейства XAGE, принадлежащего семейству GAGE, экспрессируемого также в клетках МК. Белок, кодируемый геном XAGE-1b, содержит сигнал ядерной локализации и имеет сходство последовательности с другими белками семейств GAGE/PAGE. Из-за профиля экспрессии и сходства последовательности этот белок принадлежит к семейству антигенов РТА, которое первоначально идентифицировали с помощью компьютерного скрининга. Показана более высокая коэкспрессия XAGE-1b и NY-ESO-1 ($p<0,01$ в XAGE-1b и $p<0,05$ в NY-ESO-1) в метастатических лимфоузлах и метастазах в коже против первичной МК ($n=113$). Отсутствие экспрессии XAGE-1b и NY-ESO-1 у пациентов с первичной МК было сопряжено с большей выживаемостью и расценено как результат низкой степени риска диссеминации и остановки прогрессирования опухоли.

Высказывается мнение, что РТА и кодирующие их немутантные (нормальные) гены, в частности MAGE-A1, MAGE-A3, MAGE-A4, NY-ESO-1 и др., могут служить мишенями для ассоциированных с ними диагностических биомаркеров МК и увеальной меланомы вследствие повышения уровня экспрессии этих генов [4, 10, 16–21]. Детальный анализ экспрессии РТА в клетках выявил корреляцию повышения уровня, например, мРНК MAGE с опухолевой прогрессией. Это подтверждает прогностическую роль данного маркера при метастазировании МК [22].

Исследовано влияние экспрессии различных РТА на анамнез и другие клинико-патологические характеристики первичной МК. С помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса показано, что у 348 пациентов с первичной МК I и II стадии ИГХ экспрессия MAGE-A1, MAGE-A4 и NY-ESO-1 коррелирует с клинико-патологическими характеристиками, безрецидивной и общей выживаемостью [17]. Подробно описаны количественные уровни экспрессии наиболее часто встречающихся меланома-ассоциированных РТА MAGE-A3, MAGE-A1, NY-ESO-1, MAGE-A4, SSX2, MAGE-A2, MAGE-C1/CT7, SSX1, MAGE-C2/CT10 и MAGE-A12 и их генов. На примере MAGE-A3 показано, что экспрессия мРНК в среднем достигает 36 % в первичных опухолях, тогда как метастатические опухоли имеют уровень экспрессии 55–81 %. То же самое относится к содержанию белка MAGE-A3 в первичных опухолях против метастатических – 15–37 % vs 25–70 %. Эта тенденция увеличения экспрессии в метастазах

наблюдалась также для MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A4, MAGE-A12 и NY-ESO-1 [23]. Анализ результатов клинических испытаний с оценкой иммунотерапевтических эффектов позволил сделать вывод о лучшей выживаемости пациентов с МК при высокой экспрессии антигенов NY-ESO-1 и MAGE [21, 24]. На основании ряда перечисленных свойств предложено использовать эти РТА в иммунотерапии МК [7].

В одной из последних работ описывается возможность использования РТА при дифференциальной диагностике меланомы лентиго (МЛ). С этой целью апробирована панель РТА (MAGE-A1, A2-A3, NY-ESO-1, PRAME, SSX-2 и MAGE-A антител, реагирующих с -A1, -A2, -A3, -A4, -A6, -A10 и -A12). Оказалось, что МЛ экспрессирует только MAGE, NY-ESO-1 и SSX-2, а экспрессия PRAME избирательна и обнаруживается только в гораздо более высоких уровнях. Сравнительное исследование при наличии множества адекватных контролей позволило авторам охарактеризовать антиген PRAME как дифференциальный маркер злокачественных клеток [25].

Результаты тестирования РТА в МК у детей резко отличаются от таковых у взрослых. Показано, что это связано с иной биологией заболевания. Авторы публикации изучили экспрессию основных РТА MAGE-A1, MAGE-A4, CT7/MAGE-C1, NY-ESO-1 и GAGE при детской МК и показали, что экспрессия этих антигенов была фокальной и отмечалась только в очень небольших опухолевых областях (<5 %), что резко контрастирует с экспрессией у взрослых. По мнению авторов, указанные антигены нельзя считать диагностическими маркерами при детских МК [26].

Один из экспрессируемых при злокачественных новообразованиях РТА PRAME интересен, прежде всего, для увеальной меланомы (УМ). При высоком уровне экспрессии PRAME локализуется в ядре, цитоплазме и на клеточной мембране [27]. Клинические наблюдения у пациентов с УМ выполнены с оценкой первичного статуса против стадии заболевания. Показано, что статус PRAME был отрицательным в 65,4 % и положительным в 34,6 % случаев. Причем пациентов с УМ ПА–PIB стадии было 89,1 % [28]. Возможность оценки риска метастазирования УМ с помощью статуса PRAME подтверждена в более позднем исследовании [29].

При изучении PRAME у взрослых с другими солидными опухолями или онкогематологическими заболеваниями его экспрессия выявлена примерно у каждого второго больного. Перспективность иммунотерапии против данного антигена при экспрессирующих антиген опухолях связана с тем, что он является онкоспецифическим маркером и мишенью для моноклональных антител. Антиген PRAME активен на всех стадиях дифференцировки опухолевых клеток, вызывая спонтанный Т-клеточный ответ, а его роль в иммунном надзоре связана с появлением PRAME-специфических

Т-клеток [30, 31]. Дальнейшее изучение этого антигена с помощью специфических siRNAs показало снижение выживаемости клеток меланомы A2058 после их обработки цисплатином, индуцирующим апоптоз. Исследование профилей экспрессии клеточных генов после сайленсинга в CT16⁺ клетках и гиперэкспрессии CT16 в клетках меланомы WM-266-4 CT16⁻ показало, что этот эффект CT16 связан с положительной регуляцией антиапоптотических генов металлотионеина 2А и интерлейкина 8 одновременно с независимым от p53 ингибированием экспрессии гена DICKKOPF 1 (DKK1), индуцирующего апоптоз. CT16 также усиливает экспрессию связывающего жирные кислоты белка 7, известного промотора прогрессии МК. Интересно, что CT16 не регулировал апоптотические гены посредством метилирования ДНК: в 20 образцах ткани метастазов меланомы средний уровень мРНК DKK1 был достоверно ($p < 0,05$) ниже в опухолях с высокой экспрессией CT16 ($n=3$) по сравнению с опухолями с низкой экспрессией CT16 ($n=17$). Сделан вывод о том, что CT16 способствует выживанию клеток меланомы и, следовательно, является потенциальной мишенью для воздействия [32].

Анализируя приведенные выше свойства значимых для МК РТА и их генов, можно согласиться с мнением, сформулированным в одном из тематических обзоров [33]. Авторы резюмируют, что экспрессия РТА в половых клетках при меланоме коррелирует со злокачественностью, тяжестью заболевания и служит мишенью для иммунотерапии. Одновременно авторы считают недоработкой недостаточное понимание роли, которую эти белки играют в развитии рака, например, их роль в имортализации клеток, в эволюции генома и в метаболизме злокачественной клетки. Они признают существование субпопуляции клеток со стволовыми функциями и их роль в стимуляции злокачественного процесса, считая их в значительной степени неиспользованным ресурсом, который может играть фундаментальную роль в прогрессировании опухоли. Это позволяет авторам считать диагностические оценки РТА и кодирующих генов адекватными для прогноза и предупреждения метастазирования (диссеминации) ряда злокачественных опухолей, включая МК.

Мы также считаем, что злокачественные клетки с нестабильным геномом реализуют способность к диссеминации (метастазированию) вследствие реактивации процессов эмбрионального развития, в том числе при генотоксическом стрессе, что позволяет им ускользать от иммунологического надзора. Кроме того, есть основания полагать, что между направленным подавлением иммунной системы, сопутствующими гормональными сдвигами (высокий уровень эстрогенов) и отсутствием факторов торможения развития меланомы существует причинно-следственная связь [34]. В таком случае отсутствие ответа метастазирующих опухолей на иммунотерапию связано с реактивацией программ,

которая происходит на ранних стадиях плацентации при генотоксическом стрессе. Эти процессы описаны в публикации, посвященной эпигенетическим факторам нестабильности эмбрионального генома человека [35]. Еще одна публикация также констатирует свойство MAGE управлять прогрессией опухоли посредством различных механизмов, что в конечном итоге приводит к росту опухоли, метастазированию и рецидивам. Авторы считают целесообразным выяснение эпигенетической регуляции этого семейства РТА, в том числе изучение профилей транскрипции генов, контролирующих aberrантное взаимодействие [36, 37].

Возможное участие РТА в запуске прогрессии клеток меланомы

Эволюционный анализ подтвердил приведенные выше свойства РТА, в том числе способность стимулировать генерацию злокачественных стволовых клеток, что позволило предложить в качестве механизма запуска этого процесса индукцию регулятора опухолевой прогрессии – эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП, epithelial-mesenchymal transition, EMT), который задействован в процессе канцерогенеза и реализуется в процессе активации генетических и эпигенетических изменений онкогенов и супрессорных генов [38]. В частности, третий тип ЭМП сообщает клеткам способность к миграции с увеличением секреции деградативных ферментов, лизирующих окружающий внеклеточный матрикс, а aberrантная гиперэкспрессия РТА в опухоли (например, SSX, MAGE-A, MAGE-D4B, CAGE, Pw12 DNAJB8, SPANX, CT45A1) способствует ЭМП и генезу стволовых клеток, усиливая инвазию, метастазирование и резистентность к апоптозу. Описана способность клеток меланомы переключать фенотип из пролиферативного состояния в более инвазивное подобно классическому ЭМП [1, 18, 39–41]. Подвергнутые ЭМП клетки МК ускользают от уничтожения Т-клетками, специфичными для антигенов, экспрессия которых понижена этим процессом [40].

Большой интерес представляет обзор F. Bossi et al., в котором ЭМП и генерация циркулирующих стволовых клеток (ЦОК) постулируются как фундаментальные причины, способствующие образованию метастазов и рецидиву опухоли [42]. ЭМП часто играет решающую роль в регуляции эпигенетических процессов, морфофункциональных свойствах клеток при прогрессировании опухоли и формировании метастазов. Клетки на этапе ЭМП могут приобрести гибридные фенотипы со смешанными эпителиальными (E) и мезенхимальными (M) свойствами, в отличие от бинарного переключения E-M. Динамику различных этапов опухолевой прогрессии может отражать математическое моделирование с использованием экспериментальных данных для идентификации механизмов регуляции ЭМП и ЦОК. Способность

опухоли потенцировать приобретенные свойства стволовых клеток может, по мнению авторов, стать фактором, запускающим диссеминацию злокачественной опухоли [43].

Существует мнение, что перекрестное взаимодействие иммунных клеток возможно как с меланомными клетками, имеющими фенотип ЭМП, так и с клетками нативной или адаптивной иммунной системы [44]. Описана, например, двунаправленная перекрестная связь между экспрессией PD-L1 и переходом эпителия в мезенхиму с участием CD44 и виментина [45].

Пластичность опухолевых, в том числе меланомных, клеток позволяет переключать их фенотип между различными формами и способствует образованию прометастатических подмножеств опухолевых клеток. L. Huergo-Zapico et al. считают, что натуральные киллеры (НК) могут повышать злокачественность клеток меланомы, индуцируя изменения, относящиеся к ЭМП и в более широком смысле к переходу фенотипа от пролиферативных к инвазивным формам. Они показали, что при совместном культивировании с НК на меланомных клетках индуцировались эффекты, аналогичные тем, которые индуцируются ЭМП-стимулирующими цитокинами. Это проявилось в регуляции стволовых и ЭМП-маркеров, морфологическом переходе, ингибировании пролиферации и повышении способности к инвазии клеток в матрикеле. Выявлена зависимость между этими проявлениями, вовлечением НКp30 или НКG2D и высвобождением цитокинов, включая ИФН γ и TNF α . В двух различных клеточных линиях меланомы с помощью масс-спектрометрического протеомного анализа обнаружено частичное перекрывание протеомных профилей, индуцируемых НК-клетками или ЭМП-цитокинами. Последнее свидетельствует о различных путях воздействия НК-клеток на прогрессию меланомы [46]. Ранее на мышцах с метастазирующей в легкие перевиваемой меланомой B16 было показано, что это воздействие также находится в состоянии ауторегуляции. Например, созревание НК-клеток индуцируется белковым фактором транскрипции (TF) Zeb2 – гена, кодирующего важный регулятор ЭМП перехода в злокачественных клетках. Причем в лишенных Zeb2 НК-клетках наблюдалась интенсификация метастатических потенциалов [47].

В качестве регулятора ЭМП на модели метастазирующей в легкие мышшиной меланомы изучался тромбоспондин 1 (Thrombospondin 1, THBS1). Было показано, что высокоэкспрессированный в клетках с мезенхимальным фенотипом THBS1 является основным физиологическим активатором трансформирующего фактора роста (TGF)-бета и участвует в процессе метастазирования меланомы, похожем на ЭMT. В опыте экспрессия и секреция THBS1 были повышены в клетках меланомы, имеющих инвазивный, лекарственно устойчивый, сохраняющий маркеры мезенхимального феноти-

па, и коррелировали со сниженной экспрессией генов, участвующих в пигментации. Опосредованное блокирование THBS1 в мезенхимальных меланомных клетках и нейтрализация антител к нему уменьшали инвазию, в то время как эктопическая экспрессия THBS1 в эпителиальных клетках усиливала инвазию. В биоптатах метастатических узлов меланомы в легких обнаружена aberrантная экспрессия белка THBS1 [48]. Для выявления взаимосвязи THBS1 и РТА, значимых для прогрессии МК, целесообразно иметь конкретные клинические или клинико-лабораторные данные с адекватной корреляционной статистикой.

Экспрессия РТА в МК сопряжена с потенциалом самообновления и плюрипотентности. Некоторые гены РТА и их антигены, включая SSX, NY-ESO-1 и N-RAGE, экспрессируются в недифференцированных мезенхимальных стволовых клетках (МСК) и снижают экспрессию после дифференцировки остеоцитов и адипоцитов SSX. Например, они локализируются в цитоплазме и перекрываются в областях, где накапливаются матриксная металлопротеиназа 2 (MMP2) и виментин при отсутствии каких-либо белковых взаимодействий между ними. На клеточной линии меланомы DFW, экспрессирующей SSX, MMP2 и виментин, обнаружено снижение миграции клеток при регуляции SSX вниз, снижение уровня MMP2 и увеличение экспрессии E-кадгерина с имитацией ЭМП. Это позволило авторам считать SSX маркером миграции стволовых клеток, в том числе при метастазировании [49].

Как преобладающий способ метастазирования обсуждаются коллективная миграция (multimarker) и инвазия через опухолевые почки со скоплением циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК, circulating tumor cells, CTCs) при аналогичной способности отдельных ЦОК. В результате клетки сохраняют эпителиальные признаки адгезии и одновременно приобретают мезенхимальные характеристики миграции и инвазии, расцененные в условиях гетерогенности ЦОК как процесс трансдифференцировки [50]. Выявлена прямая связь наличия ЦОК с более короткой общей и безрецидивной выживаемостью и корреляция показателей ЦОК с концентрацией цтДНК (circulating tumor DNA, ctDNA) в плазме параллельно фармакодинамическим изменениям после начала лечения. Результативность контроля ЦОК с помощью минимально инвазивного образца крови свидетельствует о целесообразности использования его в качестве прогностического маркера метастазирования [51, 52].

Заключение

РТА MAGE-A1, MAGE-A4 и NY-ESO-1 привлекают внимание в качестве потенциальных маркеров диссеминации первичной меланомы кожи в силу множества причин. Фактически доказаны следующие свойства РТА: продукция

немутантными генами; презентация различными молекулами антигенов главного комплекса гистосовместимости; избирательная гиперэкспрессия; резкое изменение уровня экспрессии (вираж) при прогрессии; индукция ЭМП с трансформацией клеток по типу стволовых; корреляция экспрессии с клинико-патологическими характеристиками: безрецидивной и общей выживаемостью, сопоставимой по величине с влиянием толщины опухоли по Бреслоу, изъязвления и пролиферации.

Эти свойства сообщают клеткам МК способность к миграции с увеличением секреции ферментов, лизирующих окружающий внеклеточный матрикс, а aberrантная гиперэкспрессия РТА в опухоли (например, SSX, MAGE-A, MAGE-D4B, CAGE, Piwil2 DNAJB8, SPANX, CT45A1) – ЭМП, усиливая инвазию, метастазирование и резистентность к апоптозу. Подтверждением прогностической ценности РТА служит, например, увеличение уровня экспрессии MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A4, MAGE-A12 (мРНК MAGE) и NY-ESO-1 в метастазах по сравнению с первичными опухолями; корреляция экспрессии MAGE-A1, MAGE-A4 и NY-ESO-1 с клинико-патологическими характеристиками, безрецидивной и общей выживаемостью. Статистический анализ экспрессии основных РТА (RR=1,715, 95 %, ДИ=0,430–0,902, p=0,01) с достоверной коэкспрессией друг с другом (p<0,001) убеждает в справедливости вывода о том, что их можно рассматривать как мощный независимый предиктор безрецидивной и общей выживаемости. Для оценки роли РТА в прогнозе диссеминации МК важна презентация антигенов в иммунной системе с запуском цитотоксического и гуморального иммунных ответов, связанная с их пептидной природой и сочетанием с аллоспецифичными HLA I или II классов. Вызванный РТА иммунный ответ реализуется благодаря прямой связи между экспрессией кодирующих их генов и сигналом к инфильтрации CD8.

Важно, что существенные для МК взрослых пациентов РТА не задействованы в аналогичных процессах диссеминации МК у детей. При УМ сигнальным маркером можно рассматривать антиген PRAME. Показательна роль ЭМП в регуляции эпигенетических процессов и морфофункциональных свойств диссеминирующих клеток при формировании метастазов МК. Предполагается, что пусковым механизмом метастазирования первичной МК служит взаимовлияние ЭМП и циркулирующих стволовых клеток (ЦОК) с признаками стволовости.

Таким образом, хороший прогноз для пациентов с первичной МК, протекающей бессимптомно в послеоперационном периоде, зависит от раннего выявления субклинической диссеминации с последующей адекватной профилактикой метастазирования.

В качестве маркеров диссеминации первичной меланомы кожи перспективны следующие РТА:

– MAGE-A1, MAGE-A4 и NY-ESO-1, экспрессия которых коррелирует с клинико-патологической характеристикой прогрессии, безрецидивной и общей выживаемостью пациентов;

– MAGEA3, экспрессия которого коррелирует с активацией гена SPAG5 и обилием CD8⁺ Т-клеток;

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. Киев, 2005. 792 с. [Berezhnaya N.M., Chekhun V.F. Immunology of malignant growth. Kiev, 2005. 792 p. (in Russian)].
2. Mikhaylova I.N., Kovalevsky D.A., Morozova L.F., Golubeva V.A., Cheremushkin E.A., Lukashina M.I., Voronina E.S., Burova O.S., Utyashev I.A., Kiselev S.L., Demidov L.V., Bebealashvilli R.Sh., Baryshnikov A.Y. Cancer/testis genes expression in human melanoma cell lines. *Melanoma Res.* 2008 Oct; 18(5): 303–13. doi: 10.1097/CMR.0b013e32830e391d.
3. Grizzi F, Mirandola L, Qehajaj D, Cobos E, Figueroa J.A., Chiriva-Internati M. Cancer-testis antigens and immunotherapy in the light of cancer complexity. *Int Rev Immunol.* 2015; 34(2): 143–53. doi: 10.3109/08830185.2015.1018418.
4. Salmaninejad A., Zamani M.R., Pourvahedi M., Golchehre Z., Hoseini Bereshneh A., Rezaei N. Cancer/Testis Antigens: Expression, Regulation, Tumor Invasion, and Use in Immunotherapy of Cancers. *Immunol Invest.* 2016 Oct; 45(7): 619–40. doi: 10.1080/08820139.2016.1197241.
5. Jäger E., Chen Y.T., Drifflout J.W., Karbach J., Ringhoffer M., Jäger D., Arand M., Wada H., Noguchi Y., Stockert E., Old L.J., Knuth A. Simultaneous humoral and cellular immune response against cancer-testis antigen NY-ESO-1: definition of human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-A2-binding peptide epitopes. *J Exp Med.* 1998 Jan 19; 187(2): 265–70. doi: 10.1084/jem.187.2.265.
6. Wang L., Xu Y., Luo C., Sun J., Zhang J., Lee M.W., Bai A., Chen G., Frenz C.M., Li Z., Huang W. MAGEA10 gene expression in non-small cell lung cancer and A549 cells, and the affinity of epitopes with the complex of HLA-A(*0201) alleles. *Cell Immunol.* 2015 Sep; 297(1): 10–8. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.05.004.
7. Водолазский Д.И., Кум О.И., Могушкова Х.А., Пушкин А.А., Тимошкينا Н.Н. Раковые тестикулярные антигены в иммуноterapiи злокачественных опухолей. *Сибирский онкологический журнал.* 2017; 16(2): 71–81. [Vodolazhsky D.I., Kit O.I., Mogushkova K.A., Pushkin A.A., Timoshkina N.N. Cancer testis antigens in cancer immunotherapy. *Siberian Journal of Oncology.* 2017; 16(2): 71–81. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-71-81.
8. da Silva V.L., Fonseca A.F., Fonseca M., da Silva T.E., Coelho A.C., Kroll J.E., de Souza J.E.S., Stransky B., de Souza G.A., de Souza S.J. Genome-wide identification of cancer/testis genes and their association with prognosis in a pan-cancer analysis. *Oncotarget.* 2017 Oct 10; 8(54): 92966–77. doi: 10.18632/oncotarget.21715.
9. Öunap K., Kurg K., Vösa L., Maiväli Ü., Teras M., Planken A., Ustav M., Kurg R. Antibody response against cancer-testis antigens MAGEA4 and MAGEA10 in patients with melanoma. *Oncol Lett.* 2018; 16(1): 211–8. doi: 10.3892/ol.2018.8684.
10. Li B., Severson E., Pignon J.C., Zhao H., Li T., Novak J., Jiang P., Shen H., Aster J.C., Rodig S., Signoretti S., Liu J.S., Liu X.S. Comprehensive analyses of tumor immunity: implications for cancer immunotherapy. *Genome Biol.* 2016 Aug 22; 17(1): 174. doi: 10.1186/s13059-016-1028-7.
11. Barrow C., Browning J., MacGregor D., Davis I.D., Sturrock S., Jungbluth A.A., Cebon J. Tumor antigen expression in melanoma varies according to antigen and stage. *Clin Cancer Res.* 2006 Feb 1; 12(3 Pt 1): 764–71. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1544.
12. Babatunde K.A., Najafi A., Salehipour P., Modarressi M.H., Mobasheri M.B. Cancer/Testis genes in relation to sperm biology and function. *Iran J Basic Med Sci.* 2017 Sep; 20(9): 967–974. doi: 10.22038/IJBMS.2017.9259.
13. Михайлова И.Н., Ковалевский Д.А., Вишневская Я.В., Утяшев И.А., Голубева В.А., Черемушкин Е.А., Субраманиан С., Кондратьева Т.Т., Киселев С.Л., Демидов Л.В., Барышников А.Ю., Бибилашвили Р.Ш. Экспрессия генов раково-тестикулярных антигенов в первичной меланоме кожи человека. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2010; 21(2): 52–64. [Mikhailova I.N., Kovalevsky D.A., Vishnevskaya Ya.V., Utyashev I.A., Golubeva V.A., Cheremushkin E.A., Subramanian S., Kondratieva T.T., Kiselev S.L., Demidov L.V., Baryshnikov A.Yu., Bibilashvili R.Sh. Expression of genes for testicular cancer antigens in primary melanoma of human skin. *Bulletin of the Russian Oncology Center N.N. Blokhin RAMS.* 2010; 21 (2): 52–64. (in Russian)].
14. Trussart C., Pirlot C., Di Valentin E., Piette J., Habraken Y. Melanoma antigen-D2 controls cell cycle progression and modulates the DNA damage response. *Biochem Pharmacol.* 2018 Jul; 153: 217–229. doi: 10.1016/j.bcp.2018.01.035.

– SSX – маркер миграции стволовых клеток с идентификацией клеток с фенотипом ЭМП и/или ЦОК (по цтДНК);

– PRAME – сигнальный маркер диссеминации увеальной меланомы.

15. Mori M., Funakoshi T., Kameyama K., Kawakami Y., Sato E., Nakayama E., Amagai M., Tanese K. Lack of XAGE-1b and NY-ESO-1 in metastatic lymph nodes may predict the potential survival of stage III melanoma patients. *J Dermatol.* 2017 Jun; 44(6): 671–680. doi: 10.1111/1346-8138.13730.
16. Yourc'h-Jourdain M., Volteau C., Nguyen J.M., Khammari A., Dreno B. Melanoma gene expression and clinical course. *Arch Dermatol Res.* 2009 Oct; 301(9): 673–9. doi: 10.1007/s00403-009-0944-8.
17. Svobodová S., Browning J., MacGregor D., Pollara G., Scolyer R.A., Murali R., Thompson J.F., Deb S., Azad A., Davis I.D., Cebon J.S. Cancer-testis antigen expression in primary cutaneous melanoma has independent prognostic value comparable to that of Breslow thickness, ulceration and mitotic rate. *Eur J Cancer.* 2011 Feb; 47(3): 460–9. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.042.
18. Yang P., Huo Z., Liao H., Zhou Q. Cancer/testis antigens trigger epithelial-mesenchymal transition and genesis of cancer stem-like cells. *Curr Pharm Des.* 2015; 21(10): 1292–300. doi: 10.2174/1381612821666141211154707.
19. Lezcano C., Jungbluth A.A., Nehal K.S., Hollmann T.J., Busam K.J. PRAME Expression in Melanocytic Tumors. *Am J Surg Pathol.* 2018 Nov; 42(11): 1456–1465. doi: 10.1097/PAS.0000000000001134.
20. Haag G.M., Zoernig I., Hassel J.C., Halama N., Dick J., Lang N., Podola L., Funk J., Ziegelmeier C., Juenger S., Bucur M., Umansky L., Falk C.S., Freitag A., Karapanagiotou-Schenkel I., Beckhove P., Enk A., Jaeger D. Phase II trial of ipilimumab in melanoma patients with preexisting humoral immune response to NY-ESO-1. *Eur J Cancer.* 2018 Feb; 90: 122–129. doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.001.
21. Fässler M., Diem S., Mangana J., Hasan Ali O., Berner F., Bomze D., Ring S., Niederer R., Del Carmen Gil Cruz C., Pérez Shibayama C.I., Krolík M., Siano M., Joerger M., Recher M., Risch L., Güsewell S., Risch M., Speiser D.E., Ludewig B., Levesque M.P., Dummer R., Flatz L. Antibodies as biomarker candidates for response and survival to checkpoint inhibitors in melanoma patients. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 50. doi: 10.1186/s40425-019-0523-2.
22. Михайлова И.Н., Ковалевский Д.А., Бурова О.С., Голубева В.А., Морозова Л.Ф., Воронина Е.С., Утяшев И.А., Аллахвердян Г.С., Субраманиан С., Кондратьева Т.Т., Черемушкин Е.А., Киселев С.Л., Демидов Л.В., Барышников А.Ю., Бибилашвили Р.Ш. Экспрессия раково-тестикулярных антигенов в клетках меланомы человека. *Сибирский онкологический журнал.* 2010; 37(1): 1–11. [Mikhaylova I.N., Kovalevsky D.A., Burova O.S., Golubeva V.A., Morozova L.F., Voronina E.S., Utyashev I.A., Allahverdyan G.S., Subramanian S., Kondratieva T.T., Cheremushkin E.A., Kiselev S.L., Demidov L.V., Baryshnikov A.Yu., Bebealashvilli R.Sh. Expression of cancer testis antigens in human melanoma cells. *Siberian Journal of Oncology.* 2010; 37(1): 29–39. (in Russian)].
23. Tio D., Kasiem F.R., Willemsen M., van Doorn R., van der Werf N., Hoekzema R., Luiten R.M., Bekkenk M.W. Expression of cancer/testis antigens in cutaneous melanoma: a systematic review. *Melanoma Res.* 2019 Aug; 29(4): 349–357. doi: 10.1097/CMR.0000000000000569.
24. Schadendorf D., van Akkooi A.C.J., Berking C., Griewank K.G., Gutzmer R., Hauschild A., Stang A., Roesch A., Ugurel S. Melanoma. *Lancet.* 2018 Sep 15; 392(10151): 971–984. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31559-9.
25. Tio D., Willemsen M., Krebbers G., Kasiem F.R., Hoekzema R., van Doorn R., Bekkenk M.W., Luiten R.M. Differential Expression of Cancer Testis Antigens on LentigoMaligna and LentigoMaligna Melanoma. *Am. J. Dermatopathol.* 2020; 42(8): 625–627. doi: 10.1097/DAD.0000000000001607.
26. Behrendt N., Schultewolter T., Busam K., Frosina D., Spagnoli G., Jungbluth A. Expression of cancer testis (CT) antigens in pediatric and adolescent melanomas. *Pathology.* 2017; 38(4): 303–11. doi: 10.1007/s00292-017-0311-z.
27. Лыжко Н.А., Ахлынина Т.В., Мисюрин А.В., Финашутина Ю.П., Аксенова Е.В., Солдатова И.Н., Мисюрин В.А., Барышников А.Ю. Повышение уровня экспрессии гена PRAME в опухолевых клетках сопровождается локализацией белка в клеточном ядре. *Российский биотерапевтический журнал.* 2015; 14(4): 19–30. [Lyzhko N.A., Misyurin A.V., Ahlynina T.V., Finashutina Y.P., Aksenova E.V., Soldatova I.N., Misyurin V.A., Baryshnikov A.Yu. Prame protein are located in cell nucleus during its gene is hyperexpressed. *Russian Journal of Biotherapy.* 2015; 14(4): 19–30. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9784-2015-14-4-19-30.

28. Cai L., Paez-Escamilla M., Walter S.D., Tarlan B., Decatur C.L., Perez B.M., Harbour J.W. Gene Expression Profiling and PRAME Status Versus Tumor-Node-Metastasis Staging for Prognostication in Uveal Melanoma. *Am J Ophthalmol.* 2018 Nov; 195: 154–160. doi: 10.1016/j.ajo.2018.07.045.
29. Scheffler A.C., Koca E., Bernicker E.H., Correa Z.M. Relationship between clinical features, GEP class, and PRAME expression in uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019 Jul; 257(7): 1541–1545. doi: 10.1007/s00417-019-04335-w.
30. Мисурин В.А. Теория и практика иммунотерапии, направленной против антигена PRAME. *Клиническая онкогематология.* 2018; 11(2): 138–149. [Misyurin V.A. Theory and practice of immunotherapy directed against the PRAME antigen. *Clinical Oncohematology.* 2018; 11(2): 138–149. (in Russian)].
31. Al-Khadairi G., Decock J. Cancer Testis Antigens and Immunotherapy: Where Do We Stand in the Targeting of PRAME? *Cancers (Basel).* 2019 Jul 15; 11(7): 984. doi: 10.3390/cancers11070984.
32. Nylund C., Rappu P., Pakula E., Heino A., Laato L., Elo L.L., Vihinen P., Pyrhönen S., Owen G.R., Larjava H., Kallajoki M., Heino J. Melanoma-associated cancer-testis antigen 16 (CT16) regulates the expression of apoptotic and antiapoptotic genes and promotes cell survival. *PLoS One.* 2012; 7(9): e45382. doi: 10.1371/journal.pone.0045382.
33. Rosa A.M., Dabas N., Byrnes D.M., Eller M.S., Grichnik J.M. Germ cell proteins in melanoma: prognosis, diagnosis, treatment, and theories on expression. *J Skin Cancer.* 2012; 2012: 621968. doi: 10.1155/2012/621968.
34. Михайлова И.Н., Трещалина Е.М., Маркина И.Г., Киселевский М.И. Некоторые аналоги плацентарного развития и прогрессии злокачественных опухолей. *Онкогинекология.* 2019; 3: 14–23. [Mikhailova I.N., Treschalina E.M., Markina I.G., Kiselevskiy M.V. Some similarities between placental development and progression of malignant tumors. *Gynecologic Oncology.* 2019; 3: 14–23. (in Russian)].
35. Costanzo V., Bardelli A., Siena S., Abrignani S. Exploring the links between cancer and placenta development. *Open Biol.* 2018 Jun; 8(6): 180081. doi: 10.1098/rsob.180081.
36. Lee A.K., Poits P.R. A Comprehensive Guide to the MAGE Family of Ubiquitin Ligases. *J Mol Biol.* 2017; 429(8): 1114–42. doi: 10.1016/j.jmb.2017.03.005.
37. Lian Y., Meng L., Ding P., Sang M. Epigenetic regulation of MAGE family in human cancer progression-DNA methylation, histone modification, and non-coding RNAs. *Clin Epigenetics.* 2018; 10(1): 115. doi: 10.1186/s13148-018-0550-8.
38. Мнихович М.В., Вернигородский С.В., Буньков К.В., Мишина Е.С. Эпителиально-мезенхимальный переход, трансдифференциация, репрограммирование и метастазия: современный взгляд на проблему. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* 2018; 13(2): 145–152. [Mnihovich M.V., Vernigorodskiy S.V., Bunkov K.V., Mishina E.S. Epithelially-mesenchymal transition transdifferentiation, reprogramming and metaplasia: modern view on the problem. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2018; 13(2): 145–152. (in Russian)]. doi: 10.20340/mv-mn.17(25).03.14-21.
39. Kalluri R., Weinberg R.A. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest.* 2009 Jun; 119(6): 1420–8. doi: 10.1172/JCI39104.
40. Woods K., Pasam A., Jayachandran A., Andrews M.C., Cebon J. Effects of epithelial to mesenchymal transition on T cell targeting of melanoma cells. *Front Oncol.* 2014 Dec 17; 4: 367. doi: 10.3389/fonc.2014.00367.
41. Кузнецова В.В., Изгуева Н.А. Понятие эпителиально-мезенхимального перехода, его роль в метастазировании опухолей. *Международный студенческий научный вестник.* 2018; 4: 270–273. [Kuznetsova V.V., Igusheva N.A. Epithelial-mesenchymal transition, its role in metastasis of tumors. *International Student Scientific Bulletin.* 2018; 4: 270–273. (in Russian)].
42. Tanaka Y. Breakthroughs in Melanoma Research. 2011; 3: 1595–1629. doi: 10.5772/795 www.intechopen.com.
43. Sistigu A., Di Modugno F., Manic G., Nisticò P. Deciphering the loop of epithelial-mesenchymal transition, inflammatory cytokines and cancer immunoeediting. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017 Aug; 36: 67–77. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.05.008.
44. Romeo E., Caserta C.A., Rumio C., Marcucci F. The Vicious Cross-Talk between Tumor Cells with an EMT Phenotype and Cells of the Immune System. *Cells.* 2019 May 15; 8(5): 460. doi: 10.3390/cells8050460.
45. Alsuliman A., Colak D., Al-Harazi O., Fitwi H., Tulbah A., Al-Tweigeri T., Al-Alwan M., Ghebeh H. Bidirectional crosstalk between PD-L1 expression and epithelial to mesenchymal transition: significance in claudin-low breast cancer cells. *Mol Cancer.* 2015 Aug 7; 14: 149. doi: 10.1186/s12943-015-0421-2.
46. Huergo-Zapico L., Parodi M., Cantoni C., Lavarello C., Fernández-Martínez J.L., Petretto A., DeAndrés-Galiana E.J., Balsamo M., López-Soto A., Pietra G., Bugatti M., Munari E., Marconi M., Mingari M.C., Vermi W., Moretta L., González S., Vitale M. NK-cell Editing Mediates Epithelial-to-Mesenchymal Transition via Phenotypic and Proteomic Changes in Melanoma Cell Lines. *Cancer Res.* 2018; 78(14): 3913–25. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1891.
47. van Helden M.J., Goossens S., Daussy C., Mathieu A.L., Faure F., Marçais A., Vandamme N., Farla N., Mayol K., Viel S., Degouve S., Debien E., Seuntjens E., Conidi A., Chaix J., Mangeot P., de Bernard S., Buffat L., Haigh J.J., Huybreoek D., Lambrecht B.N., Bex G., Walzer T. Terminal NK cell maturation is controlled by concerted actions of T-bet and Zeb2 and is essential for melanoma rejection. *J Exp Med.* 2015 Nov 16; 212(12): 2015–25. doi: 10.1084/jem.20150809.
48. Jayachandran A., Anaka M., Prithviraj P., Hudson C., McKeown S.J., Lo P.H., Vella L.J., Goding C.R., Cebon J., Behren A. Thrombospondin 1 promotes an aggressive phenotype through epithelial-to-mesenchymal transition in human melanoma. *Oncotarget.* 2014; 5(14): 5782–97. doi: 10.18632/oncotarget.2164.
49. Cronwright G., Le Blanc K., Götherström C., Darcy P., Ehnman M., Brodin B. Cancer/testis antigen expression in human mesenchymal stem cells: down-regulation of SSX impairs cell migration and matrix metalloproteinase 2 expression. *Cancer Res.* 2005 Mar 15; 65(6): 2207–15. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1882.
50. Jolly M.K., Mani S.A., Levine H. Hybrid epithelial/mesenchymal phenotype(s): The ‘fittest’ for metastasis? *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2018 Dec; 1870(2): 151–157. doi: 10.1016/j.bbcan.2018.07.001.
51. Diefenbach R.J., Lee J.H., Rizos H. Monitoring Melanoma Using Circulating Free DNA. *Am J Clin Dermatol.* 2019 Feb; 20(1): 1–12. doi: 10.1007/s40257-018-0398-x.
52. Aya-Bonilla C.A., Morici M., Hong X., McEvoy A.C., Sullivan R.J., Freeman J., Calapre L., Khattak M.A., Meniawy T., Millward M., Ziman M., Gray E.S. Detection and prognostic role of heterogeneous populations of melanoma circulating tumour cells. *Br J Cancer.* 2020 Mar; 122(7): 1059–1067. doi: 10.1038/s41416-020-0750-9.

Поступила/Received 19.03.2020
Принята в печать/Accepted 25.05.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайлова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургических методов лечения № 12, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4271-2846. Author ID (Scopus): 8534967300. Researcher ID (WOS): Y-6159-2018. ORCID: 0000-0002-7659-6045.

Трещалина Елена Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, научный консультант лаборатории клеточного иммунитета НИИ ЭДИТО, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7230-1364. Author ID (Scopus): 6506637657. Researcher ID (WOS): P-8797-2015. ORCID: 0000-0002-3878-3958.

Утяшев Игорь Аглямич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения хирургических методов лечения № 12, НИИ КО, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3661-0769. Author ID (Scopus): 25226057400. Researcher ID (WOS): AAI-1244-2020. ORCID: 0000-0003-0002-4814.

Киселевский Михаил Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета НИИ ЭДИТО, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8687-2387. ORCID: 0000-0002-0132-167X.

Лушникова Анна Александровна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория онкогеномики, НИИ канцерогенеза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 87170. Author ID (Scopus): 7210714374. ORCID: 0000-0002-7838-1005.

Шубина Ирина Жановна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета НИИ ЭДИТО, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9402-3119. Author ID (Scopus): 14013275700. ORCID: 0000-0002-9374-3158.

ВКЛАД АВТОРОВ

Михайлова Ирина Николаевна: разработка концепции научной работы, поиск источников литературы, анализ и интерпретация научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Трещалина Елена Михайловна: поиск и тематический анализ источников литературы, составление черновика рукописи, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утяшев Игорь Аглымович: обзор литературы.

Киселевский Михаил Валентинович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Лушникова Анна Александровна: поиск и тематический анализ источников литературы по молекулярно-генетической части работы, составление черновика рукописи; критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Шубина Ирина Жановна: написание текста статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Irina N. Mikhaylova, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Department of Dermatologic Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 8534967300. Researcher ID (WOS): Y-6159-2018. ORCID: 0000-0002-7659-6045.

Helen M. Treshalina, MD, DSc, Professor, Scientific Consultant of the Laboratory Experimental Immunity, Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia); Lead Researcher, Laboratory of Pharmacology and Chemotherapy, Federal State Budgetary Scientific Institution «Gause Institute of New Antibiotics» (Moscow, Russia); Author ID (Scopus): 6506637657. Researcher ID (WOS): P-8797-2015 ORCID: 0000-0002-3878-3958.

Igor A. Utyashev, MD, PhD, Researcher, Department of Dermatologic Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): AAI-1244-2020. ORCID: 0000-0003-0002-4814.

Mikhail V. Kiselevsky, MD, DSc, Professor, Head of Laboratory Experimental Immunity, Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0132-167X.

Anna A. Lushnikova, DSc, Leader Researcher, Oncogenomics Laboratory, Cancerogenesis Institute, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 7210714374. ORCID: 0000-0002-7838-1005.

Irina Zh. Shubina, DSc, Leading Researcher of the Laboratory of Cell Immunity of the Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9374-3158. Author ID (Scopus): 14013275700.

AUTHOR CONTRIBUTION

Irina N. Mikhaylova: study conception, data collection, analysis and interpretation, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Helen M. Treshalina: data collection and interpretation, drafting of the manuscript, research analysis, critical revision with valuable intellectual contribution.

Igor A. Utyashev: data collection.

Mikhail V. Kiselevsky: research analysis, critical revision with valuable intellectual contribution.

Anna A. Lushnikova: data collection and analysis, drafting of the manuscript; critical revision with valuable intellectual contribution.

Irina Zh. Shubina: writing of the manuscript.

Funding

This study required no additional funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.