

УДК 616-006.04-097:575.117.2

*П.В. Гольшико^{1,2}, К.А. Барышников¹, А.Ю. Барышников¹***ИММУНОГЕННЫЕ РАКОВО-ТЕСТИКУЛЯРНЫЕ АНТИГЕНЫ И ИХ ГЕНЫ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ**¹ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва²ГКБ № 57, Москва**Контактная информация***Павел Викторович Гольшико, заведующий 6 онкологическим отделением ГКБ № 57***адрес:** 105077 Москва, 11-я Парковая ул. 32; **тел.** +7(495)305-23-05**e-mail:** golp@tut.by

Статья поступила 18.03.2015, принята к печати 27.04.2015.

Резюме

Проведенный в обзоре литературы анализ экспрессии РТГ и РТА при злокачественных новообразованиях показал, что различные типы опухолей значительно отличаются друг от друга по частоте экспрессии мРНК РТА. Меланома, рак яичников и рак легкого имеют очень высокую частоту экспрессии РТА. Лимфомы, рак почки, рак поджелудочной железы имеют низкую частоту экспрессии РТА. Рак молочной железы, рак мочевого пузыря, рак простаты демонстрируют промежуточный уровень экспрессии РТА. Опухоли с высокой степенью злокачественности, поздней клинической стадией и наличием метастазов демонстрируют большую частоту экспрессии генов РТА. Гены РТА экспрессируются в опухоли совместно. Если опухоль положительна по одному гену РТА, то не исключена экспрессия еще нескольких генов. Иммуногенные РТА являются хорошим объектом для создания противоопухолевых вакцин.

Ключевые слова: раково-тестикулярные антигены, раково-тестикулярные гены, злокачественные новообразования.

*P.V. Golyshko^{1,2}, K.A. Baryshnikov¹, A.Yu. Baryshnikov¹***IMMUNOGENIC CANCER-TESTIS ANTIGENS AND THEIR GENES IN MALIGNANT TUMORS**¹FSBSI N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow²Municipal Hospital № 57, Moscow**Abstract**

The analysis of CTG and CTA expression in malignant tumors described in this review has been showed that different types of tumors are significantly different from each other according to the frequency of CTA mRNA expression. Melanoma, ovarian cancer and lung cancer have a very high frequency of CTA expression. Lymphoma, kidney cancer, pancreatic cancer have a low frequency of CTA expression. Breast cancer, bladder cancer, prostate cancer demonstrate an intermediate level of CTA expression. High degree malignant tumors in late clinical stage with metastases showed a greater incidence of CTA -gene expression. CTA-genes are expressed together in tumor. If the tumor is positive for one CTA-gene then the expression of several genes is possible. Immunogenic CTA-s are a well object for anti-tumor vaccines creating.

Key words: cancer-testis antigens, cancer-testis genes, malignant tumors.

Введение

Одним из многообещающих методов лечения злокачественных новообразований является иммунотерапия [3-10; 13-15; 17-19; 23; 25-33]. В последние годы открыли большое количество опухолеспецифических антигенов, которые можно разделить на 6 основных категорий:

1. РТА;
2. Дифференцировочные антигены;
3. Мутационные антигены;
4. Гиперэкспрессированные или амплифи-

цированные продукты генов;

5. Сплайсинговые варианты антигенов;
6. Вирусные антигены.

Среди них меланоцитов наиболее изучены и используются при создании вакцин РТА и дифференцировочные антигены. РТА или, как их часто называют cancer/testis antigen, кодируемые уникальными генами, преимущественно экспрессированы в человеческих герминальных клетках и отсутствуют в соматических тканях взрослого человека [19; 20]. Они становятся ненормально экспрессированы в различных опухолевых тканях. Белки

РТА процессируются в пептиды с помощью протеосом и презентуются на клеточную поверхность молекулами HLA и распознаются аутологичными Т-лимфоцитами. РТА рассматриваются как потенциальные кандидаты для иммунотерапии рака, т.к. они характеризуются высокой иммуногенностью.

К настоящему времени каталог РТГ содержит около 50 семейств, некоторые из которых имеют несколько членов.

В литературе сообщалось о более чем 150 генах, кодирующих РТА [36]. Согласно особенностям локализации этих генов в человеческих хромосомах, выделяют группу X-хромосомных и не-X-хромосомных или аутосомных РТГ [19; 20]. Примерно 30 членов семейства этих генов локализованы в X-хромосоме. Гены, локализованные в X-хромосоме, называются *СТ-X* генами. В отличие от X-хромосомных РТГ, аутосомные РТГ представлены в виде единственной копии и не образуют кластеров [20]. Аутосомные РТА являются менее иммуногенными по сравнению с X-хромосомными РТА. В связи с этим при вакцинотерапии рака основное внимание уделяется X-хромосомным РТА.

Однако, несмотря на 20-летний период интенсивного изучения РТА, их биологическая функция остается до конца не ясной. В последнее время появились доказательства того, что они могут обладать анти-апоптотическими свойствами, регулировать клеточную пролиферацию и адгезию в опухоли [38-40; 65; 66; 71; 93]. Гены РТА описаны в обзорах В.А. Мисюрина [19; 20].

Среди всех РТА 19 индуцируют клеточный и гуморальный иммунные ответы [55; 76-78]. Продукты РТА генов являются многообещающими антигенами для развития Т-клеточного иммунного ответа [22; 33; 37; 43].

Экспрессия РТА и РТГ при меланоме

Меланома является высоко иммуногенной опухолью, на нее развивается спонтанный иммунный ответ и описаны случаи регрессии опухоли. Одним из объяснений иммуногенности меланомы является экспрессия в меланомных клетках большого спектра РТА и некоторых других антигенов, таких как тирозиназа, Mart, gp100, SSX [16; 24; 64]. NY-ESO-1 и MAGE-A4 экспрессированы в 32-45 % и 28 % меланом соответственно [54]. На меланомных клетках экспрессированы гены MAGE-1 и MAGE-3. И.Н. Михайлова и соавт. изучали мРНК 13 генов РТА, 4 дифференцировочных гена меланокитов и 14 генов маркеров меланомы в 26 образцах первичной меланомы человека [24]. Было показано, что экспрессия 13 РТГ позволяет разделить всех пациентов на 3 группы: с низкой и высокой 5-летней выживаемостью при высокой доле пациентов с метастазами и пациентов без признаков заболевания. Экспрессия выбранных для исследования генов может использоваться как независимый фактор прогнозирования продолжительности жизни пациента после хирургической операции и склонности к метастазированию с высокой специфичностью и чувствительностью.

РТГ экспрессированы в клеточных линиях меланомы кожи человека [22]. Методом количественного ПЦР в реальном времени определяли экспрессию генов GAGE-1, MY-ESO-1, MAGE-A1, PASD, SCP1, SEMG1, SPANXA, SSX1 и PRAME в клеточных линиях mel P, mel Si, mel MTP, mel II, mel Hn, mel Kor, mel Ibr, полученных из образцов опухолевого материала пациентов с метастатической меланомой.

Наиболее высокий уровень экспрессии в большинстве исследованных клеточных линий обнаружен у генов GAGE-1, MY-ESO-1, MAGE-A1, SCP1, SPANXA, SSX1 и PRAME. Таким образом, продукты трансляции этих мРНК можно рассматривать в качестве перспективных кандидатов на роль мишени для иммунотерапии.

Было проведено большое количество клинических протоколов по вакцинации больных меланомой, показавших развитие клеточного и гуморального иммунных ответов. Было убедительно доказано, что вакцинотерапия больных меланомой индуцирует CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточный иммунный ответ [8; 13; 14; 23; 45; 56; 60; 70; 87].

Недавно L.von Boehmer и соавт. показали, что при рецидиве меланомы у вакцинированных больных исчезает NY-ESO-1 РТА с поверхности опухолевых клеток [89]. В этом исследовании первичная опухоль экспрессировала NY-ESO-1, MAGE-C1, Melan A. Больных вакцинировали рекомбинантным пептидом NY-ESO-1 с хорошими клиническими ответами. После иммунизации у больных развился гуморальный Ig G ответ на пептид. Через несколько лет у некоторых пациентов появились рецидивы. В образцах меланомы, полученных из метастазов, были экспрессированы MAGE-C1, Melan A, но не NS-ESO-1 антигены. У умерших больных в меланоме также не обнаружили NY-ESO-1. Авторы считают, что NY-ESO-1 исчез из опухолевых клеток под действием иммунной системы, как следствие ухода опухоли от иммунологического надзора.

Это феномен ухода от иммунологического надзора был продемонстрирован на ксентрансплантатах MM. В трансплантированных опухолевых клетках РТА NY-ESO-1 сохранился, точно так же, как и β2-микроглобулин, но исчез HLA-A2 антиген, которым были рестриктированы адоптивно введенные Т-клетки [61]. На эти опухоли Т-лимфоциты не оказывали цитотоксического действия, т.к. антиген представляется в комплексе с антигенами HLA.

Увеальная меланома и меланома конъюнктивы отличаются от меланомы кожи. Было проведено исследование экспрессии РТА при увеальной меланоме и меланомы конъюнктивы [49].

Обнаружили, что увеальная и конъюнктивная меланомы экспрессировали высокий уровень дифференцировочных антигенов, таких как gp100, Melan A/MART1 и тирозиназу.

Однако по сравнению с другими опухолями, в частности – с меланомой кожи, они имели очень низкий уровень СТА. Это должно настоятельно радовать при выборе иммунотерапии при увеальной меланоме.

Колоректальный рак

Экспрессия РТА хорошо изучена при меланоме кожи у человека. Однако их экспрессия на клетках КРР плохо охарактеризована [12; 34; 37; 73; 74]. Первое исследование РТГ при КРР появилось в 1996 г. M. Mon et al. изучали экспрессию мРНК *MAGE-1*; *-2*; *-3* у 54 больных КРР. Экспрессия *MAGE-1* была в 30 % случаев, *MAGE-2* – в 28 % , *MAGE-3* – в 20 % . Экспрессия мРНК РТГ была чаще у больных КРР с метастазами.

P. Alves et al. изучали экспрессию РТА у 41 больного первичным КРР и 14 пациентов с метастатическими поражениями печени [37]. Авторы определяли *MAGE-A3*, *MAGE-A4*, *MAGE-A10*, *NY-ESO-1*, *SSX2*. Эти РТА хорошо представляются *HLA-A2* рестриктивными эпитопами. Не обнаружили повышения экспрессии РТА в метастатических поражениях по сравнению с первичной опухолью. Гистологический анализ КРР показал высокую гетерогенность экспрессии РТА. Была продемонстрировано доказательство существования приобретенного *CD8+* Т-клеточного ответа на РТА у этих больных. Результаты показали, что РТА реально индуцируют иммунный ответ у больных КРР.

В другом исследовании D. Perez et al. изучали корреляцию РТА с прогнозом заболевания у 35 больных КРР [73]. Ретроспективный анализ экспрессии РТА проводили иммуногистохимическим методом с помощью моноклональных антител *MA454/MAFGE-A1*, *M3H67/MAGE-A3*, *57B/MAGE-A4*, *CT7-33/MAGE-C1*, *E978/NY-ESO-1*. В 14 (40 %) опухолей обнаружили от 1 до 5 тестируемых РТА, 14 % (5 из 35) были положительны по *MAGE-A1*, *MAGE-A3* или *MAGE-A4*, 26 % (9 из 35) положительно окрашивались антителами к *MAGE-C1* и 20 % (7 из 35) были положительны для *NY-ESO-1*. Высокая статистически значимая корреляция была между экспрессией РТА и риском рецидива заболевания (71 % против 29 %; $p=0,027$). В этом исследовании *GIST* высокого риска более часто экспрессировали РТА по сравнению с *GIST* низкого риска. В *GIST* высокого риска антитела реагировали, по крайней мере, с 1 РТА. Рецидивы в этих случаях были положительны у всех 25 (100 %) больных. Это было первое исследование РТА при *GIST* с оценкой прогностической значимости экспрессии РТА. Авторы рекомендуют использовать окраску моноклональными антителами для индивидуальной оценки прогноза заболевания.

H.M. Shamtha Kumara et al. исследовали экспрессию мРНК *MAGE-A3*, *PLAC1*, *GAGE*, *CTAG2* у 82 больных КРР [81]. Кроме того, определяли в крови антитела против РТА и иммуногистохимически тестировали РТА в образцах опухоли. Экспрессия *MAGE-A3* была у 28 % больных и *CTAG2* – у 17 %. *PLAC1* был повышен у 12,8 % пациентов. Гуморальные реакции против *MAGE-A3* и *PLAC1* обнаружили у 2,4 и 2,6 % больных соответственно.

Z. Chen et al. исследовали экспрессию 25 РТА в 288 образцах КРР и метастазах в печень [44]. Логическая регрессионная модель для предска-

ния метастазов в печень была основана на экспрессии *PAGE4*, вовлечении лимфатических узлов и отсутствии эмболии в сосудах опухоли. Уровень предсказания метастазирования в печень на основании этих маркеров был 86,9 % , что на 20 % превосходит предсказание классического метода, основанного только на вовлечении лимфатических узлов и эмболии сосудов.

A. Dakshinamurthy и соавт. изучали частоту и уровень экспрессии 16 РТГ X-хромосомы у 34 больных КРР [47]. 12 РТГ в образцах опухолей не определялись. Другие 4 РТГ показали низкую и переменную экспрессию. Результаты подтвердили генетическую и этническую неоднородность африканской популяции.

M. Li et al. изучали профиль экспрессии РТГ у 121 больного КРР [63]. Результаты показали экспрессию мРНК РТГ, особенно *NY-ESO-1* и *LAGE-1* раке. Более 50 % больных экспрессировали по крайней мере один РТГ. Частота экспрессии *SCP-1* была 1,7 % , *SSX-2* – 2,5 % , *SSX-4* – 2,5 % , *SSX-1* – 5,0 % , *CT10* – 6,6 % , *NY-ESO-1* – 9,9 % , *MAGE-1* – 11,6 % , *LAGE-1* – 15,7 % , *MAGE-4* – 22,3 % , *MAGE-3* – 27,3 % . Окружающие опухоль ткани не экспрессировали РТГ. Частота экспрессии *MAGE-4* была выше в образцах опухоли с эмболией сосудов. Предполагают, что экспрессия *NY-ESO-1* может быть маркером локального метастазирования и прогрессирования заболевания.

П.В. Гольшко и соавт. определяли мРНК 20 наименований РТА в образцах опухоли и периферической крови 98 больных КРР [12]. Среди них мРНК 6 наименований генов семейства *MAGEA* – *MAGE-A1*, *MAGE-A2*, *MAGE-A3*, *MAGE-A4*, *MAGE-A5*, *MAGE-A6*, определяемых одновременно с помощью метода, позволяющего выявлять общую для всех шести генов нуклеотидную последовательность мРНК; мРНК восьми генов семейства *GAGE* (*GAGE1-8*), также одновременно определяемых по общей для всех нуклеотидной последовательности, мРНК трех генов семейства *SSX* (*SSX1*, *SSX2*, *SSX4*), мРНК генов *XAGE1*, *NY-ESO-1* и мРНК гена *MAGE-C1*. Обнаружено, что выявление мРНК раково-тестикулярных генов можно использовать в качестве мониторинговых тестов. Наличие в крови больного КРР мРНК генов *MAGE-C1* и *XAGE1* может быть потенциальным маркером более благоприятного течения заболевания. В то же время мРНК *MAGE-A1-6* и *SSX1*; 2; 4 генов могут свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе.

Немелкоклеточный рак легкого

НМКРЛ составляет 85 % всех опухолей легкого и быстро приводит к смерти больных. РТА встречаются в 10–50 % НМКРЛ [57; 78; 82; 83]. Экспрессия РТГ ассоциирует с плохим прогнозом и прогрессированием заболевания [57; 78; 90; 91]. Экспрессия *NY-ESO-1* и, в меньшей степени, *MAGE-A3*, ассоциируют с химиорезистентностью НМКРЛ [57]. Ассоциация экспрессии РТА с химиорезистентностью наблюдается и при некоторых других опухолях. Это объясняют тем, что РТА яв-

ляются маркерами более примитивных, «стволово-подобных» клеток [52; 57; 83; 85]. Экспрессия NY-ESO-1 предсказывает хороший ответ на неоадьювантную химиотерапию [57].

M. Gjerstorm et al. провели системное исследование экспрессии РТА у больных НМКРЛ [53]. Определяли экспрессию GAGE, NY-ESO-1 и SP17 в ранней стадии НМКРЛ. SP17 – это аутосомальный РТГ. Он характеризуется низкой экспрессией в яичках и экспрессирован только на последних стадиях сперматогенеза. Авторы показали, что GAGE и NY-ESO-1 не экспрессированы в нормальной ткани легкого, хотя SP17 был найден в легочном эпителии. Частота экспрессии GAGE, NY-ESO-1 и SP17 была 26 % (44 из 169); 11,8 % (20 из 169); 4,7 % (8 из 169) соответственно. 33,1 % опухолей экспрессировали хотя бы один РТА. Экспрессия этих РТА не различалась в различных гистологических типах опухолей (аденокарцинома или плоскоклеточный рак). Однако GAGE более сильно экспрессирован при плоскоклеточной карциноме. Более того, частота экспрессии GAGE была более высокой при II и III стадиях по сравнению с I.

Исследование прогностической значимости РТГ у 523 больных НМКРЛ показало, что экспрессия NY-ESO-1 и MAGE-A3 ассоциировалась с плохим прогнозом [46].

Вакцинация больных НМКРЛ показала многообещающие результаты [75]. Адоптивное введение больным НМКРЛ аллогенных лимфоцитов, экспрессирующих рекомбинантные Т-клеточные рецепторы, распознающее РТА NY-ESO-1 и MAGE-A3, эффективно убивало опухолевые клетки НМКРЛ [75]. Это показывает, что иммунотерапия может быть эффективной для НМКРЛ. Другими авторами также убедительно доказано, что вакцинация НМКРЛ индуцирует CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточный иммунный ответ [45; 56; 70; 79; 80; 87].

На ESMO 2014 было представлено двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое изучение в рамках III фазы исследования рекомбинантной вакцины гесMAGE-A3 у больных с удаленным НМКРЛ. Из 13 849 больных НМКРЛ 4 210 были положительны по MAGE-A3 в опухолевых образцах. 2 272 пациента были включены в рандомизированное исследование. Результаты показали, что адьювантная терапия НМКРЛ вакциной гесMAGE-A3 не превосходит результаты плацебо, т.е. она не эффективна.

Рак молочной железы

На клетках РМЖ экспрессированы РТА NY-ESO-1, MAGE-1, MAG-3 и др. NY-ESO-1 является наиболее перспективным кандидатом для иммунотерапии в связи с его высокой иммуногенностью. У РТА-положительных больных появляется гуморальный и клеточный иммунные ответы на NY-ESO-1. F. Ademuyiwa et al изучали экспрессию этого РТА в образцах опухолей от трижды-негативного РМЖ [35]. Экспрессию РТА определяли иммуногистохимическим методом с помощью моноклональных антител. Было исследовано 168 образцов ТНР и 47 ER⁺/HER2⁻ первичного РМЖ.

Также определяли корреляцию между экспрессией РТА и CD8⁺ Т-лимфоцитами. РТА NY-ESO-1 был экспрессирован в 16 % случаев ТНР по сравнению с 2 % ER⁺/HER2⁻. Высокая экспрессия РТА коррелировала с молодым возрастом пациенток. В сыворотке крови 73 % больных ТНР обнаружили антитела против РТА NY-ESO-1. У негативных больных было высокое содержание CD8⁺ Т-лимфоцитов. Таким образом, NY-ESO-1 является высоко иммуногенным у трижды негативных больных раком молочной железы и на РТА вырабатывается гуморальный и Т-клеточный иммунный ответ.

Рак предстательной железы

РТА SPANX ассоциирован с раком предстательной железы. Он встречается в 40 % случаев в нормальной и опухолевой ткани простаты. Однако в нормальной ткани он локализован в ядре, а в опухолевой – в ядре и цитоплазме [76]. Экспрессия NY-ESO-1 обнаружена в 10 % случаев рака предстательной железы [67]. Этот РТА отсутствует при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Экспрессия NY-ESO-1 появляется на поздних стадиях рака предстательной железы [50]. I фаза клинических испытаний вакцинации NY-ESP-1 при гормоно-резистентном раке предстательной железы показала индукцию антител против NY-ESO-1 и CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточный ответ [51; 60; 87]. Похожие результаты были получены при вакцинации больных метастатическим раком простаты рекомбинантным NY-ESO-1 смешанным с адьювантом С [59].

Высокая экспрессия NY-ESO-1 является маркером при гормонозависимым раком предстательной железы, хотя значимость этого маркера небольшая и не зависит от гистологических вариантов. Однако сообщалось, что экспрессия некоторых РТА ассоциирована с кастрата-резистентным раком простаты [84].

Рак мочевого пузыря

У больных раком мочевого пузыря РТА NY-ESO-1 и MAGE-A4 экспрессированы в 18–35 и 33 % случаев соответственно [41; 54]. Dyrskiat L. et al. изучали экспрессию РТГ MAGE-A3, NY-ESO-1 (CTAG1B) [48], LAGE-1 (CTAG2) и PRAME в опухоли от 350 больных раком мочевого пузыря. Обнаружили, что MAGE-A3 был экспрессирован гораздо чаще, чем другие РТГ. Экспрессия РТГ ассоциировалась с высокой стадией заболевания. Экспрессия LAGE-1 коррелировала с плохим прогнозом у больных с не мышечным инвазивным раком мочевого пузыря. Экспрессия PRAME указывала на плохой ответ на химиотерапию. Похожие результаты получили другие авторы, показавшие что MAGE-A4 и MAGE-A9 ассоциированы с коротким безрецидивным периодом [42].

Синовиальная саркома

Иммуногистохимическим методом исследовали экспрессию РТА NY-ESO-1 (CTAG 1B) в образцах от 50 больных синовиальной саркомой, 155

GIST, 135 других веретенчатых сарком и 77 иных сарком [62]. 76 % синовиальных сарком экспрессировали NY-ESO-1. В противоположность, только в редких случаях другие веретенчатые мезенхимальные опухоли экспрессировали этот РРТ (2 из 155 GIST). При лейомиосаркоме и шваноме экспрессия антигена отсутствовала. Предполагают, что экспрессия NY-ESO-1 может быть использована для дифференциальной диагностики синовиальной саркомы от других веретенчатых сарком, а также для отбора пациентов для таргетной терапии.

Имеется еще сообщение об экспрессии NY-ESO-1 в GIST. Perez et al. обнаружили экспрессию в 7 (20 %) из 35 опухолей [73]. Позже эта группа авторов сообщила о прогрессии NY-ESO-1+, несмотря на лечение иматинибом [74].

Глиома

Идентификация хорошо охарактеризованных глиома-специфичных антигенов является необходимым шагом для иммунотерапии мультиформной глиобластомы. В этой опухоли обнаружили экспрессию MAGE-3 в 22 %; MAGE-1 в 16 %; CT7 в 11 %; gp100 в 40 %; TRP-2 – в 29 % случаев [86]. Среди первичных клеточных линий глиомы обнаружили экспрессию CT10 в 38 %; gp100 в 40 %; TRP-2 в 31 %; NY-ESO-1 в 12 %. TRP-2 и gp100 в менингиоме в 65 и 38 % случаев соответственно. Предполагают, что MAGE1, MAGE-3 и gp100 могут быть мишенями для иммунотерапии.

Множественная миелома

Множественная миелома является излюбленной мишенью для изучения РТГ и РТА. Экспрессию РТА обнаружили во многих клеточных линиях и образцах опухолей от больных прогрессирующей ММ [1; 2; 11; 38; 39; 58; 80; 88]. Y. Zhang et al. изучали экспрессию 4 РТА у больных ММ. MAGE-C1/CT7, MAGE-A3, MAGE-C2/CT10, SSX-2 наиболее часто экспрессировались у больных ММ [92]. Позитивная экспрессия РТА, количество коэкспрессирующих РТА, уровень экспрессии ассоциировали с клиническим течением заболевания. РТА могут служить для диагностики ММ и мониторинга заболевания.

Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз взрослых

Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз взрослых – гематологическое злокачественное заболевание, вызываемое человеческим Т-лимфотропным вирусом 1 типа, которым инфицировано около 20 миллионов людей во всем мире. H.Nishikawa et al. исследовали экспрессию мРНК РТГ у 57 больных ОЛЛВ. РТГ были экспрессиро-

ваны в 87,8 % случаев [69]. мРНК NY-ESO-1 был экспрессирован в 61,4 % случаев, MAGE-A3 – в 31,6 %, MAGE-A4 – в 61,4 % . Экспрессия РТА была подтверждена иммуногистохимическим методом. Эти результаты контрастируют с экспрессией РТГ при лейкозах и лимфомах, при которых экспрессия РТГ гораздо реже. Гуморальный иммунный ответ против NY-ESO-1 был обнаружен у 11,6 % больных ОЛЛВ. Т-клеточный CD8⁺ иммунный ответ против NY-ESO-1 был обнаружен у 5 (55,6 %) из 9 больных ОЛЛВ. Авторы предположили, что больных ОЛЛВ можно вакцинировать вакцинами на основе РТА.

Лимфоидные лейкозы и лимфомы

РТА экспрессированы на лейкозных клетках при острых и хронических лейкозах, лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах, а также на клеточных линиях, происшедших из этих клеток [21]. F. Neumann et al. исследовали экспрессию мРНК 12 РТГ на 20 клеточных линиях и обнаружили, что мРНК SSX4 была в 50 % линий, GAGE – в 45 %, SSX1 – 40 %, MAGE-A3 и SSX2 в 25 % б SCP1, HOMTES-85, MAGE-C1, MAGE-C2 – 15 % . NY-ESO-1 и MAGE-A4 были найдены в 1 из 20 линий. мРНК BORIS отсутствовали во всех линиях. 15 из 20 линий экспрессировали мРНК одного РТА, 9 линий – 2 РТА и 7 линий – больше 4 РТА [68]. Экспрессия мРНК РТГ не коррелировала с культуральными характеристиками клеточных линий, анеуплоидией, теломеразной активностью и пролиферативным статусом [68].

Заключение

Приведенный выше анализ экспрессии РТГ и РТА в опухолях различных типов показал, что:

- Они значительно отличаются друг от друга по частоте экспрессии мРНК РТА. Меланома, рак яичников, рак легкого имеют очень высокую частоту экспрессии РТА. Лимфомы, рак почки, рак поджелудочной железы имеют низкую частоту экспрессии РТА. Рак молочной железы, рак мочевого пузыря, рак простаты демонстрируют промежуточный уровень экспрессии РТА.
- Опухоли с высокой степенью злокачественности, поздней клинической стадией и наличием метастазов демонстрируют большую частоту экспрессии генов РТА.
- Гены РТА экспрессируются в опухоли совместно. Если опухоль положительна по одному гену РТА, то не исключена экспрессия еще нескольких генов.

Литература

1. Абраменко И.В., Белоус Н.И., Крячок И.А. и др. Экспрессия гена PRAME при множественной миеломе // Терапевтический архив. – 2004. – 76. – С. 77–81.
2. Абраменко И.В., Белоус Н.И., Мисюрин А.В. и др. Экспрессия гена PRAME при миеломной болезни // Терапевтический

- архив. – 2004. – 7. – С. 35.
3. *Афанасьева Д.А., Барышникова М.А., Щербаков А.И. и др.* Разработка модели противоопухолевой липосомальной вакцины // Иммунология. – 2014. – №6. – 317–21.
 4. *Афанасьева Д.А., Барышникова М.А., Соколова З.А., Косоруков В.С.* Разработка липосомальной конструкции, содержащей лизат опухолевых клеток // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 5.
 5. *Барышников А.Ю.* Взаимодействие опухоли и иммунной системы организма // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, №3. – С. 127–30.
 6. *Барышников А.Ю.* Принципы и практика вакцинотерапии рака // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. – 2004. – № 2. – С. 59–63.
 7. *Барышников А.Ю., Барышникова М.А.* Иммунолипосомы и мишени их действия // Российский химический журнал. Журнал Российского химического общества им. Д.И.Менделеева. – 2012. – Т.LVI, № 3-4. – С. 60–7.
 8. *Барышников А.Ю., Голубцова Н.В., Бурова О.С. и др.* Экспрессия антигена CD44 у больных метастатической меланомой кожи // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 17–20.
 9. *Барышников А.Ю., Демидов Л.В., Михайлова И.Н., Петенко Н.Н.* Современные проблемы биотерапии опухолей // Вестник Московского Онкологического Общества. – 2008. – № 1. – С. 6–10.
 10. *Бережной А.Е., Сапрыкина Н.С., Козлов А.М. и др.* Изучение противоопухолевой активности вакцин на основе генетически модифицированных опухолевых клеток, секретирующих ГМ-КСФ // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 47–53.
 11. *Гапонова Т.В., Менделеева Н.П., Мисюрин А.В. и др.* Экспрессия опухолеассоциированных генов PRAME/ WT1 и XIAP у больных множественной миеломой // Онкогематология. – 2009. – № 2. – С. 59–63.
 12. *Гольшико П.В., Новиков Д.В., Ананьев С.В. и др.* Раково-тестикулярные гены в крови и опухоли больных колоректальным раком // Российский биотерапевтический журнал. – 2015. – Т. 14, №1. – С. 19–24.
 13. *Голубцова Н.В., Михайлова И.Н., Новиков В.В. и др.* Изменение сывороточного содержания растворимых молекул HLA I класса, антигена CD8 и растворимых комплексов HLA-1/CD8 у больных диссеминированной меланомой в процессе вакцинотерапии // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 41–5.
 14. *Голубцова Н.В., Степанова Е.В., Бармашов А.В. и др.* Определение специфических противоопухолевых антител у больных диссеминированной меланомой в процессе вакцинотерапии // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 25–28.
 15. *Дюкалова М.Б.* Противоопухолевые вакцины на основе опухолевых клеток и их производных // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. – Т. 11. – № 4. – С. 3–8.
 16. *Ковалевский Д.А., Михайлова И.Н., Вишневская Я.В. и др.* Экспрессия генов раково-тестикулярных антигенов в первичной меланоме кожи человека // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 21, № 2. – С. 52–65.
 17. *Манина И.В., Перетолчина Н.М., Сапрыкина Н.С. и др.* Доклинические исследования иммунотерапии меланомы кожи с помощью цельноклеточных противоопухолевых вакцин, секретирующих GM-CSF // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 47–50.
 18. *Манина И.В., Сапрыкина Н.М., Козлов А. М. и др.* Повышение эффективности цельноклеточной GM-CSF секретирующей противоопухолевой вакцины путем преинкубации с цитокинами // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 61–6.
 19. *Мисюрин В.А.* X-хромосомные раково-тестикулярные гены // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 3–9.
 20. *Мисюрин В.А.* Аутосомные раково-тестикулярные гены // Российский биотехнологический журнал. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 77–82.
 21. *Мисюрин В.А., Лукина А.Е., Мисюрин А.В. и др.* Особенности соотношения уровней экспрессии генов PRAME и PML/RARA в дебюте острого промиелоцитарного лейкоза // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, №1. – С. 9–16.
 22. *Мисюрин В.А., Мисюрин А.В., Лукина А.А. и др.* Профили экспрессии раково-тестикулярных антигенов в клеточных линиях меланомы // Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. – 2014. – Т. 31, № 2. – С. 104.
 23. *Михайлова И.Н., Барышников К.А., Бурова О.С. и др.* Первая фаза клинических испытаний противоопухолевой генно-модифицированной вакцины. Оценка иммунного статуса // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5, №3. – С. 51–4.
 24. *Михайлова И.Н., Ковалевский Д.А., Бурова О.С. и др.* Экспрессия раково-тестируемых антигенов в клетках меланомы человека // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – Т. 37, № 1. – С. 29–39.
 25. *Михайлова И.Н., Лукашина М.И., Барышников А.Ю. и др.* Клеточные линии меланомы – основа для создания противоопухолевых вакцин // Вестник РАМН. – 2005. – № 7. – С. 37–40.
 26. *Михайлова И.Н., Петенко Н.Н., Чкадуа Г.З. и др.* Вакцинотерапия метастатической меланомы с использованием дендритных клеток: клиническое исследование I/II фазы // Российский биотерапевтический журнал. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 39–45.
 27. *Михайлова И.Н., Петенко Н.Н., Шубина И.Ж., и др.* Иммунорегуляторные CD4+CD25+ T-клетки у больных диссеминированной меланомой на фоне химиотерапии // Иммунология. – 2010. – Т. 31, № 3. – С. 143–6.
 28. *Михайлова Т.В., Барышникова М.А., Клименко О.В. и др.* Разработка липосомальной формы противоопухолевой вакцины // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 62–6.
 29. *Михайлова Т.В., Барышникова М.А., Багирова Н.С. и др.* Стерилизация многослойных протелипосом // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 13–8.
 30. *Михайлова Т.В., Барышникова М.А., Бурова О.С. и др.* Сравнение уровня экспрессии HSP70 на клеточных линиях меланомы // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 43–8.
 31. *Никитин К.Д., Рубцова М.А., Утяшев И.А., Барышников А.Ю.* Противоопухолевые вакцины на основе дендридом // Российский онкологический журнал. – 2010. – №2. – С. 48–53.
 32. *Никитин К.Д., Барышников А.Ю.* Противоопухолевые вакцины на основе белков теплового шока // Российский биоте-

- рапевтический журнал. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 3–12.
33. Чкадуа Г.З., Заботина Т.Н., Буркова А.А. и др. Адаптивное культивирование дендритных клеток человека из моноцитов периферической крови для клинического применения // Российский биотерапевтический журнал. – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 55–61.
 34. Шумилова С.В., Перенков А.Д., Сахарнов Н.А. и др. Особенности экспрессии генов дифференцировочных молекул в клеточных линиях, полученных от больных раком толстого кишечника // Вестник Нижегородского Университета им. Н.И. Лобачевского. – 2012. – № 2-3. – С. 241–5.
 35. Ademuyiwa F.O., Bshara W., Attwood K. et al. NY-ESO-1 cancer testis antigen demonstrates high immunogenicity in triple negative breast cancer // PLoS One. – 2012. – 7(6). – e38783.
 36. Almeida L.G., Sakade N.J., deOliveira A.R. et al. CTdatabase: a knowledge-base of high-throughput and curated data on cancer-testis antigens // Nucleic Acids Res. – 2009. – 37. – D81609.
 37. Alves P.M.S., Levy N., Bouzourene H. et al. Molecular and immunological evaluation of the expression of cancer/testis gene products in human colorectal cancer // Cancer Immunology, Immunotherapy. – 2007. – 56(6). – P. 839–47.
 38. Atanackovick D., Luetrens T., Hildebrand Y. et al. Longitudinal analysis and prognostic effect of cancer-testis antigen expression in multiple myeloma // Clin Cancer Res. – 2009. – 15. – P. 1343–52.
 39. Atanackovick D., Hildebrand Y., Jadcak A. et al. Cancer-testis antigen MAGE-C1/CT7 and MAGE-A3 promote the survival of multiple myeloma cells // Haematologica. – 2010. – 95(5). – P.785–9.
 40. Bai S., He B., Wiston E.M. Melanoma antigen gene protein MAGE-11 regulates androgen receptor function by modulating the intradomain interaction // Mol Cell Biol. – 2005. – 25. – P. 1238–57.
 41. Barrow C., Browning J., MacGregor D. et al. Tumor antigen expression in melanoma varies according to antigen and stage // Clin Cancer Res. – 2006. – 12(3). – P. 764–71.
 42. Bergeron A., Picard V., LaRue H. et al. High frequency of MAGE-A4 and MAGE-A9 expression in high-risk bladder cancer // Int J Cancer. – 2009. – 125(6). – P. 1365–71.
 43. Cabalero O.L., Chen Y.T. Cancer/testis (CT) antigens: potential targets for immunotherapy // Cancer Sci. – 2009. – 100(11). – P. 2014–21.
 44. Chen Z., Yuan Y., Wang Q. et al. Cancer/testis antigens and clinical risk factors for liver metastasis of colorectal cancer: a predictive panel // J Colon Rectum. – 2010. – 53(1). – P. 31–8.
 45. Coulie P.G., Karanikas V., Lurquin C. et al. b T-cell responses of cancer patients vaccinated with a MAGE antigen // Immunol. Rev. – 2002. – 188. – P. 33–42.
 46. Cure A.Q., Chua R., Williamson B. et al. Cancer-testis antigen are coordinately expressed and are markers of poor outcome in non-small cell lung cancer // Clin. Cancer Res. – 2005. – 11(22). – P. 8055–62.
 47. Dakshinamurthy A.G., Ramesar R., Goldberg P., Blackburn J.M. Infrequent and low expression of cancer-testis antigens located on the X chromosome in colorectal cancer: implications for immunotherapy in South African populations // Biotechnol J. – 2008. – 3(11). – P. 1417–23.
 48. Dyrskjot L., Zeiger K., Lidal T.K. et al. Expression of MAGE-A3, NY-ESO-1, LAGE-1 and PRAME in urothelial carcinoma // Brit L Cancer. – 2012. – 107. – P. 116–22.
 49. Emington J.A., Conway R.M., Wash-Conway N. et al. Expression of cancer-testis antigens (MAGE-A1, MAGE-A3/6, MAGE-A4, MAGE-C1 and NY-ESO-1) in primary human uveal and conjunctival melanoma // Brit J Ophthalmol. – 2012. – 96. – P. 451.
 50. Fossa A., Berner A., Fossa S.D. et al. NY-ESO-1 expression and humoral immune responses in prostate cancer // Prostate. – 2004. – 59(4). – P. 440–7.
 51. Gatti A., Lajmi N., Derouche A. et al. NY-ESO-1 expression and immunogenicity in prostate cancer patients // Turus Med. – 2011. – 89(10). – P. 779–83.
 52. Gedye C., Quirk J., Browning J. et al. Cancer/testis antigen can be immunological targets in clonogenic CD133+ melanoma cells // Cancer Immunol Immunother. – 2009. – 58. – P. 163–164.
 53. Gjerstorff M.F., Pohi M., Olsen K., Ditzel H. Analysis of GAGE, Y-ESO-1 and SP17 cancer/testis antigen expression in early stage non-small cell lung carcinoma // BMC Cancer. – 2013. – 13. – P. 466.
 54. Gnjatic S., Nishikawa H., Jungbluth A.A. et al. NY-ESO-1: review of an immunogenic tumor antigen // Adv Cancer Res. – 2008. – 95. – P. 1–30.
 55. Hofmann O., Cabalero O.L., Stevenson B.J. et al. Year 2008: Genome-wide analysis of cancer/testis gene expression // Proc Natl Acad Sci USA. – 2008. – 105. – P. 20422–20427.
 56. Jager E., Gnjatic S., Nagata Y. et al. Induction of primary NY-ESO-1 immunity: CD8+ T-lymphocyte and antibody responses in peptide-vaccinated patients with NY-ESO-1 + cancers // PNAS. – 2000. – 97. – P. 4760.
 57. John T., Cabalero O.L., Svobodova S.J. et al. ECSA/DPP2 is an embryo-cancer antigen that is coexpressed with cancer-testis antigens in non-small cell lung cancer // Clin Cancer Res. – 2008. – 14. – P. 3291–8.
 58. Jungbluth A.A., Ely S., DiLiberto M. et al. The cancer/testis antigens CT7 (MAGE-C1) and MAGE-A3/6 are commonly expressed in multiple myeloma and correlate with plasma-cell proliferation // Blood. – 2005. – 106. – P. 167–74.
 59. Karbach L., Neumann A., Atmaka A. et al. Efficient in vivo priming by vaccination with recombinant NY-ESO-1 protein and CpG in antigen naïve prostate cancer patients // Clin Cancer Res. – 2011. – 17(4). – P. 861–70.
 60. Kawabata R., Wada H., Isobe M. et al. Antibody response against NY-ESO-1 in CHP-NY-ESO-1 vaccinated patients // Int J Cancer. – 2007. – 120. – P. 2178–80.
 61. Klippel Z.K., Chou J., Towlerton A.M. et al. Immune escape from NY-ESO-1-specific T-cell therapy via loss of heterozygosity in the MHC // Gene Therapy. – 2014. – 21. – P. 337–42.
 62. Lai J.P., Robbins P.F., Raffeld M. et al. NY-ESO-1 expression in synovial sarcoma and other mesenchymal tumors: significance for NY-ESO-1-based target therapy and differential diagnosis // Modern Pathol. – 2012. – 25. – P. 854–8.
 63. Li M., Yuan Y.H., Han Y. et al. Expression profile of cancer-testis genes in 121 human colorectal cancer tissue and adjacent normal tissue // Clin Cancer Res. – 2005. – 11(5). – P. 1809–14.
 64. Michailova I.N., Morozova L.Ph., Golubeva V.A. et al. Cancer/testis genes expression in human melanoma cell lines // Melanoma Research. – 2008. – № 5. – P. 303–13.

65. Monte M., Simonatto M., Peche L.Y. et al. MAGE-A tumor antigens target p53 transactivation function through histone deacetylase recruitment and confer resistance to chemotherapeutic agents // *Pro Natl Acad Sci USA*. – 2006. – 193. – P. 11160–5.
66. Nagao T., Higashitsuji H., Nogiuchi K. et al. MAGE-A4 interacts with the liver oncoprotein galyrin and suppressed its tumorigenicity activity // *J Biol Chem*. – 2003. – 278. – P. 10668–73.
67. Nakada T., Noguchi Y., Satoh S. et al. NY-ESO-1 mRNA expression and immunogenicity in advanced prostate cancer // *Cancer Immunol*. – 2003. – 3. – P. 10.
68. Neuman F., Kaddu-Milindwa D., Widmann T. et al. EBV-transformed lymphoblastoid cell lines as vaccines against cancer testis antigen-positive tumors // *Cancer Immunol Immunother*. – 2013. – 62(7). – P. 1211–22.
69. Nishikawa H., Maeda Y., Ishida T. et al. Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma // *Blood*. – 2012. – 119(13). – P. 3097–104.
70. Oduki K., Qian F., Matsuzuki J. et al. Vaccination with an NY-ESO-1 peptide of HLA class I/II specofocaties induces integrated humoral and T cell responses in ovarian cancer // *Proc Batl Acad Sci USA*. – 2007. – 194. – P. 12837–42.
71. Peikert T., Specks U., Farver C. et al. Melanoma antigen A4 is expressed in non-small cell lung cancers and promotes apoptosis // *Cancer Res*. – 2006. – 66. – P. 693–700.
72. Peled N., Oton A.B., Hirsch F.R., Bunn P. MAGE-A3 antigen-specific cancer immunotherapeutic // *Immunother*. – 2009. – 1(1). – P. 19–25.
73. Perez D., Hermann T., Jungbluth A.A. et al. Cancer testis antigen expression in gastrointestinal stromal tumors: new markers for early recurrence // *Int J Cancer*. – 2008. – 123(7). – P. 1551–5.
74. Perez D., Hauswirth F., Jager D. et al. Protein expression of cancer testis antigens predicts tumor recurrence and treatment response to imatinib in gastrointestinal stroma tumors // *Int J Cancer*. – 2011. – 128(12). – P. 2947–52.
75. Rao M., Chinnsanny N., Hong J.A. et al. Inhibition of histone lysine methylation enhances cancer testis antigen expression in lung cancer cell: implication for adoptive immunotherapy of cancer // *Cancer Res*. – 2009. – 2011. – 71(12). – P. 4192–204.
76. Salemi M., Calogero A.E., Zaccarelo G. et al. Expression of SPANX proteins in normal prostate tissue and in prostate cancer // *Eur. J. Histochem*. – 2010. – 54. – e41.
77. Scanlan M.J., Gure A.O., Jungbluth A.A. et al. Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy // *Immunol Rev*. – 2002. – 188. – P. 22–32.
78. Scanlan M.J., Sipson A.J. Old L.J. The cancer/testis antigen: review, standartization and commentary // *Cancer Immunol*. – 2004. – 4. – P. 1.
79. Scanlan M.J., Altorki N.K., Gure A.O. et al. Expression of cancer/testis antigens in lung cancer: definition of bromodominant testis-specific gene IBRDT as new CT gene, CT9 // *Cancer Let*. – 2000. – 150. – P. 155–64.
80. Schubert P.C., Jakka G., Jennsen S.M. et al. Effector memory and central memory NY0ESO-1-specific re-directed T cells for treatment of multiple myeloma // *Gene Therapy*. – 2013. – 20. – P. 386–95.
81. Shantha Kumara H.M., Grieco M.J., Caballero O.L. et al. MAGE-A3 is highly expressed in a subset of colorectal cancer patients // *Cancer immunol*. – 2012. – 12. – P. 16.
82. Shigematsu Y., Hanagiri T., Shiota H. et al. Clinical significance of cancer/testis antigens expression in patients with non-small cell lung cancer // *Lung Cancer*. – 2010. – 68. – P. 105–10.
83. Simpson A.J., Cabollero O.L., Jungdluth A. et al. Cancer/testis antigen, gametogenesis and cancer // *Nat Rev Cancer*. – 2005. – 5. – P. 616–25.
84. Suyama T., Shirashi T., Zeng Y. et al. Expression of cancer/testis antigen in prostate cancer is associated with disease progression // *Prostate*. – 2010. – 70(17). – P. 1778–87.
85. Suzuki T., Yoshida K., Wada Y. et al. Melanoma-associated antigen-A1 expression predicts resistance to docetaxel and paclitaxel in advanced and recurrent gastric cancer // *Oncol Rep*. – 2007. – 18. – P. 329–36.
86. Syed O.N., Mandigo C.E., Killory B.D. et al. Cancer-testis and melanocyte-differntiation antigen expression in malignant glioma and meningioma // *J Clin Neuroscience*. – 2012. – 19. – P. 1016–21.
87. Uenaka A., Wada H., Isobe M. et al. T cell immunomonitoring and tumor responses in patients immunized with a complex of cholesterol-bearing hydrophobized pollulan (CHP) and NY-ESO-1 protein // *Cancer Immunol*. – 2007. – 7. – P. 9.
88. van Duin, Broil A., de Knegt Y. et al. Cancer testis antigens in newly diagnosed and relapse multiple myeloma: prognostic markers and potential targets for immunotherapy // *Heamatologica*. – 2011. – 96. – P. 1662–9.
89. von Boehmer L., Mattle M., Bode P. et al. NY-ESO-1-specific immunological pressure are escape in a patient with metastatic melanoma // *Cancer Immunol*. – 2013. – 13. – P. 12.
90. Whitehurst A.W., Bodeman B.O., Cardenas J. et al. Synthetic lethal screen identification of chemosebsitixer loci in cancer cells // *Nature*. – 2007. – 446. – P. 815–9.
91. Yoshida N., Abe H., Ohkun NT. et al. Expression of the MAGE-A4 and NY-ESO-1 cancer/testis antigens and T-cell infiltration in non-small cell lung carcinoma and their prognostic significance // *Int J Oncol*. – 2006. – 28. – P. 1089–98.
92. Zhang Y., Bao L., Lu j. et al. The clinical value of the quantitative detection of four cancer/testis antigen genes in multiple myeloma // *Molecular Cancer*. – 2014. – 13. – P. 25.
93. Zhu X., Asa S.L., Ezzat S. Fibroblast growth factor 2 and estrogen control the balance of histone 3 modifications targeting MADE-A3 9n piputare neoplasia // *Clin Cancer Res*. – 2008. – 14. – P. 1984–96.