

УДК 616.34/.35-006.6:578.52

П.В. Гольшико^{1,2}, Д.В. Новиков³, С.В. Ананьев¹, К.А. Барышников¹, В.В. Новиков³**РАКОВО-ТЕСТИКУЛЯРНЫЕ ГЕНЫ В КРОВИ И ОПУХОЛИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ**¹ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва²ГКБ № 57, Москва³НИИ молекулярной биологии и регионарной экологии Нижегородского Государственного Университета им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород**Контактная информация**

Павел Викторович Гольшико, заведующий 6 онкологическим отделением ГКБ № 57

адрес: 105077 Москва, 11 Парковая ул. 32; тел. +7(495)305-23-05

e-mail: golp@tut.by

Статья поступила 02.02.2015, принята к печати 09.02.2015.

Резюме

РТА представляют собой группу опухоли-ассоциированных белков, экспрессия которых в норме ограничена только репродуктивными тканями взрослого человека и эмбриональными тканями. В других тканях РТА отсутствуют. При злокачественной трансформации наблюдается aberrantная гиперэкспрессия РТА и их генов. В работе определяли мРНК 20 наименований РТА в образцах опухоли и периферической крови 98 больных колоректальным раком. Среди них мРНК шести 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-ESO1 и мРНК гена MAGEC1. Обнаружено, что выявление мРНК раково-тестикулярных генов можно использовать в качестве мониторинговых тестов.

Наличие в крови больного колоректальным раком мРНК генов MAGE-C1 и XAGE1 может быть потенциальным маркером более благоприятного течения заболевания. В то же время, мРНК MAGE-A1-6, GAGE1-8 и SSX1; 2; 4 генов могут свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе.

Ключевые слова: раково-тестикулярные гены, колоректальный рак.P.V. Golyshko¹, D.V. Novikov², S.V. Anan'ev¹, K.A. Baryshnikov¹, V.V. Novikov²**A SEARCH FOR CANCER-TESTIS GENES EXPRESSION IN BLOOD AND BIOPSY OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER**¹FSBSI «N.N. Blokhin RCRC», Moscow²Municipal Hospital № 57, Moscow³Molecular Biology and Regional Ecology Institute of N.I. Lobachevsky State University, Nizhniy Novgorod**Abstract**

CTA are locate in a group of tumor-associated proteins. In normal conditions their expression is limited to embryonic tissues and reproductive tissues of adults. In other tissues CTA are not exist. Interestingly, that the aberrant CTA overexpression is Observed during malignant transformation. In this work we investigated the mRNA of 20 CTA genes overexpression in biopsy and peripheral blood of 49 patients. Among them a MAGE-A1, MAGE-A2 MAGE-A3 MAGE-A4, MAGE-A5, MAGE-A6 mRNAs were detected in same time by using originally primers, that specifically recognize MAGEA-conservative sequences. Similar system of primers was constructed for GAGE1-8 verification. Furthermore, the expression of SSX1, SSX2, SSX4, XAGE1, NY-ESO1 and MAGEC1 was identified. It is found that the detection of mRNA CTA-coding genes can be used as a monitoring test.

The presence of mRNA MAGE-C1 and XAGE1 genes in the blood of patients with colorectal cancer could be a potential marker of a more favorable course of the disease. In other hand, the existence of mRNA MAGE-A1-6, GAGE 1-8 and SSX1,2,4 genes may indicate a poor prognosis.

Key words: cancer-testis genes, colorectal cancer.**Введение**

РТА представляют собой группу опухоли-ассоциированных белков, экспрессия которых в норме ограничена только репродуктивными тканями взрослого человека и эмбриональными тканями. В других тканях РТА отсутствуют. При злокачественной трансформации наблюдается aberrantная гиперэкспрессия РТА и их генов [1; 2; 9; 12–15; 21–27; 30]. РТА служат как специфический таргетный антиген для иммунологической атаки рестриктированными по антигенам I класса CD8⁺ Т-клетками

[5; 6; 8]. Экспрессия РТА на меланомных клеточных линиях учитывается при создании противоопухолевых вакцин. [3; 4; 7; 10; 11; 16–20; 29]. Являясь белками с ферментативными функциями и способностью вмешиваться во внутриклеточные сигнальные пути, РТА могут оказывать влияние на течение заболевания.

Цель работы – исследование профиля экспрессии раково-тестикулярных генов MAGE-A1-6, GAGE1-8, XAGE1, NY-ESO1 и SSX1; 2; 4 в крови и опухолевых очагах больных колоректальным раком.

Материалы и методы

Для определения частоты встречаемости мРНК MAGE-A1-6, MAGE-C1, GAGE 1-8, SSX1,2,4, NY-ESO-1, и XAGE1 генов использовали 98 образцов периферической крови и опухоли больных колоректальным раком, находившихся на лечении в отделении проктологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Средний возраст больных составил 63±7 лет. Постановка диагноза проводилась на основании клинического, морфологического, эндоскопического, рентгенологического обследования и по результатам оперативного вмешательства. Забор крови у больных колоректальным раком производили до операции и на 7 сутки после операции. Забор образца опухоли объемом 1 мм³ проводили во время операции. Контрольную группу составили 30 образцов периферической крови, взятой у клинически здоровых людей – доноров крови.

Тотальную РНК выделяли с использованием лизирующего буферного раствора, содержащего на 30 мл воды 50 г гуанидин тиоционата, 5мл 1 М Трис-НСI, 20 мл 0,5 М ЭДТА. Затем добавляли 10,45 мл 20% саркозила и доводили объем водой до 106,25 мл. Непосредственно перед употребления добавляли β-меркаптоэтанол до 1%. Реакцию ПЦР обратной транскрипции определяли по стандартной методике. Последовательность использованных праймеров приведена в табл. 1. Синтез праймеров осуществляли в ООО НПФ «Литех» (Россия).

Гнездовую ПЦР проводили в два раунда, с использованием разных наборов праймеров, специфичных для мРНК каждого из тестируемых генов. В микроцентрифужную пробирку «Eppendorf» объемом 0,5 мл вносили 2,5 мкл десятикратного (10×) буферного раствора для Таq-полимеразы, 2,0 мкл 8 мМ раствора дезоксирибонуклеозидтрифосфатов (НПФ «Литех», Россия), 2,5 мкл смеси прямых и обратных праймеров следующего состава: MMRP1 и MAGE-R1; NY-R1 и NY-F1; GP-R1, P-F1 и G-F1; CT7-R1 и CT7-F1; X-R1 и X-F1; SSX4-5R1 и SSX1-2F1, 0,5 мкл раствора Таq-полимеразы в буфере для хранения (5 единиц активности в мкл), 15,5 мкл деионизированной воды и 2 мкл кДНК, полученной в результате проведения реакции обратной транскрипции. Реакционную смесь перемешивали, центрифугировали на вортекс-центрифуге «СМ 70 M-07 Sky Line» (ELMI, Латвия) и покрывали 1–2 каплями минерального масла (ICN Biomedicals, США). Затем проводили 35 циклов амплификации по следующей программе: 94 °С – 30", 55 °С – 30", 72 °С – 30".

Второй раунд гнездовой ПЦР проводили раздельно для каждого из раково-тестикулярных генов. В реакционную смесь вносили 2,5 мкл десятикратного (10×) буферного раствора для Таq-полимеразы, 2,0 мкл 8 мМ раствора дезоксирибонуклеозидтрифосфатов (НПФ «Литех», Россия), 1 мкл смеси прямых и обратных праймеров, индивидуальных для каждого гена, 0,5 мкл раствора Таq-полимеразы, 17 мкл деионизированной воды и 2 мкл смеси, полученной при проведении первого раунда ПЦР. Перемешивали с помощью вортекса «REAX top» (Heidolph, Германия), центрифугировали и покрывали 1 – 2 каплями минерального масла. Затем проводили 30 циклов амплификации по следующей программе: 94 °С – 30", 60 °С – 30", 72 °С – 30". Использовали амплификатор Терцик-2. Регистрацию результатов реакции проводили с помощью гель-электрофореза в 2 %-ной агарозе. ДНК визуализировали при длине волны 254 нм и доку-

ментировали с использованием системы обработки изображений «ViTran» («Биоком», Москва).

Для подтверждения полученных результатов и оценки специфичности реакции определяли нуклеотидную последовательность полученных фрагментов кДНК. Полученную кДНК элюировали из геля и использовали в реакции терминирования дидезоксинуклеозидтрифосфатами, меченными флюоресцентными красителями. Результаты реакции регистрировали в автоматическом режиме с использованием секвенатора ABI Prism 3130.

Уровень значимости полученных результатов оценивался при использовании критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение мРНК раково-тестикулярных генов в периферической крови и опухолевых очагах больных колоректальным раком

В работе тестировали наличие в крови и образцах опухоли 98 больных колоректальным раком в стадиях T₀₋₄N_{0-2,x}M₀₋₁ матричной РНК 20 наименований раково-тестикулярных генов. Среди них мРНК шесть 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-ESO1* и мРНК гена *MAGEC1*.

Суммарная частота обнаружения мРНК раково-тестикулярных генов *GAGE1-8, NY-ESO1, SSX1; 2; 4, MAGEC1, XAGE1a и b, MAGEA1-6* в образцах опухолевых очагов составила 86%. В периферической крови тех же больных до проведения операции суммарная частота обнаружения исследуемых мРНК составила 80 %. После проведения операции количество положительных образцов периферической крови у тех же больных возросло до 90 % (рис. 1).

В крови больных колоректальным раком на 5-7 сутки после операции выявлялось большее число наименований мРНК раково-тестикулярных генов, чем до операции. До операции в периферической крови больных колоректальным раком преимущественно выявлялась мРНК одного из исследуемых генов, и ни разу не было выявлено 6–7 мРНК раково-тестикулярных генов одновременно. В периферической крови больных после операции преимущественно детектировалось 2–4, а в некоторых образцах – 6–7 видов мРНК раково-тестикулярных генов. В образцах опухолевых очагов также чаще всего регистрировалось 2–4 формы мРНК раково-тестикулярных генов, и несколько образцов показали одновременное наличие 6–7 мРНК раково-тестикулярных генов.

Чаще всего в образцах опухолевых очагов выявлялись мРНК *SSX1; 2; 4* и *MAGEA1-6* генов. Реже всего выявлялись мРНК *NY-ESO1, GAGE1-8* и *PAGE1* генов. В образцах периферической крови до операции у тех же больных преобладали мРНК *XAGE1* и *MAGEA1-6*. После проведения операции спектр выявляемых в периферической крови мРНК раково-тестикулярных генов изменился, стала наблюдаться картина, схожая с тем, что мы наблюдали в образцах клеток опухолевых очагов. Чаще выявлялись мРНК *SSX1; 2; 4* и *MAGEA1-6* генов (табл. 2).

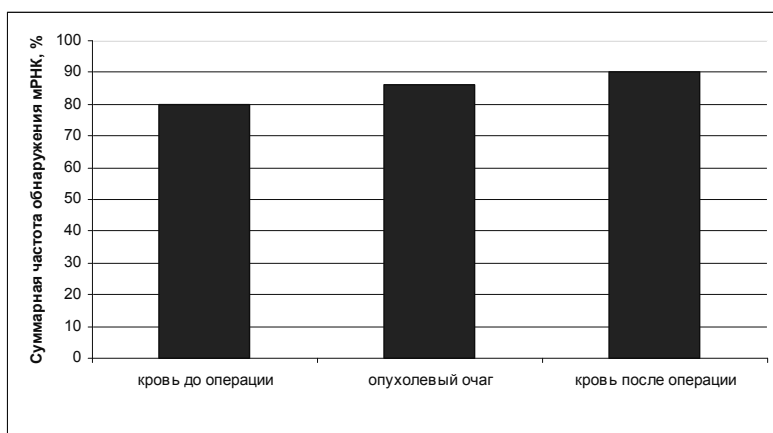


Рис. 1. Суммарная частота выявления мРНК РТГ в периферической крови больных КРР до/после операции и в образцах опухолевых очагов.

Таблица 1

Праймеры для выявления раково-тестикулярных антигенов

Название	Первичная структура (5'-3')
<i>NY1-2F1</i>	5'-AGAGCCGCCTGCTTGAGTTC-3'
<i>NY2-3R1</i>	5'-TCTGCAGCAGTCAGTCGGAT-3'
<i>NY1-2F2</i>	5'-CCTGCTTGAGTTCTACCTCG-3'
<i>NY2-3R2</i>	5'-GCAGTCAGTCGGATAGTCAG-3'
<i>GF1</i>	5'-ATTGGGCCTATGCGGCCCGA-3'
<i>PF1</i>	5'-CGTAGACCAATGATCTATGT-3'
<i>GPR1</i>	5'-TCCAACAYAGGAGCAGCCTG-3' (Y = T ИЛИ C)
<i>GPF2</i>	5'-AGCATCTGCAGSTCAAGGGC-3' (S = G ИЛИ C)
<i>GPR2</i>	5'-GCAATCACAGYSGTTAAAAGA-3'
<i>SSX1-2F1</i>	5'-GAGAAGATCCAAAAGGCCTT-3'
<i>SSX4-5R1</i>	5'-TTCTTGGGCATGATCTTCGG-3'
<i>SSX2-3F2</i>	5'-AGGCCATGACTAAACTAGGT-3'
<i>SSX3-4R2</i>	5'-TCTGAGGACGTTCAACCTGA-3'
<i>XF1</i>	5'-CTACTGAGACACGGCGGACA-3'
<i>XR1</i>	5'-TTGTTTCAGCTTGTCTTCAT-3'
<i>XF2</i>	5'-ATACAGCTGAGATCCCAGTG-3'
<i>XR2</i>	5'-TTGTGGTTGCTCTTCACCTG-3'
<i>CTF1</i>	5'-CCTATCCAGTCTTCAAGGTG-3'
<i>CTR1</i>	5'-CAGGACAACCTGAGGACTC-3'
<i>CTF2</i>	5'-AGTGCCAGGAGTCAAGGTTT-3'
<i>CTR2</i>	5'-GCATATCCTTGTCCCCCATG-3'
<i>MMRP1</i>	5'-CTGAAGGAGAAGATCTGCC-3'
<i>Mage-R1</i>	5'-CACACTCAGTCTCCAGAG-3'
<i>Mage-F</i>	5'-AGAAGATCTGCCWGTGGGTC-3' W = A ИЛИ T
<i>Mage-R2</i>	5'-GTGCTTGGCCCCCTCTTTC-3'

Таблица 2

Встречаемость мРНК раково-тестикулярных генов в периферической крови больных колоректальным раком до и после хирургического удаления опухоли

Ген	Частота обнаружения мРНК РТ генов		
	Периферическая кровь до операции (n=98)	Образцы опухолевых очагов (n=98)	Периферическая кровь через 7 дней после операции (n=98)
GAGE1-9	18% (18)	29% (28)	31% (30)
MAGEA1-6	33% (32)	55% (54)	35% (34)
MAGE-C1	25% (24)	10% (10)	21% (20)
XAGE1	29% (28)	33% (32)	29% (28)
SSX1,2,4	22% (22)	59% (58)	35% (34)
NY-ESO-I	14% (14)	33% (32)	12% (12)
мРНК не обнаружена	20% (20)	14% (14)	10% (10)
1 мРНК	41% (40)	14% (14)	33% (32)
2-4 мРНК	39% (38)	61% (60)	50% (48)
6-7 мРНК	0	10% (10)	7% (6)

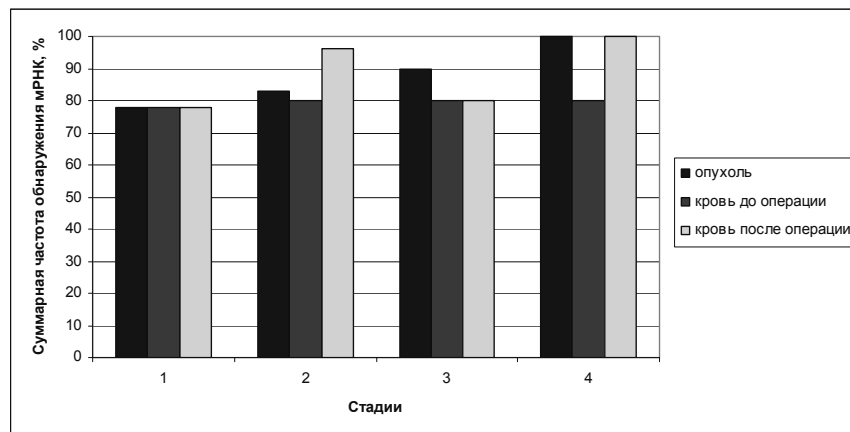


Рис. 2. Суммарная частота обнаружения мРНК раково-тестикулярных генов на разных стадиях колоректального рака.

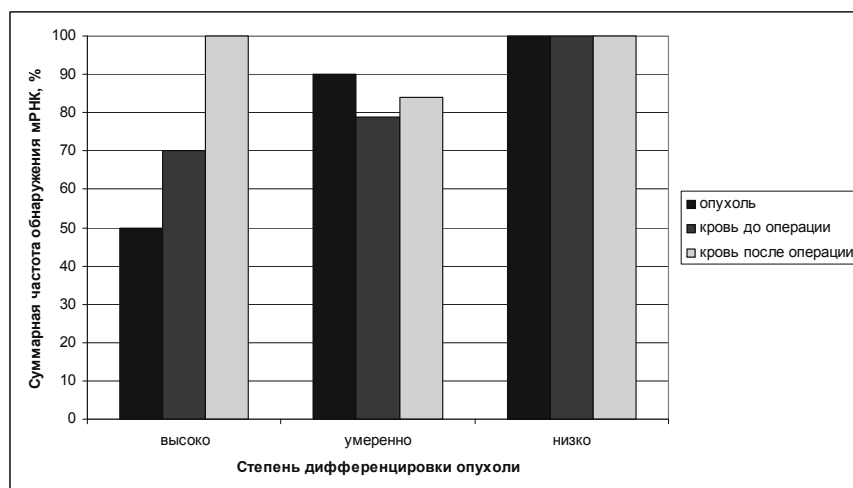


Рис. 3. Суммарная частота обнаружения мРНК РТГ генов при различной степени дифференцировки опухоли.

Индивидуальная встречаемость мРНК *GAGE1-8*, *NY-ESO1*, *SSX 1*; 2; 4 *MAGEC1*, *XAGE1*, *MAGEA1-6* была выше в тканях, чем в периферической крови больных колоректальным раком, причем как до, так и после операции, за исключением *MAGE-C1*. Максимально положительное число проб на *MAGE-C1* было зафиксировано в крови больных до операции (25%), несколько меньше (21%) – в крови после операции и минимальное количество положительных проб (10%) в опухолевых очагах.

Частота встречаемости мРНК раково-тестикулярных генов на разных стадиях заболевания

На первой стадии заболевания суммарная частота выявления мРНК раково-тестикулярных генов как в периферической крови, взятой до, так и после операции, а также в образцах опухолевых очагов составила 78% (14 из 18 образцов положительны). Начиная со второй стадии заболевания, суммарная частота обнаружения мРНК раково-тестикулярных генов в образцах опухолевых очагов была выше, чем в образцах периферической крови, взятых до операции (рис. 2).

В то же время, образцы периферической крови, взятые после операции, были чаще положительны, чем образцы тех же больных, взятые до операции. На второй стадии количество позитивных образцов периферической крови больных колоректальным раком, взятых после операции, было даже выше, чем количество положительных образ-

цов опухолевых очагов.

Раздельно мРНК *GAGE1-8*; *NY-ESO1*; *SSX1*; 2; 4 *MAGEC1*, *XAGE1*, *MAGEA1-6* генов обнаруживались на всех стадиях заболевания. Для большинства мРНК было показано, что мРНК раково-тестикулярных генов до операции в образцах периферической крови выявлялась реже, чем в образцах периферической крови тех же больных после операции, или в образцах опухолевых очагов. При этом на всех стадиях заболевания, кроме третьей, мРНК *MAGEC1* выявлялась чаще в образцах периферической крови, чем в образцах опухолевых очагов. Только на третьей стадии позитивных образцов опухоли было выявлено больше, чем позитивных образцов периферической крови. Такая же картина была показана и для мРНК *XAGE1* на четвертой стадии. Матричная РНК *XAGE1* у больных колоректальным раком на четвертой стадии чаще выявлялась в крови больных до и после операции, чем в образцах опухоли. В периферической крови, взятой после операции, как правило, мРНК раково-тестикулярных генов выявлялась не реже, чем в образцах опухолевых очагов тех же больных.

Частота обнаружения мРНК раково-тестикулярных генов при опухолях разной степени дифференцировки

Для образцов периферической крови, собранных до проведения операции, а также образцов клеток опухолевого очага, количество положительных проб было минимальным у больных, которые имели высокую степень дифференцировки опухо-

ли, а у больных с низкодифференцированной аденокарциномой мРНК *GAGE1-8*, *NY-ESO1*, *SSX1*; 2; 4, *MAGEC1*; *XAGE1*; *MAGEA1-6* генов выявлялась в 100 % образцов. Для пациентов с умереннодифференцированной аденокарциномой данные носили промежуточный характер (рис. 3).

После операции в образцах периферической крови, полученных от тех же больных с высокодифференцированной аденокарциномой мРНК *GAGE1-8*, *NY-ESO1*, *SSX1*; 2; 4, *MAGEC1*; *XAGE1*; *MAGEA1-6* генов были выявлены во всех случаях. При умеренной дифференцировке мРНК раково-тестикулярных генов выявлялись только в 84 % протестированных образцов, а при низкодифференцированной опухоли – в 100 % случаев.

При высокодифференцированной аденокарциноме в крови больных до операции наиболее часто выявлялись мРНК *MAGE-C1* и *XAGE1* – в 43 и 43% протестированных образцов. При умереннодифференцированной аденокарциноме мРНК *MAGE-C1* и *XAGE1* выявлялась реже (21 и 23 % случаев), при низкодифференцированной – в 25 и 25 % протестированных образцов периферической крови больных колоректальным раком, соответственно (рис. 3).

Для мРНК генов *MAGE-A1-6*, *GAGE1-8* и *SSX1*; 2; 4 обнаруживалась обратная тенденция. У больных с высокодифференцированной аденокарциномой мРНК *MAGE-A1-6*, *GAGE1-8* и *SSX1*; 2; 4 выявлялась в 29; 14 и 14 % случаев соответственно, при умеренно дифференцированной карциноме – в 31; 13 и 18 % случаев, соответственно. Максимально часто мРНК этих генов выявлялись в периферической крови больных колоректальным раком при низкодифференцированных опухолях, обладающих всеми характеристиками злокачественной опухоли в максимальной степени. Матричная РНК генов *MAGE-A1-6*, *GAGE1-8* и *SSX1*; 2; 4 выявлялась в крови этих больных в 50; 25 и 75 % протестированных образцов. Матричная РНК *NY-ESO1* выявлялась только в периферической крови больных с умереннодифференцированной аденокарциномой (18 % случаев). В крови больных с высоко- и низкодифференцированной аденокарциномой мРНК *NY-ESO1* не обнаруживалась.

В образцах клеток опухолевых очагов мРНК *MAGE-A1-6* реже всего выявлялась при высокодифференцированной аденокарциноме (50 %). При умеренно дифференцированной карциноме она обнаруживалась в 55% случаев, при низкодифференцированной – в 75 % случаев. Для мРНК *SSX1*; 2; 4 генов была показана обратная тенденция. При высокодифференцированной опухоли мРНК *SSX1*; 2; 4 генов была обнаружена в 67 % образцов опухолевых очагов. При умеренно и низкодифференцированной опухоли – в 61 и 50 % случаев соответственно. Матричная РНК *GAGE1-8* детектировалась только при умеренно- и низкодифференцированной опухоли (34 и 25 % случаев соответственно). При высокодифференцированной опухоли она не была выявлена ни в одном случае (0 %).

Матричная РНК *MAGE-C1* выявлялась только при умереннодифференцированных опухолях (13 % случаев), мРНК *XAGE1* выявлялась при высоко и умеренно дифференцированной аденокарциноме в 50 и 29 % случаев соответственно. В образцах опухолевых очагов мРНК гена *NY-ESO1* выявлялась на всех стадиях дифференцировки: в 17 % случаев при высокодифференцированной аденокарциноме, в 37 % случаев при умереннодифференцированной опухоли и в 25 % случаев – при низкой степени дифференцировки.

После проведения операции в периферической крови больных с высокодифференцированной аденокарциномой чаще всего (в 57 % случаев) обнаруживалась мРНК *XAGE1*. При умеренно- и низкодифференцированных опухолях она выявлена в 18 и 25 % образцов соответственно. Так же часто (в 50 % случаев) в периферической крови после операции у больных с высокодифференцированной аденокарциномой выявляли мРНК *MAGE-A1-6*, *GAGE1-8*. Матричные РНК *SSX1*; 2; 4; *NY-ESO1* и *MAGEC1* выявлялись реже (в 33; 17 и 33 % случаев соответственно). После операции мРНК генов *MAGE-A1-6* и *NY-ESO1* в периферической крови не выявлялись при низкодифференцированной аденокарциноме. При умеренной степени злокачественного перерождения частота выявления таких мРНК составила 37 и 18 % соответственно.

Частота выявления мРНК *GAGE1-8*, *SSX1*; 2; 4 и *MAGEC1* в периферической крови больных с умереннодифференцированной аденокарциномой после операции составила 26; 34 и 18 % соответственно. При низкодифференцированной – 50; 50 и 25 % соответственно.

Матричная РНК раково-тестикулярных генов при наличии метастазов

У 30 из 98 больных колоректальным раком выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах. У 5 человек выявлены метастазы в печень. Наличие регионарных и отдаленных метастазов не оказывало влияния на суммарную встречаемость мРНК раково-тестикулярных генов. Матричная РНК генов *MAGE-A1-6*, *MAGE-C*, *XAGE*, *NY-ESO*, *GAGE* и *SSX* была выявлена в 64 из 68 (94 %) образцах опухолевых очагов больных колоректальным раком без метастазов и в 28 из 30 образцах (93 %) опухолевых очагов больных с выявленными регионарными метастазами. У всех пяти больных, имеющих отдаленные метастазы в печень, была выявлена мРНК раково-тестикулярных генов в опухоли и периферической крови (100 %), при отсутствии метастазов в печень мРНК раково-тестикулярных генов выявлялась в 74 из 88 образцов опухолевых очагов и периферической крови (84 %). Различия в частоте выявления мРНК раково-тестикулярных генов были статистически не значимы ($p > 0,05$). Отличий в экспрессии отдельных раково-тестикулярных генов у больных с метастазами и без метастазов также выявлено не было, что, вероятно, связано с ограниченным количеством образцов для анализа. Наши данные согласуются с таковыми Р.М.S Alves et al. [22], которые при исследовании 41 первичной опухоли и 14 метастазов колоректального рака не обнаружили повышения экспрессии РТА при метастазировании. Однако М. Li et al. [28] сообщают, что экспрессия мРНК *NY-ESO-1* коррелирует со стадией заболевания и метастазированием.

Выводы

1. Выявление мРНК раково-тестикулярных генов можно использовать в качестве мониторинговых тестов.
2. Наличие в крови пациента, страдающего колоректальным раком, мРНК генов *MAGE-C1* и *XAGE1* может быть потенциальным маркером более благоприятного течения заболевания. В то же время, мРНК генов *MAGE-A1-6*, *GAGE1-8* и *SSX1,2,4* могут свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе.

Литература

1. Абраменко И.В., Белоус Н.И., Крячок И.А. и др. Экспрессия гена PRAME при множественной миеломе // *Терапевтический архив*. – 2004. – Т. 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. – С. 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., Демидов Л.В., Михайлова И.Н., Петенко Н.Н. Современные проблемы биотерапии опухолей // *Вестник Московского Онкологического Общества*. – 2008. – №1. – С. 6–10.
9. 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.
10. Дюкалова М.Б. Противоопухолевые вакцины на основе опухолевых клеток и их производных // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 3–8.
11. 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.
12. Мисюрин В.А. X-хромосомные раково-тестикулярные гены // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 3–10.
13. Мисюрин В.А. Аутосомные раково-тестикулярные гены // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 77–82.
14. 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.
15. Мисюрин В.А., Мисюрин А.В., Лукина А.Е. и др. Профили экспрессии раково-тестикулярных антигенов в клеточных линиях меланомы // *Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии*. – 2014. – Т. 31, № 2. – С. 104.
16. Михайлова И.Н., Ковалевский Д.А., Бурова О.С. и др. Экспрессия раково-тестикулярных антигенов в клетках меланомы человека // *Сибирский онкологический журнал*. – 2010. – № 1(37). – С. 29–39.
17. 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.
18. 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.
19. Михайлова Т.В., Барышникова М.А., Багирова Н.С. и др. Стерилизация многослойных протеолипосом // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 13–8.
20. 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.
21. 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.
22. 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. – P. 839–47.
23. Figueiredo D.L.A., Mamede R.C.M., Spagnoli G.C. et al. High expression of cancer testis antigens MAGE-A, MAGE-C1/CT7, MAGE-C2/CT10, NY-ESO-1, and GAGE in advanced squamous cell carcinoma of the larynx // *Head and Neck*. – 2011. – DOI 10.
24. Grizzi F., Franceschini B., Hamrick C. et al. Usefulness of cancer-testis antigens as biomarkers for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma // *J. of Translational Medicine*. – 2007. – 5. – P. 3.
25. Hanafuse T., Mohamed A.E.A., Domae S. et al. Serological identification of Tektin5 as a cancer/testis antigen and its immunogenicity // *BMC Cancer*. – 2012. – 12. – P. 520.
26. Kin Y., Jeoung D. The cancer/testis antigen CAGE induces MMP-2 through the activation of NF-kB and AP-1 // *BMB*. – 2009. – 42(11). – P. 758–63.
27. Koop A., Sellami N., Adam-Kinges S. et al. Down-regulation of the cancer/testis antigen 45(CT45) is associated with altered tumor cell morphology, adhesion and migration // *Cell Communication and Signaling*. – 2013. – 11. – P. 41.
28. Li M., Yuan Y.-H., Han Y. et al. Expression profile of cancer-testis genes pn 121 human colorectal cancer tissue and adjacent normal tissue // *Clinical Cancer Research*. – 2005. – 11. – P. 1809–14.
29. 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.
30. Smith H.A., McNeel G.G. The SSX family of cancer-testis antigens as target proteins for tumour therapy // *Clinical and Development Immunology*. – 2010. – ID150591.