

# Особенности экспрессии генов иммунных контрольных точек при светлоклеточном почечно-клеточном раке

Апанович Н.В., Алимов А.А., Апанович П.В., Кузеванова А.Ю., Мансорунов Д.Ж., Карпухин А.В.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»  
115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Внедрение в терапию рака новых препаратов на основе ингибирования иммунных контрольных точек (ИКТ) существенно улучшило прогноз для больных. Тем не менее, такая терапия не всегда эффективна. Для вскрытия возможных причин этого мы изучили уровни экспрессии *PD-L1* и других генов ИКТ – *IDO1*, *CEACAM1*, *PVR*, *TDO2*, *CD276*, *GAL9* и *ADAM17* в образцах светлоклеточного почечно-клеточного рака. В результате анализа выявили наиболее часто экспрессирующиеся совместно с *PD-L1* гены – *IDO1*, *TDO2*, *CD276*, *GAL9* и *ADAM17*. Значимую корреляцию с экспрессией *PD-L1* имела экспрессия генов *ADAM17*, *PVR* и *CD276*. Полученные данные могут иметь значение для дальнейшего развития терапии на основе блокирования ИКТ, включая *PD-L1*.

**Ключевые слова:** рак почки, иммунотерапия, экспрессия генов

**Для цитирования:** Апанович Н.В., Алимов А.А., Апанович П.В., Кузеванова А.Ю., Мансорунов Д.Ж., Карпухин А.В. Особенности экспрессии генов иммунных контрольных точек при светлоклеточном почечно-клеточном раке. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 64-65

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.06.64-65

**Автор для корреспонденции:** Александр Васильевич Карпухин; **e-mail:** karpukhin@med-gen.ru

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 20.05.2020

## Expression levels of immune control points genes in renal cell carcinoma

Apanovich N.V., Alimov A.A., Apanovich P.V., Kuzevanova A.Yu., Mansorunov D.Zh., Karpukhin A.V.

Research Centre for Medical Genetics  
Moskvorechye st., 1, Moscow, 115522, Russia

The introduction of new drugs based on the inhibition of immune control points (ICP) into cancer therapy has significantly improved the prognosis for patients. However, such therapy is not always effective. To reveal the possible reasons for this, we studied the expression levels of *PD-L1* and other ICP genes – *IDO1*, *CEACAM1*, *PVR*, *TDO2*, *CD276*, *GAL9* and *ADAM17* in samples of clear cell renal cell carcinoma. The analysis revealed the genes most often expressed together with *PD-L1* – *IDO1*, *TDO2*, *CD276*, *GAL9* and *ADAM17*. Significant correlation with the expression of *PD-L1* was found for the expression of *ADAM17*, *PVR*, and *CD276* genes. The data obtained may be important for the further development of therapy based on blocking ICP, including *PD-L1*.

**Keywords:** renal cell carcinoma, immunotherapy, gene expression

**For citation:** Apanovich N.V., Alimov A.A., Apanovich P.V., Kuzevanova A.Yu., Mansorunov D.Zh., Karpukhin A.V. Expression levels of immune control points genes in renal cell carcinoma. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 64-65 (In Rus)

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.06.64-65

**Corresponding author:** Karpukhin A.V.; **e-mail:** karpukhin@med-gen.ru

**Funding.** The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 20.05.2020

Светлоклеточный почечно-клеточный рак (скПКР) является наиболее частым (порядка 80%) и агрессивным вариантом рака почки. На поздних стадиях скПКР при наличии метастазов актуальна лекарственная терапия. В последнее время в клиническую практику внедрены новые иммунотерапевтические препараты (ИП), механизм действия которых основан на ингибировании иммунных контрольных точек (ИКТ), что улучшило прогноз заболевания для многих пациентов со злокачественными новообра-

зованиями, в том числе с раком почки. В то же время, отмечается недостаточная эффективность блокирования *PD-L1* при скПКР [1]. ИКТ ингибируют цитолитическую активность Т-лимфоцитов, что необходимо для предотвращения аутоиммунного повреждения тканей. К наиболее изученным и существенным представителям ИКТ относятся рецептор и лиганд программируемой клеточной гибели *PD-1* и *PD-L1* [2]. Опухолевые клетки экспрессируют ИКТ, к основным из которых относится *PD-L1*, тем самым обретая способ-

ность уклоняться от иммунного контроля. Цель работы направлена на изучение функциональных особенностей опухолей скПКР, которые могут быть связаны с недостаточной эффективностью такой терапии. Одной из причин для этого могут являться дополнительно экспрессируемые опухолевыми клетками ИКТ, помимо блокируемых. Задачами работы явилось исследование экспрессии восьми генов, влияющих на противоопухолевую активность иммунной системы, и их связи с экспрессией PD-L1.

### Материалы и методы

Было исследовано 30 образцов ткани почки (опухолевая ткань – скПКР и морфологически нормальная ткань той же почки). Выделение суммарной (тотальной) РНК производили с использованием набора RNeasy Mini Kit (QIAGEN, США). Полимеразную цепную реакцию в реальном времени (ПЦР-РВ) проводили с использованием готовой смеси для ПЦР-РВ фирмы Евrogen (Россия) qPCRmix-HS SYBR и оригинальными олигонуклеотидными праймерами для каждого определяемого гена. В качестве эндогенного контроля использовали ген *GAPDH*. Расчет относительной экспрессии проводили с помощью программного обеспечения Step One Software методом  $\Delta\Delta Ct$  (RQ). Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0.

### Результаты

При изучении экспрессии генов *PD-L1*, *IDO1*, *CEACAM1*, *PVR*, *TDO2*, *CD276*, *GAL9* и *ADAM17* в опухолях скПКР относительно нормальной ткани, выявили, что с высокой частотой, превышающей или равной частоте экспрессии *PD-L1* (36,7%), экспрессируются также гены *IDO1* (63,3%), *TDO2* (46,7%), *CD276* (46,7%), *GAL9* (63,3%) и *ADAM17* (36,7%). Также проанализировали частоту экспрессии изучаемых генов при одновременно повышенной экспрессии *PD-L1*, что может быть важно с точки зрения эффекта от блокирования PD-L1. Те же гены, которые наиболее часто экспрессируются – *IDO1*, *TDO2*, *CD276*, *GAL9* и *ADAM17*

– с частотой, превышающей 50%, экспрессируются и при экспрессии гена *PD-L1*. Это вызывает вопрос о генах с коррелирующей с *PD-L1* экспрессией. Значимую корреляцию с экспрессией *PD-L1* продемонстрировала экспрессия генов *ADAM17*, *PVR* и *CD276* ( $R = 0,74$ ;  $0,39$  и  $0,38$ , соответственно). Ген *CD276* экспрессирует ингибирующий иммунную систему лиганд В7Н3 – ИКТ, против которой имеется лекарственное средство [3]. Полученный нами результат указывает на важность определения экспрессии как *PD-L1* (что признано существенным для предсказания чувствительности к анти PD-L1 терапии), так и В7Н3 при применении терапии против любой из указанных контрольных точек. При одновременной экспрессии этих генов может быть эффективным применение двух соответствующих препаратов при терапии. Ген *PVR*, хотя имеет коррелирующую с *PD-L1* экспрессию, но экспрессируется при скПКР сравнительно нечасто. Наиболее существенно с *PD-L1* коррелирует экспрессия гена *ADAM17*, который рассматривается в качестве перспективной мишени для иммунотерапии [4].

### Заключение

Впервые получены данные о корреляции экспрессии *PD-L1* с экспрессией ряда генов, связанных с регуляцией иммунного ответа. Это может иметь принципиальное значение для дальнейшего развития и повышения эффективности противоопухолевой терапии на основе блокирования иммунных контрольных точек.

### Литература/References

1. Kammerer-Jacquet S.F., Deleuze A., Saout J., et al. Targeting the PD-1/PD-L1 Pathway in Renal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2019; 20(7):1692.
2. Luyo M., Carril-Ajuria L., Schutz F., Castellano D., De Velasco G. Double Immune Checkpoint Blockade in Renal Cell Carcinoma. *Kidney Cancer* 2019; 3(3):163–170.
3. Picarda E., Ohaegbulam K.C., Zang X. Molecular Pathways: Targeting B7-H3 (CD276) for Human Cancer Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2016; 22(14):3425–3431.
4. Moss M.L., Minond D. Recent Advances in ADAM17 Research: A Promising Target for Cancer and Inflammation. *Mediators Inflamm* 2017; 2017:9673537.