

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.06.24-31>

Особенности экспрессии иммунных контрольных точек в микросателлитно стабильных опухолях рака желудка

Мансорунов Д.Ж.¹, Кипкеева Ф.М.¹, Музаффарова Т.А.¹, Никулин М.П.², Малихова О.А.², Апанович Н.В.¹, Алимов А.А.¹

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

2 – ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

Рак желудка (РЖ) характеризуется агрессивным течением и является одной из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний. Стандартные схемы лечения не всегда эффективны при этом заболевании, поэтому разработка новых подходов терапии и поиск предиктивных маркеров представляется актуальной научной задачей. Перспективными терапевтическими мишенями при злокачественных новообразованиях являются иммунные контрольные точки (ИКТ). Для понимания патогенеза и оптимизации терапии активно исследуется вклад ИКТ в процессы опухолевой прогрессии. В данном исследовании на выборке пациентов с микросателлитно стабильным фенотипом опухоли РЖ были изучены уровни экспрессии генов ИКТ и их коэкспрессия с генами, вовлеченными в эпителиально-мезенхимальный переход. Проведена оценка ассоциации экспрессии этих генов с клиническими характеристиками РЖ. Показано, что для низкодифференцированных опухолей характерно понижение экспрессии генов *CD276* и *PVR* ($p < 0,05$). Также обнаружено, что развитие метастазов ассоциировано с повышением уровня экспрессии гена *TDO2*. В случае неметастатического РЖ была выявлена корреляционная связь между уровнями экспрессии генов *CD44* и *CD276*. В группе метастатического РЖ корреляционная связь уровней экспрессии выявлена между генами *ADAM17*, *PVR*, *CD276* и генами *CD44*, *SNAI1*. Полученные данные дополняют представление о молекулярно-генетических механизмах, регулирующих прогрессию опухоли, и могут внести вклад в разработку новых терапевтических подходов, предполагающих совместное ингибирование генов, коэкспрессия которых является особенностью данной нозологии.

Ключевые слова: ген, экспрессия, рак желудка, иммунные контрольные точки, эпителиально-мезенхимальный переход, микросателлитная нестабильность.

Для цитирования: Мансорунов Д.Ж., Кипкеева Ф.М., Музаффарова Т.А., Никулин М.П., Малихова О.А., Апанович Н.В., Алимов А.А. Особенности экспрессии иммунных контрольных точек в микросателлитно стабильных опухолях рака желудка. *Медицинская генетика* 2023; 22(6): 24-31.

Автор для корреспонденции: Мансорунов Данзан Жаргалович; e-mail: gah3ah@mail.ru

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 01.06.2023

Features of immune checkpoint expression in microsatellite stable gastric cancer

Mansorunov D.Zh.¹, Kipkeeva F.M.¹, Muzaffarova T.A.¹, Nikulin M.P.², Malikhova O.A.², Apanovich N.V.¹, Alimov A.A.¹

1 – Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechye str, Moscow, 115522, Russian Federation

2 – FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation
23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

Gastric cancer (GC) is an aggressive tumor that is one of the leading causes of death from cancer. Treatment regimens are not often effective for this disease, so the development of new approaches to therapy and the search for predictive markers seems to be an urgent scientific task. Immune checkpoints (ICs) are promising therapeutic targets for malignant neoplasms. To understand the pathogenesis and optimize therapy, the role of ICs in tumor progression is being actively studied. In this study, IC gene expression levels and their co-expression with epithelial-mesenchymal transition-related genes were examined in a sample of patients with a microsatellite stable GC tumor phenotype. The association of the expression of these genes with the clinical characteristics of GC was assessed. It was found that the expression of the *CD276* and *PVR* genes was reduced in low-differentiated tumors ($p < 0.05$). The development of metastases is associated with an increased level of *TDO2* gene expression. In non-metastatic GC, a correlation was found between the expression

levels of the *CD44* and *CD276* genes. In metastatic GC, a correlation of expression levels was found between the *ADAM17*, *PVR*, *CD276* genes and the *CD44*, *SNAI1* genes. The findings add to the understanding of the molecular genetic mechanisms that regulate tumor progression and may contribute to the development of new therapeutic approaches involving mutual inhibition of genes.

Keywords: gene, expression, gastric cancer, immune checkpoint, epithelial-mesenchymal transition, microsatellite instability.

For citation: Mansorunov D.Zh., Kipkeeva F.M., Muzaffarova T.A., Nikulin M.P., Malikhova O.A., Apanovich N.V., Alimov A.A. Features of immune checkpoint expression in microsatellite stable gastric cancer. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2023; 22(6): 24-31. (In Russ.)

Corresponding author: Danzan Zh. Mansorunov; e-mail: gah3ah@mail.ru

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

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

Accepted: 01.06.2023

Введение

Рак желудка (РЖ) является одним из наиболее распространенных видов рака, занимает 5-е место по заболеваемости и 4-е место по смертности в мире [1]. В России за 2021 г. было выявлено более 32 тыс. случаев РЖ [2]. Стандартом терапии РЖ являются комбинации производных платины с фторпиримидином, такие как XELOX (оксалиплатин и капецитабин) и mFOLFOX6 (оксалиплатин, кальция фолинат и 5-фторурацил) [3]. Однако у значительной части пациентов эти терапевтические схемы являются недостаточно эффективными. Поэтому разработка новых подходов терапии и поиск предиктивных маркеров представляется актуальной научной задачей.

Существует несколько классификаций РЖ, в том числе построенных с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли, в частности, предложенные консорциумами The Cancer Genome Atlas (TCGA) и Asian Cancer Research Group (ACRG) [4,5]. В обеих молекулярно-генетических классификациях выделяют РЖ с микросателлитно стабильным и микросателлитно нестабильным фенотипом. Микросателлитная нестабильность используется в клинической практике как предиктивный маркер, наличие которого является показанием для назначения иммунотерапии [6].

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) рассматриваются как одно из наиболее перспективных направлений в лекарственной терапии онкологических заболеваний. В основе этой терапии лежит блокирование ИКТ моноклональными антителами, что препятствует ускользанию опухоли от иммунного ответа. Широкое распространение получили моноклональные антитела против таких ИКТ, как PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб, цемипламб), PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб) и CTLA-4 (ипилимумаб, тремелимуаб). Необходимо отметить, что данный тип терапии более эффективен у когорты пациентов с микросателлитно нестабильным фенотипом опухоли. Согласно

имеющимся данным, доля таких пациентов с РЖ составляет от 10 до 22% [7].

В настоящее время активно исследуется вклад ИКТ в процессы опухолевой прогрессии. В частности, имеются данные о связи ИКТ с механизмами, регулирующими эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и метастазирование при разных типах рака. Так, при гепатоцеллюлярной карциноме повышенная экспрессия *CD276* значительно коррелировала с метастазированием. В опухолевых клетках с нокдауном *CD276* экспрессия Е-кадгерина повышалась, в то время как экспрессия N-кадгерина и виментина подавлялась [8]. В экспериментах на клеточных линиях почечно-клеточного рака и плоскоклеточного рака головы и шеи было показано, что при сверхэкспрессии PD-L1 наблюдалось подавление экспрессии эпителиальных маркеров наряду с активацией мезенхимальных маркеров [9, 10]. При РЖ было показано, что ЭМП приводит к повышению уровня экспрессии PD-L1 [11]. Однако сведения о вовлеченности генов ИКТ в процесс метастазирования опухоли при РЖ еще требуют уточнений. В данном исследовании на выборке пациентов с РЖ с микросателлитно стабильным фенотипом опухоли были изучены уровни экспрессии генов ИКТ и их коэкспрессия с генами, вовлеченными в ЭМП. Проведена оценка ассоциации экспрессии этих генов с клиническими характеристиками РЖ. Полученные данные дополняют представление о молекулярно-генетических механизмах, регулирующих прогрессию опухоли и могут оказаться полезными при разработке новых подходов терапии.

Методы

Образцы

Образцы РЖ (норма/опухоль) были получены в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Гистопатологическую характеристику

образцов тканей желудка проводили согласно рекомендациям 8-го издания классификации AJCC. В выборку были включены образцы ткани от 51 пациента, среди них 25 мужчин и 26 женщин. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза — 63,2 года. Распределение в выборке по стадиям: стадия I — 6 человек, стадия II — 16 человек, стадия III — 15 человек, стадия IV — 14 человек. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (протокол № 7/4 от 9 ноября 2020 г.). Все пациенты подписали информированное согласие.

Анализ микросателлитной неустойчивости

ДНК выделяли из образцов опухолевой и нормальной ткани желудка с использованием набора QIAamp Fast DNA Tissue Kit (Qiagen, США) в соответствии с рекомендациями производителя. Количество и качество ДНК оценивали спектрофотометрически. ПЦР проводили общепринятым методом. В ходе реакции амплифицировали мононуклеотидные микросателлитные локусы BAT-25, BAT-26, NR21, NR24 и NR27, согласно существующему протоколу [12]. Анализ продуктов ПЦР осуществляли с использованием прибора 3500xL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Данные анализировали при помощи программного обеспечения (ПО) GeneMapper (Applied Biosystems, США). Интерпретацию результатов фрагментного анализа проводили согласно рекомендациям ESMO [13].

Анализ экспрессии генов

РНК выделяли с использованием набора RNeasy Mini Kit (Qiagen, США) в соответствии с рекомендациями производителя. Количество и качество РНК оценивали с помощью спектрофотометрии и электрофоретического разделения в агарозном геле. Реакцию обратной транскрипции осуществляли с использованием набора MMLV RT (Евроген, Россия). Флуоресцентный сигнал при проведении ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) регистрировали с использованием прибора QuantStudio 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США). Реакционную смесь для ПЦР готовили на основе набора реактивов qPCRmix-HS SYBR + HighROX Master Mix (Евроген, Россия).

В 51 паре образцов РЖ (опухоль/норма) изучали экспрессию генов *ADAM17*, *PVR*, *TDO2*, *CD274*, *CD276*, *CEACAM1*, *IDO1*, *LGALS3*, *LGALS9*, *HHLA2*, *CD44*, *SNAI1*, *ZEB1*, *ZEB2*, *CDH1*. Ген *GAPDH* исполь-

зовали в качестве эндогенного контроля. Относительный уровень экспрессии мРНК каждого гена рассчитывали в опухолевых тканях по отношению к нормальной ткани желудка с помощью ПО QuantStudio Design and Analysis (Applied Biosystems, США) методом $\Delta\Delta C_t$ (RQ). Последовательности праймеров для каждого гена и размер ампликонов перечислены в табл. 1.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием ПО Statistica 10.0 и MedCalc. Группы сравнивали между собой, основываясь на критериях Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Для всех видов анализа статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Для исследования были отобраны образцы ткани 51 пациента. Характеристики образцов представлены в табл. 2. В результате гистопатологического анализа все образцы были классифицированы как аденокарцинома. В 49% случаев наблюдали низкую степень дифференцировки клеток опухоли. Метастазы в лимфатические узлы имели место в 65% случаев, отдаленные — в 27% случаев. У большинства пациентов опухоль была локализована в теле желудка.

С целью уточнения молекулярно-генетических характеристик образцов ткани опухоли в анализируемой выборке было проведено тестирование на наличие микросателлитной неустойчивости. В 48 (94%) случаях микросателлитная неустойчивость отсутствовала. Как отмечалось выше, для пациентов с микросателлитно стабильным фенотипом опухоли частота объективного ответа при назначении иммунотерапевтических препаратов на основе моноклональных антител против ИКТ значительно ниже, чем у пациентов с микросателлитно нестабильным фенотипом опухоли. Для понимания патогенеза и оптимизации терапевтических подходов при лечении РЖ у пациентов с микросателлитно стабильным фенотипом опухоли нами была предпринята попытка выявить особенности экспрессии генов, обеспечивающих иммунотолерантность и прогрессию опухоли. Изучена экспрессия генов ИКТ и их коэкспрессия с генами ЭМП.

В анализируемой выборке микросателлитно стабильных опухолей РЖ были исследованы уровни экспрессии следующих генов ИКТ: *ADAM17*, *PVR*, *TDO2*, *CD274*, *CD276*, *CEACAM1*, *IDO1*, *LGALS3*, *LGALS9*,

HHLA2. Показано, что для низкодифференцированных опухолей характерно достоверное понижение экспрессии генов *CD276* и *PVR* ($p < 0,05$). Также обнаружено, что развитие метастазов ассоциировано с повышением уровня экспрессии гена *TDO2* (рисунок), вовлеченного в метаболизм триптофана, что не противоречит результатам других исследований [14].

Исследование корреляционных связей между экспрессией генов ИКТ и генов *CD44*, *SNAI1*, *ZEB1*, *ZEB2*, *CDH1*, вовлеченных в ЭМП, показало наличие связи между экспрессией генов ИКТ *ADAM17*, *PVR*, *CD276* и генами *CD44*, *SNAI1* (табл. 3). На следующем этапе анализа коэкспрессию генов ИКТ и ЭМП оценивали при неметастатическом и метастатическом РЖ.

Таблица 1. Последовательности праймеров для ПЦР-РВ.

Table 1. Primer sequences for real-time PCR.

Ген	Направление	Последовательность (5'→3')	Длина продукта (п.н.)
<i>GAPDH</i>	Forward	GGCTGCTTTTAACTCTGG	190
	Reverse	GGAGGGATCTCGCTCC	
<i>ADAM17</i>	Forward	GCTTGGATCTTGGCAAGTGT	150
	Reverse	CATCGACATAGGGCACACAG	
<i>IDO1</i>	Forward	CCAGCTATCAGACGGTCTG	228
	Reverse	CGGACTGAGGGATTGACTC	
<i>CD274</i>	Forward	GTGCCGACTACAAGCGAATT	104
	Reverse	TGTCAGTTCATGTTCAAGGTTG	
<i>PVR</i>	Forward	CTACACCTGCCTGTTTCGTC	186
	Reverse	TCTGAGTGCCAGGTGATTG	
<i>TDO2</i>	Forward	TCCTCAGGCTATCACTACCTGC	110
	Reverse	ATCTTCGGTATCCAGTGTCGG	
<i>CD276</i>	Forward	GGCTGTCTGTCTGTCTCATTG	176
	Reverse	TCCATCATCTTCTTTGCTGTCA	
<i>LGALS9</i>	Forward	GATGAGAATGCTGTGGTCCG	260
	Reverse	GAAGCCGCCTATGTCTGCA	
<i>CEACAM1</i>	Forward	TCTACCCCTGAACCTTTGAAGCCCA	150
	Reverse	TGAGAGACTTGAATACATCAGCACTG	
<i>HHLA2</i>	Forward	AGTGGTGCTAAAGGTGGGAGTT	154
	Reverse	CATGTTGTTTTCAGAGATAGGTGTGT	
<i>LGALS3</i>	Forward	GGCCACTGATTGTGCCTTAT	154
	Reverse	AAGCGTGGGTAAAGTGGAAG	
<i>CD44</i>	Forward	GCCTTGGCTTTGATTCTTGC	152
	Reverse	ATTCCTGAGACTTGCTGGC	
<i>SNAI1</i>	Forward	GCTGCAGGACTCTAATCCAGA	84
	Reverse	ATCTCCGAGGTGGGATG	
<i>ZEB1</i>	Forward	GCCAACAGACCAGACAGTGTT	95
	Reverse	TTTCTTGCCCTTCCTTTCTG	
<i>ZEB2</i>	Forward	CAAGAGGCGCAAACAAGC	128
	Reverse	GGTTGGCAATACCGTCATCC	
<i>CDH1</i>	Forward	CGGACGATGATGTGAACACC	213
	Reverse	TTGCTGTTGTGCTTAACCCC	

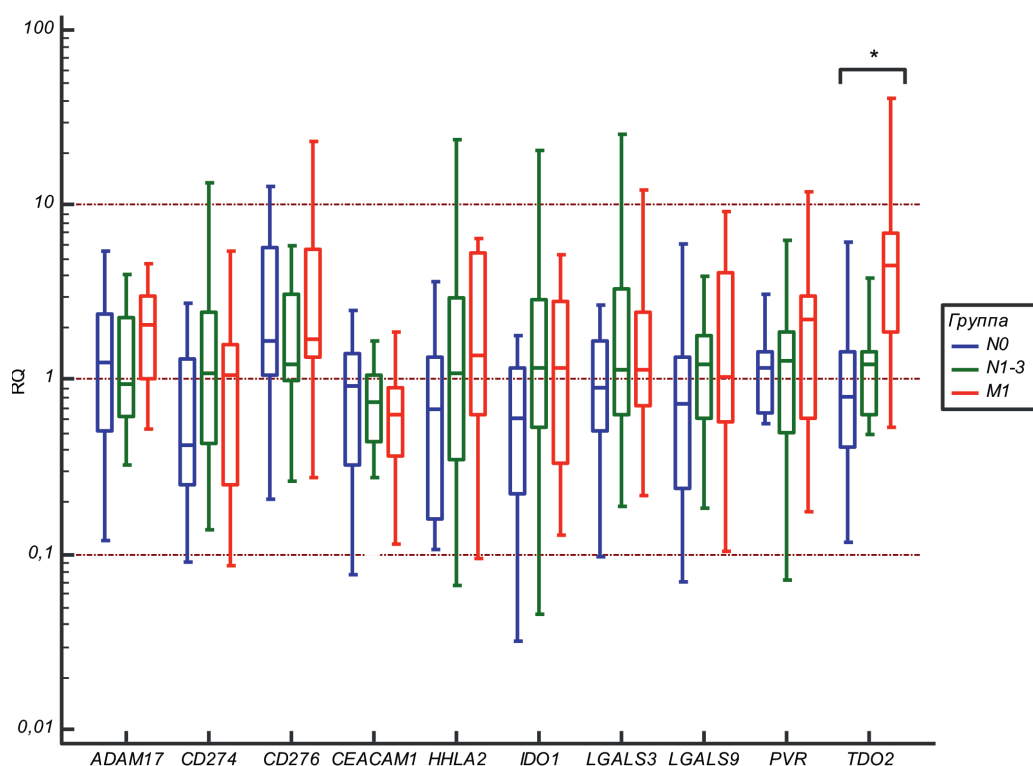


Рисунок. Изменение экспрессии генов ИКТ при метастазировании.

* – значимые различия ($p = 0,017$; критерий Краскела-Уоллиса).

Figure. Changes in IC gene expression during metastasis

* – significant differences ($p = 0,017$; Kruskal–Wallis test).

Таблица 2. Гистопатологические характеристики образцов РЖ.

Table 2. Histopathological characteristics of GC samples.

Характеристика		Количество пациентов
Локализация опухоли	Кардиальный отдел	10
	Тело	25
	Антральный отдел	16
Степень дифференцировки опухоли	Высокая/умеренная	26
	Низкая	25
Тип по классификации Lauren	Кишечный	29
	Диффузный	22
Наличие микросателлитной нестабильности	MSS	48
	MSI-H	3
Глубина инвазии опухоли (T)	1-2	9
	3-4	42
Наличие метастазов в лимфатических узлах (N)	0	18
	1	17
	2-3	16
Наличие отдаленных метастазов (M)	M0	37
	M1	14

Примечание: MSS – отсутствие микросателлитной нестабильности, MSI-H – наличие микросателлитной нестабильности в ≥ 2 локусах.

В случае неметастатического РЖ была выявлена корреляционная связь между уровнями экспрессии только одной пары генов: *CD44* – *CD276* (табл. 4). Оба гена являются трансмембранными белками, обеспечивающими выживаемость опухолевой клетки в ходе прогрессии. Полученные данные позволяют предположить, что экспрессия этих генов регулируется общими механизмами и может являться одной из причин уклонения опухоли от иммунного надзора на ранних стадиях. По имеющимся на сегодняшний день сведениям, ассоциация между экспрессией *CD44* и *CD276* была показана при глиоме [15]. Для РЖ полученная ассоциация выявлена впервые.

В группе метастатического РЖ корреляционная связь между уровнями экспрессии обнаружена для значительно большего количества генов (табл. 5). Так же, как и при неметастатическом РЖ, наблюдалась коэкспрессия генов *CD44* и *CD276*, что, скорее всего, можно рассматривать как молекулярно-генетическую особенность данной нозологии. Кроме этого, были выявлены связи между уровнями экспрессии *CD44* и экспрессией генов *ADAM17* и *PVR*. Также при метастатическом РЖ выявлена корреляционная связь между экспрессией гена транскрипционного ядерного фактора *SNAIL* и генами *ADAM17*, *PVR* и *CD276*, что не противоречит результатам, полученным на образ-

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа экспрессии генов ИКТ и ЭМП при микросателлитно стабильном РЖ.

Table 3. Correlation of IC and EMT gene expression in microsatellite stable GC.

	<i>CD44</i>	<i>SNAIL</i>	<i>ZEB1</i>	<i>ZEB2</i>	<i>CDH1</i>
<i>ADAM17</i>	0,54*	0,52*	0,31	0,34	0,46
<i>IDO1</i>	0,15	0,25	0,34	0,36	-0,00
<i>CD274</i>	0,17	0,39	0,31	0,37	0,12
<i>PVR</i>	0,51*	0,55*	0,35	0,29	0,45
<i>TDO2</i>	0,06	0,31	0,32	0,12	-0,02
<i>CD276</i>	0,61*	0,45*	0,28	0,27	0,24
<i>LGALS9</i>	0,17	0,40	0,25	0,22	0,39
<i>CEACAM1</i>	-0,39	-0,13	0,01	-0,08	-0,23
<i>HHLA2</i>	0,12	-0,09	-0,07	0,01	0,31
<i>LGALS3</i>	0,27	0,15	0,12	0,23	0,42

Примечание: * - значимые коэффициенты корреляции по Спирмену ($p < 0,01$)

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа экспрессии генов ИКТ и ЭМП при неметастатическом РЖ.

Table 4. Correlation of IC and epithelial-mesenchymal transition gene expression in non-metastatic GC.

	<i>CD44</i>	<i>SNAIL</i>	<i>ZEB1</i>	<i>ZEB2</i>	<i>CDH1</i>
<i>ADAM17</i>	0,63	0,29	0,29	0,23	0,52
<i>IDO1</i>	0,21	0,64	0,55	0,62	-0,28
<i>CD274</i>	0,46	0,32	0,34	0,35	-0,12
<i>PVR</i>	0,62	0,57	0,39	0,34	0,38
<i>TDO2</i>	-0,32	0,04	0,35	0,19	-0,14
<i>CD276</i>	0,66*	0,38	0,26	0,24	0,38
<i>LGALS9</i>	0,06	0,20	-0,01	0,12	0,24
<i>CEACAM1</i>	-0,45	-0,00	-0,12	-0,16	-0,10
<i>HHLA2</i>	0,13	0,05	-0,11	-0,18	0,18
<i>LGALS3</i>	0,36	0,17	0,35	0,31	0,33

Примечание: * - значимые коэффициенты корреляции по Спирмену ($p < 0,01$)

Таблица 5. Результаты корреляционного анализа экспрессии генов ИКТ и ЭМП при метастатическом РЖ.**Table 5.** Correlation of IC and epithelial-mesenchymal transition gene expression in metastatic GC.

	<i>CD44</i>	<i>SNAIL</i>	<i>ZEB1</i>	<i>ZEB2</i>	<i>CDH1</i>
<i>ADAM17</i>	0,54*	0,62*	0,26	0,40	0,43
<i>IDO1</i>	0,17	0,06	0,28	0,28	0,13
<i>CD274</i>	0,08	0,37	0,30	0,35	0,31
<i>PVR</i>	0,47*	0,50*	0,29	0,25	0,40
<i>TDO2</i>	0,22	0,35	0,30	0,07	0,07
<i>CD276</i>	0,60*	0,52*	0,24	0,30	0,30
<i>LGALS9</i>	0,24	0,35	0,32	0,25	0,44
<i>CEACAM1</i>	-0,42	-0,20	0,12	-0,07	-0,17
<i>HHLA2</i>	0,13	-0,24	-0,12	0,04	0,06
<i>LGALS3</i>	0,26	0,11	0,03	0,22	0,56

Примечание: * - значимые коэффициенты корреляции по Спирмену ($p < 0,01$)

цах других типов рака и клеточных линиях. В работе на клеточных линиях РЖ было показано, что нокдаун гена *ADAM17* приводил к подавлению уровней экспрессии мезенхимальных маркеров, в том числе *Snail*, и наоборот, гиперэкспрессия *ADAM17* приводила к повышению уровней экспрессии этих маркеров [16]. При гепатоцеллюлярной карциноме снижение экспрессии *ADAM17* приводило к подавлению ЭМП [17]. В экспериментах на клеточных линиях рака молочной железы было показано, что повышенный уровень экспрессии *CD155* был связан с мезенхимальным фенотипом клеток [18].

Обнаруженная в данной работе ассоциация генов ИКТ и ЭМП при РЖ не была описана ранее. Полученные результаты могут внести вклад в разработку новых терапевтических подходов, предполагающих совместное ингибирование генов, коэкспрессия которых является особенностью данной нозологии.

Выводы

В данном исследовании на выборке пациентов с РЖ с микросателлитно стабильным фенотипом впервые обнаружена корреляционная связь между уровнями экспрессии генов *ADAM17*, *PVR*, *CD276* и генами *CD44* и *SNAIL*, ассоциированными с ЭМП. Для остальных генов такая связь не была выявлена. Полученные сведения могут оказаться полезными при разработке новых подходов терапии, а также создания прогностических моделей, основанных на молекулярно-генетическом тестировании. Продолжение исследований

в данной области позволит значительно расширить наши представления о молекулярных механизмах, регулирующих прогрессию РЖ.

Литература

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May 4;71(3):209–249.
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022.
3. Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Злокачественные опухоли. 2022 Dec 24;12(3s2-1):382–400.
4. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014 Sep 11;513(7517):202–209.
5. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med.* 2015 May 20;21(5):449–456.
6. Prescribing information for KEYTRUDA® (pembrolizumab). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125514s1281bl.pdf
7. Ratti M., Lampis A., Hahne J.C. et al. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci.* 2018 Nov 1;75(22):4151–4162.
8. Kang F.B., Wang L., Jia H.C. et al. B7-H3 promotes aggression and invasion of hepatocellular carcinoma by targeting epithelial-to-mesenchymal transition via JAK2/STAT3/Slug signaling pathway. *Cancer Cell Int.* 2015 Apr 21;15(45).
9. Wang Y., Wang H., Zhao Q. et al. PD-L1 induces epithelial-to-mesenchymal transition via activating SREBP-1c in renal cell carcinoma. *Med Oncol.* 2015 Aug;32(8):212.

10. Ock C.Y., Kim S., Keam B. et al. PD-L1 expression is associated with epithelial-mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016 Mar 29;7(13):15901–15914.
11. Xu D., Li J., Li R. et al. PD-L1 Expression Is Regulated By NF- κ B During EMT Signaling In Gastric Carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2019 Nov 25;12:10099–10105.
12. Goel A., Nagasaka T., Hamelin R., Boland C.R. An Optimized Pentaplex PCR for Detecting DNA Mismatch Repair-Deficient Colorectal Cancers. *Najbauer J*, editor. *PLoS One*. 2010 Feb 24;5(2):e9393.
13. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L. et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1232–1243.
14. Pham Q.T., Taniyama D., Akabane S. et al. Essential Roles of TDO2 in Gastric Cancer: TDO2 Is Associated with Cancer Progression, Patient Survival, PD-L1 Expression, and Cancer Stem Cells. *Pathobiology*. 2023;90(1):44–55.
15. Xiao Y., Yang K., Wang Z. et al. CD44-Mediated Poor Prognosis in Glioma Is Associated With M2-Polarization of Tumor-Associated Macrophages and Immunosuppression. *Front Surg*. 2022 Feb 3;8:775194.
16. Xu M., Zhou H., Zhang C. et al. ADAM17 promotes epithelial-mesenchymal transition via TGF- α /Smad pathway in gastric carcinoma cells. *Int J Oncol*. 2016 Dec;49(6):2520–2528.
17. Yang B., Wang C., Xie H. et al. MicroRNA-3163 targets ADAM-17 and enhances the sensitivity of hepatocellular carcinoma cells to molecular targeted agents. *Cell Death Dis*. 2019 Oct 14;10(10):784.
18. Zheng Q., Gao J., Yin P. et al. CD155 contributes to the mesenchymal phenotype of triple-negative breast cancer. *Cancer Sci*. 2020 Feb;111(2):383–394.
4. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Sep 11;513(7517):202–209.
5. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M. et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015 May 20;21(5):449–456.
6. Prescribing information for KEYTRUDA® (pembrolizumab). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125514s128lbl.pdf
7. Ratti M., Lampis A., Hahne J.C. et al. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci*. 2018 Nov 1;75(22):4151–4162.
8. Kang F.B., Wang L., Jia H.C. et al. B7-H3 promotes aggression and invasion of hepatocellular carcinoma by targeting epithelial-to-mesenchymal transition via JAK2/STAT3/Slug signaling pathway. *Cancer Cell Int*. 2015 Apr 21;15(45).
9. Wang Y., Wang H., Zhao Q. et al. PD-L1 induces epithelial-to-mesenchymal transition via activating SREBP-1c in renal cell carcinoma. *Med Oncol*. 2015 Aug;32(8):212.
10. Ock C.Y., Kim S., Keam B. et al. PD-L1 expression is associated with epithelial-mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016 Mar 29;7(13):15901–15914.
11. Xu D., Li J., Li R. et al. PD-L1 Expression Is Regulated By NF- κ B During EMT Signaling In Gastric Carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2019 Nov 25;12:10099–10105.
12. Goel A., Nagasaka T., Hamelin R., Boland C.R. An Optimized Pentaplex PCR for Detecting DNA Mismatch Repair-Deficient Colorectal Cancers. *Najbauer J*, editor. *PLoS One*. 2010 Feb 24;5(2):e9393.
13. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L. et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1232–1243.
14. Pham Q.T., Taniyama D., Akabane S. et al. Essential Roles of TDO2 in Gastric Cancer: TDO2 Is Associated with Cancer Progression, Patient Survival, PD-L1 Expression, and Cancer Stem Cells. *Pathobiology*. 2023;90(1):44–55.
15. Xiao Y., Yang K., Wang Z. et al. CD44-Mediated Poor Prognosis in Glioma Is Associated With M2-Polarization of Tumor-Associated Macrophages and Immunosuppression. *Front Surg*. 2022 Feb 3;8:775194.
16. Xu M., Zhou H., Zhang C. et al. ADAM17 promotes epithelial-mesenchymal transition via TGF- α /Smad pathway in gastric carcinoma cells. *Int J Oncol*. 2016 Dec;49(6):2520–2528.
17. Yang B., Wang C., Xie H. et al. MicroRNA-3163 targets ADAM-17 and enhances the sensitivity of hepatocellular carcinoma cells to molecular targeted agents. *Cell Death Dis*. 2019 Oct 14;10(10):784.
18. Zheng Q., Gao J., Yin P. et al. CD155 contributes to the mesenchymal phenotype of triple-negative breast cancer. *Cancer Sci*. 2020 Feb;111(2):383–394.

References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May 4;71(3):209–249.
2. Zlokhachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevayemost' i smertnost') Pod red. Kaprina A.D., Starinskogo V.V., Shahzadovoj A.O. [Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)]. M.: MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii; 2022. (In Russ.)
3. Besova N.S., Bolotina L.V., Gamajunov S.V. et al. Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniju raka zheludka [Practical guidelines for drug treatment of gastric cancer]. Zlokhachestvennye opuholi [Malignant tumors]. 2022 Dec 24;12(3s2-1):382–400. (In Russ.)