

УДК 577.217/.218:616-006.5/.6-097.3
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-119-128>

Экспрессия иммуноглобулинов в эпителиальных опухолях человека и их потенциальная роль в канцерогенезе

Артемяева К.А.¹, Богданова И.М.¹, Болтовская М.Н.¹, Калюжин О.В.²

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) морфологии человека
Россия, 117418, г. Москва, ул. Цурюпы, 3

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова)
Россия, 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

РЕЗЮМЕ

Традиционное представление о продукции иммуноглобулинов (Ig) только В-лимфоцитами и плазматическими клетками в последнее время подвергается ревизии. Клетки нелимфоидных опухолей также могут синтезировать и секретировать Ig неидентифицированной специфичности. Экспрессия генов Ig выявлена в клетках злокачественных новообразований эпителиального происхождения, таких как карцинома молочной железы, колоректальный рак, рак предстательной железы, а также в эпителиальных опухолевых линиях. В линиях раковых клеток и резецированных тканях карцином были обнаружены мРНК константной области тяжелых (H) цепей IgG1, стерильный транскрипт γ -C γ , H- и легкие (L) цепи IgG, V(D)J-рекомбинация генных сегментов H- и L-цепей, а также ферменты RAG1 (recombination-activating gene 1) и RAG2, необходимые для V(D)J-рекомбинации. Продуцируемый раковыми клетками IgG может быть вовлечен в инвазию и метастазирование этих клеток через взаимодействие с E-кадгерином, а также с белком-1, ассоциированным с метастазированием (MTA1). Опухолевые IgG играют важную роль в злокачественном прогрессировании, активируя тромбоциты путем взаимодействия с их рецепторами Fc γ RIIa и индуцируя выработку низких уровней активных форм кислорода. Уровень IgG в злокачественных новообразованиях положительно коррелирует с маркерами пролиферации, стадией развития, ростом и выживаемостью опухоли. Эти данные модернизируют представления о механизмах канцерогенеза и создают фундамент для поиска новых критериев диагностики и прогноза течения злокачественных новообразований, а также методов их таргетной терапии. Необходимы дальнейшие углубленные исследования феномена продукции Ig опухолевыми клетками для более эффективного практического использования накопленных в этой области знаний.

Ключевые слова: экспрессия иммуноглобулина, рак, иммуноглобулин нелимфоидного происхождения, иммуноглобулин опухолевого происхождения, канцерогенез, метастазирование.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Артемяева К.А., Богданова И.М., Болтовская М.Н., Калюжин О.В. Экспрессия иммуноглобулинов в эпителиальных опухолях человека и их потенциальная роль в канцерогенезе. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 119–128. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-119-128>.

✉ Артемяева Ксения Александровна, e-mail: artemjeva_ksenia@mail.ru.

Expression of immunoglobulins in human epithelial tumors and their potential role in carcinogenesis

Artemyeva K.A.¹, Bogdanova I.M.¹, Boltovskaya M.N.¹, Kalyuzhin O.V.²

¹ *Research Institute of Human Morphology*
3, Tsuryupy Str., Moscow, 117418, Russian Federation

² *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (I.M. Sechenov First MSMU)*
Bld. 4, 2, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

ABSTRACT

The traditional view of immunoglobulin (Ig) production only by B-lymphocytes and plasma cells has been revisited. Non-lymphoid tumor cells can also synthesize and secrete Ig with unidentified specificity. Expression of Ig genes was detected in the cells of malignant neoplasms of epithelial origin, such as breast carcinoma, colorectal cancer, prostate cancer, as well as in epithelial tumor cell lines. mRNA of the IgG1 heavy (H) chain constant region, sterile I κ -C γ transcript, H and light (L) chains of IgG, V(D)J recombination of H and L chain gene segments, as well as RAG1 (recombination-activating gene 1) and RAG2 enzymes, which are required for V(D)J recombination, were found in cancer cell lines and resected carcinoma tissues. IgG produced by cancer cells can be involved in the invasion and metastasis of these cells through interaction with E-cadherin, as well as with the metastasis-associated protein MTA1. Tumor-derived IgG plays an important role in malignant progression via activation of platelets by interacting with their Fc γ RIIa receptors and inducing the production of low levels of reactive oxygen species. The level of IgG in malignant neoplasms is positively correlated with proliferation markers, stage of progression, growth and survival of the tumor. These data modernize the current views on the mechanisms of carcinogenesis and create the basis for the search for new diagnostic and prognostic markers in malignant neoplasms, as well as methods of their target therapy. Further in-depth studies of the phenomenon of Ig production by tumor cells will contribute to more effective practical application of the accumulated knowledge in this field.

Key words: immunoglobulin expression, cancer, non-lymphoid cell-derived immunoglobulin, cancer-derived immunoglobulin, carcinogenesis, metastasis.

Conflict of interest. Authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Artemyeva K.A., Bogdanova I.M., Boltovskaya M.N., Kalyuzhin O.V. Expression of immunoglobulins in human epithelial tumors and their potential role in carcinogenesis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 119–128. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-119-128>.

ВВЕДЕНИЕ

Традиционно продуцентами иммуноглобулинов (Ig) считали только активированные В-лимфоциты и плазматические клетки. Однако по данным ряда исследователей, клетки нелимфоидного происхождения и внелимфоидной локализации также могут синтезировать и секретировать Ig. Экспрессия генов Ig выявлена в клетках злокачественных опухолей эпителиального происхождения, таких как карцинома молочной железы [1], колоректальный рак [2], рак предстательной железы [3], папиллярный рак щитовидной железы [4], рак легкого [5], а также в клеточных линиях эпителиальных опухолей, включая рак шейки матки (HeLa S3), простаты (PC3), легких

(A549), печени (BCL-7402) [6, 7]. Кроме того, синтез и секреция Ig, а также экспрессия их генов обнаружены в немалигнизированных клетках, в том числе пролиферирующих эпителиоцитах [7], нейронах [8] и некоторых клетках глаза [9]. Ig, продуцируемые и секретируемые трансформированными клетками, принадлежат к различным изотипам (IgG, IgM, IgA и IgE) в зависимости от типа опухоли [10]. Ig, выявляемые в различных злокачественных новообразованиях человека, усиливали рост и выживаемость опухоли, а уровень этих молекул коррелировал с маркерами пролиферации и стадией неопластического процесса [2, 11, 12]. Подавление выработки Ig малыми интерферирующими РНК (siRNA), блокирующими экспрессию генов тяжелых цепей всех

изотипов Ig, приводило к угнетению роста и пролиферации различных типов рака *in vitro* и *in vivo* [13].

Цель обзора – осветить данные научной литературы по экспрессии Ig клетками эпителиальных опухолей человека и потенциальном значении этих молекул в канцерогенезе и метастазировании.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗНООБРАЗИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Ig, продуцируемые классическими антителообразующими клетками (В-лимфоцитами и плазматическими клетками), представляют группу белков с рядом общих структурных черт. Исследование тонкого строения молекул Ig проводили с использованием моноклональных антител одной специфичности, продуцируемых гибридами, полученными при слиянии активированных лимфоцитов с клетками плазмцитомы. Основная структурная единица (мономер) Ig образована двумя идентичными легкими (L) цепями с молекулярной массой 22,5 кДа и двумя идентичными тяжелыми (H) цепями с молекулярной массой 50–75 кДа, связанными между собой нековалентными и дисульфидными связями. Как H-, так и L-цепи содержат аминокислотные терминальные вариабельные (V) области, которые участвуют в распознавании антигена и карбокситерминальные константные (C) области. C-области H-цепей опосредуют эффекторные функции антител, не связанные напрямую с распознаванием антигена. Существует два типа L-цепей, различающихся по аминокислотной последовательности C-области: κ и λ . Полная молекула Ig состоит из одного или нескольких мономеров. У человека в зависимости от структурного варианта C-области H-цепей (C μ , C δ , C γ , C α и C ϵ) выделяют пять классов, или изотипов, Ig (IgM, IgD, IgG, IgA и IgE), которые различаются по молекулярной массе, заряду, аминокислотной последовательности и содержанию углеводов.

Формирование разнообразия Ig происходит в процессе соматической рекомбинации генных сегментов L- и H-цепей, расположенных на разных хромосомах. Каждая H- и L-полипептидная цепь Ig кодируется несколькими генетическими элементами, которые в зародышевой ДНК физически разобщены, но объединяются в В-лимфоцитах и антителообразующих клетках, формируя единый активный ген. V-домены L-цепей κ -типа кодируются двумя разными генными сегментами: V κ (от Variable) и J κ (от Joining). В ДНК зародышевой конфигурации эти сегменты находятся на большом расстоянии друг от друга, но в ходе дифференцировки лимфоцита они объединяются. Когда комбинация V κ + J κ соединяется с геном C-области

к-цепи, расположенным сравнительно близко к J κ , формируется единый активный ген. Комбинаторное объединение генных сегментов V κ и J κ может обеспечить большое количество вариантов L-цепей.

Гены H-цепей отличаются более сложной организацией. Так, V-домен H-цепей образуется благодаря комбинаторному объединению трех типов зародышевых генных сегментов: V H , D H (от Diversity) и J H . Это обеспечивает еще большее разнообразие H-цепей по сравнению с L-цепями [14]. Рearанжировка генов Ig опосредуется координатной активацией определенных ферментов – V(D)J-рекомбиназ. Некоторые из них обнаружены только в развивающихся лимфоцитах. Процесс рearанжировки регулируется лимфоцит-специфическим компонентом V(D)J-рекомбиназы, связывающим и расщепляющим ДНК в определенных участках – так называемых рекомбинирующих сигнальных последовательностях. Ферменты, необходимые для инициации фазы расщепления ДНК, представляют собой комплекс из двух белков, кодируемых генами RAG1 (recombination-activating gene 1) и RAG2. Белок RAG1 ферментативно активен только в комплексе с RAG2. На уровень экспрессии RAG1 и RAG2 влияет интерлейкин-7 (IL-7) – цитокин, выделяемый стромальными клетками костного мозга [15, 16].

В формирование разнообразия Ig вносят вклад два дополнительных типа соматических изменений в генах Ig, а именно соматические гипермутации в V-участках генов H- и L-цепей [17] и изменения в генах C-области H-цепей, индуцируемое цитокинами в течение T-зависимого гуморального иммунного ответа. Классовое, или изотипическое, переключение от IgM или IgD на IgG, IgE или IgA происходит в результате замещения экзонов C μ или C δ на экзоны C γ , C ϵ или C α соответственно без изменения антигенной специфичности [18]. Ключевую роль в обоих процессах играет фермент AID (activation-induced cytidine deaminase). Точные механизмы функционирования этого энзима до конца не ясны; предположительно, он может действовать как РНК-редактирующий фермент [19, 20].

ЭКСПРЕССИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ЧЕЛОВЕКА

Функция гуморального звена адаптивного иммунитета у пациентов с различными формами неопластических заболеваний, в том числе эпителиальными опухолями, была в фокусе внимания исследователей еще в 1960-е гг. [21]. Начиная с 1970-х гг., многократно выходили в свет научные публикации, в которых авторы демонстрировали повышение уровня IgG, IgA и (или) IgM в сыворотке крови у больных

негемопэтическими неоплазиями, включая карциномы шейки матки, молочной железы, полости рта, гортани, бронхов, почек и печени [22–25]. У больных раком гортани выявляли также IgA в слюне в высокой концентрации [26]. Достаточно долго полагали, что Ig у опухолевых больных, как и у здоровых лиц, вырабатываются только В-лимфоцитами и плазматическими клетками. Однако на рубеже XX– XXI вв. появились данные, свидетельствующие о том, что трансформированные эпителиальные клетки также могут продуцировать Ig, что выходит за рамки классических иммунологических парадигм.

В 1996 г. X. Qiu и соавт., используя иммуногистохимический метод и Western-блоттинг, впервые обнаружили IgG-подобные молекулы в клетках карцином молочной железы и толстой кишки и показали, что данные молекулы отсутствуют в немалигнизированных эпителиоцитах этих органов [27].

В 1998 г. Y. Kimoto с помощью метода вложенной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (nested RT-PCR), позволяющего выявлять крайне малые количества мРНК, обнаружил экспрессию транскриптов С-области Н-цепей IgM, IgD, IgG3, IgG1, IgE и IgA в клеточных линиях карцином человека: SW116 (аденокарцинома кишечника), Her2 (плоскоклеточная карцинома гортани), MCF-7 и MDA-MB-231 (аденокарциномы молочной железы) и HC48 (аденокарцинома поджелудочной железы) [10].

Вскоре экспрессию транскриптов генов С-области Н-цепей Ig и продукцию IgG в клетках эпителиальных опухолей подтвердили и другие исследователи. Так, при геномном анализе профиля экспрессии генов в 20 образцах первичных гепатоцеллюлярных карцином человека с использованием ДНК-микрочипов идентифицированы гены С-области Н-цепей IgG3 (*IGHG3*), IgA1 (*IGHA1*) и IgM (*IGHM*) [28].

В 2003 г. X. Qiu и соавт. с применением методов гибридизации *in situ*, иммуногистохимического анализа и PCR продемонстрировали, что эпителиальные опухоли человека, включая карциномы молочной железы, толстой кишки, печени, легких, на уровне единичных клеток, полученных с помощью лазерной микродиссекции, а также клетки стабилизированных опухолевых линий продуцируют IgG в цитоплазматической и секреторируемой формах. В трансформированных клетках выявлены транскрипты Н-цепей IgG и соответствующий белок. С использованием FACS-анализа и Western-блоттинга обнаружен IgG в длительно культивируемых опухолевых клеточных линиях человека: MCF-7 (рак молочной железы), HT-29, LOVO (колоректальный рак), BCL-7402 (рак печени), A549 (рак легких), CaOV3 (рак яичников),

HeLa S3 и HeLa MR (рак шейки матки). В надосадочной жидкости культур клеток HeLa S3 и HeLa MR также выявили IgG [11].

M. Li и соавт. оценивали экспрессию Ig в семи линиях эпителиальных карцином человека. С использованием методов иммуногистохимического окрашивания, Western-блоттинга и твердофазного иммуноферментного анализа обнаружена экспрессия белка IgA в клеточных экстрактах и культуральных надосадках всех тестируемых клеточных линий [29]. Исследовали экспрессию генов С-области Н-цепи IgG1 (*IGHG1*), белков IgG, а также экспрессию RAG1 и RAG2 в клеточных линиях эпителиальных опухолей (рак молочной железы, печени, шейки матки, предстательной железы, носоглотки, желудка и толстой кишки). С помощью nested RT-PCR выявлены транскрипты *IGHG1* и стерильные транскрипты I γ -C γ , а методами иммунофлуоресценции и Western-блоттинга – Н-цепи γ -типа и L-цепи κ -типа. В указанных клеточных линиях также обнаружена V(D)J-рекомбинация генных сегментов Н- и L-цепей и экспрессия RAG1 и RAG2 [6].

В 2006 г. G. Babbage и соавт. с использованием nested RT-PCR провели анализ гена V-области Н-цепи (V_H) в полностью охарактеризованных клеточных линиях рака молочной железы (BT 474, MDA-MB-231, MCF-7, SKBR3.T47D и ZR-75-1), экспрессирующих эпителиальный маркер EpCAM (epithelial cell adhesion molecule). Транскрипты гена V_H идентифицировали в четырех из шести клеточных линиях. На уровне единичных EpCAM⁺-клеток, отсортированных из трех опухолевых линий, обнаружена экспрессия V_H примерно в 32% клеток каждой линии. В пяти из шести идентифицированных генах V_H соматические мутации были выявлены без внутриклональных вариаций, что указывает на прекращение мутационной активности. В клеточных линиях рака молочной железы гены V_H экспрессировались как транскрипты, отражающие фазу до или после изотипического переключения, а в двух клеточных линиях обнаружены двойные транскрипты, отражающие обе фазы: IgG/IgA в SKBR3 и IgM/IgG в ZR-75-1. Однако на уровне белка авторам не удалось выявить вне- и внутриклеточную экспрессию молекул Ig в четырех отобранных клеточных линиях при использовании FACS-анализа с моноклональными анти-IgG и анти-IgM антителами. Во всех клеточных линиях также не обнаружены транскрипты генов *RAG1* и *RAG2*. При обсуждении происхождения реаранжированных генов V_H в опухолевых клетках, авторы не исключали приобретения этих генов в результате захвата В-лимфоцитарного хроматина и его ассимиляции в трансформированном геноме [30].

L-цепи Ig, экспрессируемые раковыми клетками, преимущественно принадлежат к κ -типу. В 2007 г. Н. Liu и соавт. определили экспрессию гена κ -цепей в клеточных линиях назофарингеальной карциномы методами RT-PCR, Western-блоттинга и FACS. Экспрессия мРНК C-области κ -цепей обнаружена в аномальных клетках цервикального эпителия матки при цервиците и цервикальной интраэпителиальной неоплазии, а также в клетках инвазивной цервикальной карциномы, причем эта экспрессия была выше при дисплазии и карциноме, чем при цервиците [31, 32]. Экспрессия κ -цепей также обнаружена в других опухолях, таких как рак молочной железы, легких, печени, простаты [6], колоректальная карцинома [33] и рак желудка [34].

Ряд исследований посвящен определению молекулярных механизмов экспрессии Ig в опухолевых клетках. мРНК и белки RAG1 и RAG2, необходимые для V(D)J-рекомбинации, обнаружили в Ig-положительных опухолевых клеточных линиях, включая рак легких, толстой кишки, шейки матки [11], печени, простаты, желудка, молочной железы и назофарингеальную карциному [6]. Экспрессию фермента AID, необходимого для классового переключения и соматической гипермутации, выявили в шести клеточных линиях рака молочной железы [30], а также в клетках папиллярного рака щитовидной железы [4] методом nested RT-PCR. мРНК RAG1 и RAG2, а также мРНК AID детектировали в клетках аденокарцином легких, но не в клетках прилегающих нормальных тканей или нормальных клеточных линий легочного эпителия [5].

Следует отметить, что транскрипты AID также обнаружены в плюрипотентных клетках млекопитающих, включая ооциты и примордиальные зародышевые клетки на уровне, сравнимом с таковым в лимфоидных тканях [35]. Предположительно, AID играет роль в эпигенетическом репрограммировании и в поддержании малигнизированного фенотипа. Возможно также, что aberrantные мутации и геномная нестабильность ассоциированы с высоким уровнем экспрессии AID [36].

Генерации B-лимфоцитов и продукция Ig контролируется с участием регуляторных компонентов, таких как рецепторная тирозинкиназа Flk2, рецептор IL-7 (IL-7R) и факторы транскрипции PU.1 (purine box factor 1), Ikaros, E2A (E box binding protein 2A), EBF (early B cell factor) и Pax5 (paired box protein 5) [37–39]. У E2A^{-/-} или EBF^{-/-} мышей B-клеточное развитие останавливалось на ранней стадии в отсутствие экспрессии RAG и D_H-J_H-реаранжировки в локусе IgH, а ectopическая экспрессия E2A и EBF1 вместе с RAG1 и RAG2 активировала D_H-J_H-реаранжировку в нелимфоидных клетках [40]. L. Geng и

соавт., используя nested RT-PCR, определили экспрессию Pax5 в клеточной линии рака толстой кишки человека SW480 и экспрессию EBF в нескольких линиях клеток эпителиальных неоплазий человека, включая рак кишечника (SW480 и LOVO), шейки матки (HeLa), молочной железы (Vcap-37) и печени (SMMC-7721) [33].

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ ОПУХОЛЕВЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИХ ДЕЙСТВИЯ

Анализу функциональной роли IgG, продуцируемых клетками эпителиальных опухолей, посвящен ряд исследований, результаты которых дают основания полагать, что IgG, секретируемые этими клетками, усиливают рост и выживание опухоли. В 2003 г. X. Qiu и соавт. показали, что блокада IgG опухолевого происхождения антисмысловыми олигонуклеотидами или антителами к IgG человека приводила к повышению уровня программируемой клеточной гибели и подавлению роста опухолевых клеток *in vitro*. Кроме того, антитела к IgG человека подавляли рост IgG-продуцирующей клеточной линии карциномы HeLa MR у иммунодефицитных nude-мышей [11].

В 2006 г. Y. Deng с соавт. определяли экспрессию Ig в клетках линии HT-29 (рак толстой кишки человека) и оценивали влияние Ig на биологическую активность опухолевых клеток. Транскрипты V-областей H-цепей Ig (V_H CDR3) в клетках HT-29 выявили методом RT-PCR. Трансфекция антисмыслового вектора CDR3-pIRES 1 neo в клетки HT-29, приводила к значительному снижению уровня экспрессии Ig, а также к индукции апоптоза и ингибированию роста клеток [41]. В клеточных линиях человека HeLa (рак шейки матки) и CNE1 (назофарингеальная карцинома) показано подавление роста и снижение жизнеспособности клеток в результате воздействия антител, блокирующих H-цепи α -типа (Ig α). Кроме того, блокада Ig α приводила к снижению доли клеток HeLa, вступивших в S-фазу клеточного цикла после предварительной синхронизации в G2/M-фазе [42].

Влияние экспрессии IgG на рост и метастазирование исследовали в тканях плоскоклеточной карциномы и аденокарциномы легкого. Установлено, что уровень экспрессии IgG в 86 образцах рака легких ассоциирован с клинической стадией опухоли и ее метастазированием в лимфоузлы. Нокдаун IgG с помощью siRNA приводил к снижению пролиферации, миграции и адгезивной способности культивируемых опухолевых клеток. С помощью RT-PCR и

Western-блоттинга оценили взаимосвязь между экспрессией генов IgG и экспрессией генов молекул, ассоциированных с метастазированием: CD44, E-кадгерина, матричной металлопротеиназы 9 (ММР9), ММР2, интегрина- β 1 и ассоциированного с метастазированием белка-1 (МТА1). Обнаружено, что в результате ингибирования экспрессии IgG значительно снижалась экспрессия только МТА1 в клеточных линиях рака легких. Известно, что высокая экспрессия МТА1 тесно связана с инвазией клеток различных карцином и их метастазированием в лимфоузлы, а также с прогрессированием симптомов рака [43, 44]. Подавление экспрессии МТА1 с помощью siRNA в клетках рака легких ингибировало их способность к миграции и адгезии в культурах. Очевидно, МТА1 коэкспрессируется с опухолевым IgG, который может играть ключевую роль в метастазировании рака легких через регуляцию МТА1 [5].

J. Wang и соавт. установили, что подавление экспрессии IgG на уровнях транскрипции и трансляции с помощью siRNA в клеточных линиях цервикального рака HeLa, карциномы гортани Hep2, рака простаты PC3 сдерживало рост и пролиферативную активность опухолевых клеток. Среди выявленных 27 белков, которые взаимодействовали с IgG в культуре клеток HeLa, внимание привлекли пептиды, ассоциированные с клеточным ростом и окислительным стрессом: RACK1 (рецептор активированная протеинкиназа C1), RAN (Ras-подобная гуанозинтрифосфатаза) и PRDX1 (пероксиредоксин-1). Обнаружено, что подавление экспрессии IgG в разных опухолевых линиях приводит к снижению внутриклеточного уровня реакционно-способных форм кислорода (ROS) и к повышению общей клеточной антиоксидантной активности. Некоторые ROS-скавенджеры, включая каталазу, диметилсульфоксид, N-ацетилцистеин и супероксиддисмутазу, ингибируют рост IgG-дефицитных опухолевых клеток через супрессию сигналов, опосредованных MARK/ERK (митоген-активированная протеинкиназа/внеклеточно-регулируемая киназа) [45]. Экзогенная перекись водорода в низкой концентрации увеличивала выживаемость этих клеток через повышение внутриклеточного уровня ROS [45, 46].

В 2013 г. P. Liang и соавт. показали, что блокада опухолевых IgG антителами к IgG человека или бессмысленными олигонуклеотидами усиливала апоптоз и подавляла рост клеточных линий рака мочевого пузыря T24 и BIU-87 *in vitro* и рост опухолевых ксенотрансплантатов *in vivo*. Кроме того, угнетение экспрессии IgG в клеточной линии T24 повышало чувствительность клеток к митомицину C и активировало каспазу-3. Предположительно, блокада экс-

прессии IgG индуцирует апоптоз опухолевых клеток через активацию каспаза-зависимого пути [47].

G. Lee и соавт. методами иммуногистохимии и иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител RP215 оценили экспрессию и функциональную роль IgG в клетках рака яичника OC-3-VGH и многих других опухолевых линиях разного тканевого происхождения. Антитела RP215 специфически распознают опухолеассоциированный антиген CA215, который экспрессируется в секреторной и мембранной формах большинством раковых клеток и состоит главным образом из H-цепей опухолевых IgG. Охарактеризован уникальный гликозилированный эпитоп H-цепей опухолевых IgG, реагирующий с RP215. Показано, что CA215 является гомологом H-цепей IgG1 человека B-клеточного происхождения с молекулярной массой 50–70 кДа за исключением высокого содержания остатков серина и треонина в V-области. С помощью антител RP215 установлено, что высокая экспрессия опухолевых IgG связана с низким уровнем дифференцировки и поздней стадией рака [48, 49].

Эта же научная группа продемонстрировала экспрессию других белков суперсемейства Ig в различных линиях раковых клеток. С помощью MALDI-ToF MS-анализа (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry) выявлена молекулярная гомология CA215 не только с H-цепями опухолевых IgG, но и с T-клеточными рецепторами (TCR) и Ig-подобными молекулами адгезии. С использованием RT-PCR и кДНК-секвенирования обнаружена существенная экспрессия генов TCR- α и TCR- β , а также молекул адгезии CD47, CD54, CD58 и CD147 в подавляющем большинстве протестированных линий раковых клеток. Наоборот, корцепторы и костимуляторы TCR, такие как CD3, CD4 и CD8, экспрессировались редко, что свидетельствует о нефункциональной природе TCR в опухолевых клетках. Эти данные подтверждались результатами иммуногистохимического окрашивания и Western-блоттинга линий раковых клеток, а также образцов раковых тканей. Выдвинута гипотеза, что экспрессия белков суперсемейства Ig может иметь отношение к иммунной защите и пролиферации раковых клеток во время канцерогенеза или прогрессирования рака [50].

Имуногистохимический анализ образцов опухолевой ткани, отобранных у 100 больных колоректальным раком, позволил установить, что опухолевые IgG, выявляемые с помощью антител RP215, экспрессируются главным образом в раковых гнездах опухолевых тканей, но не в стромальных клетках колоректальных тканей. Обнаружено, что

высокий уровень экспрессии опухолевых IgG является прогностически неблагоприятным признаком. Экспрессия этих IgG также выявлена в трех из пяти протестированных линий клеток колоректального рака. Нокдаун опухолевых IgG в клетках линии SW480 подавлял их пролиферацию *in vitro*. Блокировка экспрессии опухолевых IgG в клетках SW480 перед их подкожной инъекцией nude-мышам ингибировала рост имплантированной опухоли *in vivo*. Доказано прямое взаимодействие опухолевых IgG с E-кадгерином и β -катенином. В нормальных клетках эти молекулы адгезии образуют единый комплекс, локализованный в адгезивных контактах на клеточной мембране. В результате нокдауна опухолевого IgG экспрессия E-кадгерина в адгезивных контактах возрастала, а экспрессии онкогена c-Мус снижалась. Авторы полагают, что опухолевый IgG может вызывать диссоциацию E-кадгерина из комплекса с β -катенином и активировать β -катенин/c-Мус-опосредованные сигналы, повышая ядерную транслокацию β -катенина, тем самым способствуя инвазии и метастазированию рака [51].

В 2015 г. Q. Liao и соавт. с использованием антител RP215 показали, что раковые клетки с высоким уровнем экспрессии IgG проявляют повышенную способность к миграции, инвазивности и метастазированию *in vitro* и *in vivo* [52]. Нокдаун IgG в раковых клеточных линиях и при раке молочной железы приводил к значительному ингибированию пролиферации, миграции, инвазии опухолевых клеток, а также к индукции и усилению их апоптоза [52, 53].

Недавно установлено, что IgG опухолевого происхождения активируют тромбоциты путем непосредственного взаимодействия с их рецепторами Fc γ RIIa [54], что отражается повышенной секрецией тромбоцитами плотных гранул [55]. Известно, что тромбоциты могут регулировать рост, ангиогенез и метастазирование опухоли [56–58], что связывают с функцией поверхностных рецепторов и секретируемых продуктов, таких как тромбоксан, тромбоцитарный фактор роста [59] и фактор роста эндотелия сосудов [60]. Ассоциированные с опухолевым процессом тромбоцитические осложнения занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти онкологических больных. Больные с тромбозами чаще имеют отдаленные метастазы, а однолетняя выживаемость у них ниже, чем у больных без тромбоцитических осложнений [61–63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре в хронологическом порядке представлены результаты ключевых исследований экспрессии Ig клетками эпителиальных опухолей и

значения этих молекул в канцерогенезе и метастазировании. С конца 1990-х гг. наблюдается стремительный прогресс данного научного направления от случайных («парадоксальных») находок внелимфоидной продукции Ig до детальной иммунологической, генетической и клинической характеристики этого научного феномена. Приведенная информация в совокупности с данными о продукции Ig нормальными пролиферирующими эпителиальными клетками, центральными нейронами и клетками глаза существенно модернизирует традиционные представления, согласно которым V(D)J-рекомбинация и продукция Ig свойственны только В-лимфоцитам и плазматическим клеткам, что требует ревизии классических иммунологических парадигм в области гуморального иммунного ответа.

Обращает на себя внимание экспрессия Ig, преимущественно IgG, неидентифицированной специфичности в эпителиальных опухолях и раковых клеточных линиях различного органного происхождения. Показано, что опухолевые IgG структурно и функционально отличаются от антиген-специфических Ig (антител), продуцируемых В-лимфоцитами, а также вовлечены в рост и выживаемость раковых клеток. С применением разных методологических подходов независимые исследовательские группы для подтверждения опухолевого происхождения Ig последовательно исключали факторы, способные повлиять на конечный результат. Сегодня не остается сомнений в универсальной (или близкой к универсальной) способности клеток эпителиальных опухолей продуцировать Ig.

Поиск новых молекулярных маркеров опухолевого процесса – важное и перспективное направление в иммунодиагностике и иммунотерапии злокачественных новообразований [64]. Экспрессия Ig, главным образом IgG, раковыми клетками тесно коррелирует с клинической стадией, степенью патологических изменений в опухоли и метастазированием в лимфоузлы. Позитивная связь между экспрессией IgG и клиническими параметрами опухолевого процесса предполагает возможность определения экспрессии IgG опухолевого происхождения в онкологической практике с диагностическими и прогностическими целями.

Молекулярные механизмы, биологическая и клиническая значимость продукции Ig нелимфоидными, особенно раковыми, клетками требуют дальнейшего углубленного изучения. Предстоит установить, обладают ли Ig нелимфоидного происхождения теми же функциями, что и Ig, продуцируемые В-клетками или плазматитами. Следует прояснить сходство и (или) различия в механизмах продукции Ig

лимфоидными и раковыми клетками. Остается открытым вопрос о том, является ли экспрессия Ig в опухоли причиной или результатом трансформации клеток. Целесообразно уточнить, могут ли опухолевые Ig использоваться в качестве терапевтической мишени при неопластических заболеваниях. Вероятно, ответы на эти вопросы могут стать основой для разработки методов избирательной блокады IgG, продуцируемых раковыми клетками, в терапии злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА

- Zhang S., Mao Y., Huang J., Ma T., Zhang L., Zhu X., Zheng J., Wu L., Yin C.C., Qiu X. Immunoglobulin gene locus events in epithelial cells of lactating mouse mammary glands. *Cell Mol. Life Sci.* 2010; 67 (6): 985–994. DOI: 10.1007/s00018-009-0231-z.
- Niu N., Zhang J., Huang T., Sun Y., Chen Z., Yi W. Korteweg C., Wang J., Gu J. IgG expression in human colorectal cancer and its relationship to cancer cell behaviors. *PLoS One.* 2012; 7 (11): e47362. DOI: 10.1371/journal.pone.0047362.
- Liu Y., Chen Z., Niu N., Chang Q., Deng R., Korteweg C., Gu J. IgG gene expression and its possible significance in prostate cancers. *Prostate.* 2012; 72 (6): 690–701. DOI: 10.1002/pros.21476.
- Qiu Y., Korteweg C., Chen Z., Li J., Luo J., Huang G., Gu J. Immunoglobulin G expression and its colocalization with complement proteins in papillary thyroid cancer. *Mod. Pathol.* 2012; 25 (1): 36–45. DOI: 10.1038/modpathol.2011.139.
- Jiang C., Huang T., Wang Y., Huang G., Wan X., Gu J. Immunoglobulin G expression in lung cancer and its effects on metastasis. *PLoS One.* 2014; 9 (5): e97359. DOI: 10.1371/journal.pone.0097359.
- Chen Z., Gu J. Immunoglobulin G expression in carcinomas and cancer cell lines. *FASEB J.* 2007; 21 (11): 2931–2938. DOI: 10.1096/fj.07-8073com.
- Chen Z., Qiu X., Gu J. Immunoglobulin expression in non-lymphoid lineage and neoplastic cells. *Am. J. Pathol.* 2009; 174 (4): 1139–1148. DOI: 10.2353/ajpath.2009.080879.
- Niu N., Zhang J., Guo Y., Zhao Y., Korteweg C., Gu J. Expression and distribution of immunoglobulin G and its receptors in the human nervous system. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2011; 43 (4): 556–563. DOI: 10.1016/j.biocel.2010.12.012.
- Niu N., Zhang J., Sun Y., Wang S., Sun Y., Korteweg C., Gao W., Gu J. Expression and distribution of immunoglobulin G and its receptors in an immune privileged site: the eye. *Cell Mol. Life Sci.* 2011; 68 (14): 2481–2492. DOI: 10.1007/s00018-010-0572-7.
- Kimoto Y. Expression of heavy-chain constant region of immunoglobulin and T-cell receptor gene transcripts in human non-hematopoietic tumour cell lines. *Genes Chromosomes.* 1998; 22 (11): 83–86. DOI: 10.1002/(sici)1098-2264(1998)22:1<83::aid-gcc12>3.0.co;2-o.
- Qiu X., Zhu X., Zhang L., Mao Y., Zhang J., Hao P. Li G., Lv P., Li Z., Sun X., Wu L., Zheng J., Deng Y., Hou C., Tang P., Zhang S., Zhang Y. Human epithelial cancers secrete immunoglobulin G with unidentified specificity to promote growth and survival of tumour cells. *Cancer Res.* 2003; 63 (19): 6488–6495.
- Ma C., Wang Y., Zhang G., Chen Z., Qiu Y., Li J., Luo J., Huang B., Jiang C., Huang G., Wan X., Korteweg C., Gu J. Immunoglobulin G expression and its potential role in primary and metastatic breast cancers. *Curr. Mol. Med.* 2013; 13 (3): 429–437.
- Li M., Zheng H., Duan Z., Liu H., Hu D., Bode A. Dong Z., Cao Y. Promotion of cell proliferation and inhibition of ADCC by cancerous immunoglobulin expresses in cancer cell lines. *Cell Mol. Immunol.* 2012; 9 (1): 54–61. DOI: 10.1038/cmi.2011.40.
- Jung D., Giallourakis C., Mostoslavsky R., Alt F.W. Mechanism and control of V(D)J recombination at the immunoglobulin heavy chain locus. *Annu. Rev. Immunol.* 2006; 24: 541–570. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115830.
- Fugmann S.D., Lee A.I., Shockett P.E., Villy I.J., Schatz D.G. The RAG proteins and V(D)J recombination: complexes, ends, and transposition. *Annu. Rev. Immunol.* 2000; 18: 495–527. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.495.
- Fugmann S.D. RAG1 and RAG2 in V(D)J recombination and transposition. *Immunol. Res.* 2001; 23 (1): 23–39. DOI: 10.1385/IR:23:1:23.
- Teng G., Papavasiliou F.N. Immunoglobulin somatic hypermutation. *Annu. Rev. Genet.* 2007; 41: 107–120. DOI: 10.1146/annurev.genet.41.110306.130340.
- Honjo T., Kinoshita K., Muramatsu M. Molecular mechanism of class switch recombination: linkage with somatic hypermutation. *Annu. Rev. Immunol.* 2002; 20: 165–196. DOI: 10.1146/annurev.immunol.20.090501.112049.
- Okazaki I.M., Kinoshita K., Muramatsu M., Yoshikawa K., Honjo T. The AID enzyme induces class switch recombination in fibroblasts. *Nature.* 2002; 416 (6878): 340–345. DOI: 10.1038/nature727.
- Durandy A. Activation-induced cytidine deaminase: a dual role in class-switch recombination and somatic hypermutation. *Eur. J. Immunol.* 2003; 33 (8): 2069–2073. DOI: 10.1002/eji.200324133.
- Lytton B., Hughes L.E., Fulthorpe A.J. Circulating antibody response in malignant disease. *Lancet.* 1964; 1 (7324): 69–71. DOI: 10.1016/s0140-6736(64)91390-x.
- Dostálová O., Schön E., Wagnerová M., Jelínek J., Wagner V. Serum immunoglobulin levels in cancer patients. I. Serum immunoglobulins and primary tumour localization. *Neoplasma.* 1975; 22 (5): 539–546.
- Dostálová O., Wagnerová V., Schön E., Wagner V., Jelínek J. Serum immunoglobulin levels in cancer patients. III. Immunoglobulin levels and metastases of malignant tumours. *Neoplasma.* 1977; 24: 177–191.
- Adelusi B., Salimonu L.S. Serum immunoglobulin concentrations in sera of patients with carcinoma of the cervix. *Gynecologic Oncology.* 1981; 11 (1): 75–81. DOI: 10.1016/0090-8258(81)90011-1.
- Vijayakumar T., Ankathil R., Remani P., Sasidharan V.K., Vijayan K.K., Vasudevan D.M. Serum immunoglobulins in patients with carcinoma of the oral cavity, uterine cervix and breast. *Cancer Immunol. Immunother.* 1986; 22: 76–79. DOI: 10.1007/BF00205721.

26. Кочеткова В.Ф., Демидов В.Н., Захаров Н.А., Битюцкий П.Г., Трофимов Е.И. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке и слюне у больных раком гортани. *Вопросы онкологии*. 1981; 27 (11): 28–33.
27. Qiu X., Yang G. Existence of Ig-like protein in malignant tumour cells. *Bai Qiu En Yi Ke Da Xue Xue Bao* (in Chinese). 1996; 22: 572–575.
28. Okabe H., Satoh S., Kato T., Kitahara O., Yanagawa R., Yamaoka Y., Tsunoda T., Furukawa Y., Nakamura Y. Genome-wide analysis of gene expression in human hepatocellular carcinomas using cLNA microarray: identification of genes involved in viral carcinogenesis and tumour progression. *Cancer Res*. 2001; 61 (5): 2129–2137.
29. Li M., Tang M., Deng X. Positive immunoglobulin A expression in human epithelial carcinoma cell lines. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2001; 23 (6): 451–453.
30. Babbage G., Ottensmeier C.H., Blaydes J., Stevenson F.K., Sahota S.S. Immunoglobulin heavy chain locus events and expression of activation-induced cytidine deaminase in epithelial breast cancer cell lines. *Cancer Res*. 2006; 66 (8): 3996–4000. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3704.
31. Liu H.D., Zheng H., Li M., Hu D.S., Tang M., Cao Y. Upregulated expression of kappa light chain by Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein 1 in nasopharyngeal carcinoma cells via NF- kappa B and AP-1 pathways. *Cell Signal*. 2007; 19 (2): 419–427. DOI: 10.1016/j.cellsig.2006.07.012.
32. Li M., Feng D.Y., Ren W., Zheng L., Zheng H., Tang M., Cao Y. Expression of immunoglobulin kappa light chain constant region in abnormal human cervical epithelial cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2004; 36 (11): 2250–2257. DOI: 10.1016/j.biocel.2004.03.017.
33. Geng L.Y., Shi Z.Z., Dong Q., Cai X.H., Zhang Y.M., Cao W., Peng J.P., Fang Y.M., Zheng L., Zheng S. Expression of SNC73, a transcript of the immunoglobulin alpha-1 gene, in human epithelial carcinomas. *World J. Gastroenterol*. 2007; 13 (16): 2305–2311. DOI: 10.3748/wjg.v13.i16.2305.
34. Yang S., Wang M., You W. Co-expression of immunoglobulin light chain kappa and lambda in gastric carcinoma cell. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2002; 24 (5): 465–466.
35. Morgan H.D., Dean W., Coker H.A., Reik W., Petersen-Mahrt S.K. Activation-induced cytidine deaminase deaminates 5-methylcytosine in DNA and is expressed in pluripotent tissues: implications for epigenetic reprogramming. *J. Biol. Chem*. 2004; 279 (50): 52353–52360. DOI: 10.1074/jbc.M407695200.
36. Okazaki I.M., Hiai H., Kakazu N., Yamada S., Muramatsu M., Kinoshita K., Honjo T. Constitutive expression of AID leads to tumorigenesis. *J. Exp. Med*. 2003; 197 (9): 1173–1181. DOI: 10.1084/jem.20030275.
37. Medina K.L., Singh H. Genetic networks that regulate B lymphopoiesis. *Curr. Opin. Hematol*. 2005; 12 (3): 203–209. DOI: 10.1097/01.Moh.0000160735.67596.a0.
38. Singh H., Pongubala J.M., Medina K.L. Gene regulatory networks that orchestrate the development of B lymphocyte precursors. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2007; 596: 57–62. DOI: 10.1007/0-387-46530-8_5.
39. Mandel E.M., Grosschedl R. Transcription control of early B cell differentiation. *Curr. Opin. Immunol*. 2010; 22 (2): 151–157. DOI: 10.1016/j.coi.2010.01.010.
40. Romanow W.J., Langerak A.W., Goebel P., Wolvers-Tettero I.L., van Dongen J.J., Feeney A.J., Murre C. E2A and EBF act in synergy with the V(D)J recombinase to generate a diverse immunoglobulin repertoire in nonlymphoid cells. *Mol. Cell*. 2000; 5 (2): 343–353. DOI: 10.1016/s1097-2765(00)80429-3.
41. Deng Y.Q., Zheng J., Li G.H., Zhu X.H., Zhang P., Huang J., Zhang Y.M., Li Z.X., Qiu X.Y. Immunoglobulin expression in colon cancer cell line HT-29 and its biological activities. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2006; 28 (2): 88–91.
42. Zheng H., Li M., Liu H., Ren W., Hu D.S., Shi Y., Tang M., Cao Y. Immunoglobulin alpha heavy chain derived from human epithelial cancer cells promotes and access of S phase and growth of cancer cells. *Cell Biol. Int*. 2007; 31 (1): 82–87. DOI: 10.1016/j.cellbi.2006.09.009.
43. Nicolson G.L., Nawa A., Toh Y., Taniguchi S., Nishimori K., Moustafa A. Tumour metastasis-associated human MTA 1 gene and its MTA 1 protein product: role in epithelial cancer cell invasion, proliferation and nuclear regulation. *Clin. Exp. Metastasis*. 2003; 20 (1): 19–24. DOI: 10.1023/a:1022534217769.
44. Toh Y., Nicolson G.L. The role of the MTA family and their encoded proteins in human cancers: molecular functions and clinical implications. *Clin. Exp. Metastasis*. 2009; 26 (3): 215–227. DOI: 10.1007/s10585-008-9233-8.
45. Wang J., Lin D., Peng H., Huang Y., Huang J., Gu J. Cancer-derived immunoglobulin G promotes tumour cell growth and proliferation through inducing production of reactive oxygen species. *Cell Death Dis*. 2013; 4: e945. DOI: 10.1038/cddis.2013.474.
46. Park W.H. The effect of MARK inhibitors and ROS modulators on cell growth and death of H₂O₂-treated HeLa cells. *Mol. Med. Rep*. 2013; 8 (2): 557–564. DOI: 10.3892/mmr.2013.1551.
47. Liang P.Y., Li H.Y., Zhou Z.Y., Jin Y.X., Wang S.X., Peng X.H., Ou S.J. Overexpression of immunoglobulin G prompts cell proliferation and inhibits apoptosis in human urothelial carcinoma. *Tumour Biol*. 2013; 34 (3): 1783–1791. DOI: 10.1007/s13277-013-0717-z.
48. Lee G., Ge B. Cancer cell expressions of immunoglobulin heavy chains with unique carbohydrate-associated biomarker. *Cancer Biomark*. 2009; 5 (4): 177–188. DOI: 10.3233/CBM-2009-0102.
49. Lee G., Laflamme E., Chien C.H., Ting H.H. Molecular identity of a pan cancer marker, CA215. *Cancer Biol. Ther*. 2008; 7 (12): 2007–2014.
50. Lee G., Zhu M., Ge B., Potzold S. Widespread expressions of immunoglobulin superfamily proteins in cancer cells. *Cancer Immunol. Immunother*. 2012; 61 (1): 89–99. DOI: 10.1007/s00262-011-1088-1.
51. Jiang H., Kang B., Huang X., Yan Y., Wang S., Ye Y., Shen Z. Cancer IgG, a potential prognostic marker, provokes colorectal cancer progression. *Clin. J. Cancer Res*. 2019; 31 (3): 499–510. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.03.12.
52. Liao Q., Liu W., Liu Y., Wang F., Wang C., Zhang J., Chu M., Jiang D., Xiao L., Shao W., Sheng Z., Tao X., Huo L., Yin C.C., Zhang Y., Lee G., Huang J., Li Z., Qiu X. Aberrant high expression of immunoglobulin G in epithelial stem/pro-

- genitor-like cells contributes to tumour initiation and metastasis. *Oncotarget*. 2015; 6 (37): 40081–40094. DOI: 10.18632/oncotarget.5542.
53. Sheng Z., Liu Y., Qin C., Liu Z., Yuan Y., Hu F., Du Y., Yin H., Qiu X., Xu T. IgG is involved in the migration and invasion of clear cell renal cell carcinoma. *J. Clin. Pathol.* 2016; 69 (6): 497–504. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-202881.
54. Miao S., Shu D., Zhu Y., Lu M., Zhang Q., Pei Y., He A.D., Ma R., Zhang B., Ming Z.Y. Cancer cell-derived immunoglobulin G activates platelets by binding to platelet FcγRIIa. *Cell Death Dis.* 2019; 10 (2): 87. DOI: 10.1038/s41419-019-1367-x.
55. Mitrugno A., Williams D., Kerrigan S.W., Moran N. A novel and essential role for FcγRIIa in cancer cell-induced platelet activation. *Blood*. 2014; 123 (2): 249–260. DOI: 10.1182/blood-2013-03-492447.
56. Gresele P., Malvestiti M., Momi S. Anti-platelet treatments in cancer: Basic and clinical research. *Thromb. Res.* 2018; 164 (1): 106–111. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.12.016.
57. Gay L.J., Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat. Rev. Cancer*. 2011; 11 (2): 123–134. DOI: 10.1038/nrc3004.
58. Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. *J. Hematol. Oncol.* 2018; 11 (1): 125. DOI: 10.1186/s13045-018-0669-2.
59. Farooqi A. A., Siddik Z.H. Platelet-derived growth factor (PDGF) signalling in cancer: rapidly emerging signalling landscape. *Cell Biochem. Funct.* 2015; 33 (5): 257–265. DOI: 10.1002/cbf.3120.
60. Wiesner T., Bugl S., Mayer F., Hartmann J.T., Kopp H.G. Differential changes in platelet VEGF, Tsp, CXCL12, and CXCL4 in patients with metastatic cancer. *Clin. Exp. Metastasis*. 2010; 27 (3): 141–149. DOI: 10.1007/s10585-010-9311-6.
61. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9 (1): 316–324. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04346.x.
62. Barsam S.J., Patel R., Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br. J. Haematol.* 2013; 161 (6): 764–777. DOI: 10.1111/bjh.12314.
63. Дворецкий Л.И., Дядьков И.Н., Степанченко А.П., Дубровская Н.В. Венозный тромбоз как первая манифестация распространенного опухолевого процесса (синдром Труссо). *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (3): 232–237. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-232-237.
64. Какурина Г.В., Колегова Е.С., Черемисина О.В., Чойнзюнов Е.Л. Новые кандидатные маркеры плоскоклеточного рака головы и шеи. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (3): 61–69. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-3-61-69.

Вклад авторов

Артемьева К.А., Богданова И.М. – разработка концепции, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание текста. Болтовская М.Н., Калюжин О.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Артемьева Ксения Александровна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория патологии репродукции, НИИ морфологии человека, г. Москва. ORCID 0000-0002-1014-752X.

Богданова Ирина Марковна, канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория патологии репродукции, НИИ морфологии человека, г. Москва. ORCID 0000-0002-6529-8149.

Болтовская Марина Николаевна, д-р биол. наук, зав. лабораторией патологии репродукции, НИИ морфологии человека, г. Москва. ORCID 0000-0002-9751-2066.

Калюжин Олег Витальевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва. ORCID 0000-0003-3628-2436.

(✉) **Артемьева Ксения Александровна**, e-mail: artemjeva_ksenia@mail.ru

Поступила в редакцию 16.06.2020

Подписана в печать 25.12.2020