

ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ ГЕНОВ РАКОВО-ТЕСТИКУЛЯРНЫХ АНТИГЕНОВ У БОЛЬНЫХ С ЛОКАЛИЗОВАННЫМ И МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Кутилин Д. С., Худына Ю. Е., Маслов А. А., Колесников Е. Н., Кожушко М. А., Анисимов А. Е., Озеркова Е. А., Камлык Д. В., Легенько Н. Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, e-mail: k.denees@yandex.ru

Раково-тестикулярные антигены демонстрируют гетерогенность экспрессии, коррелирующую с клинико-патологическими характеристиками опухолей. Несмотря на многочисленные исследования раково-тестикулярных антигенов при различных онкологических заболеваниях, их экспрессионный профиль при колоректальном раке, особенно в российской популяции, изучен недостаточно. Целью настоящей работы явился сравнительный анализ экспрессии генов раково-тестикулярных антигенов в опухолевой ткани пациентов с локализованным и регионарно-метастатическим колоректальным раком. Методом количественной ПЦР в реальном времени оценена экспрессия 19 генов (*MAGE-A1, -A2, -A3, -A4, -B1, -B2, GAGE-1, -3, -4, MAGE-C1, BAGE, XAGE3, NY-ESO1/CTAG1B, SSX2, SCP1, PRAME1, SPAG9, PAGE5, CXorf61*) в 120 образцах тканей толстой кишки (60 пациентов). Выявлены статистически значимые различия в экспрессии генов между группами пациентов: при локализованном колоректальном раке отмечалась повышенная экспрессия генов *MAGE-B1, SSX-2* и *SCP-1*. В группе с регионарно-метастатическим колоректальным раком наблюдалось увеличение экспрессии генов *GAGE-1, SCP-1, PAGE-5* и *PRAME-1*. При этом экспрессия генов *MAGE-A2, MAGE-B1, MAGE-B2, GAGE-4, NY-ESO-1/CTAG1B* и *SSX-2* была статистически значимо ниже в группе с метастазами по сравнению с группой без метастазов. На основании полученных данных выделены три функциональных кластера генов: 1) гены ранних стадий и локализованного рака (*MAGE-B1, SSX-2, SCP-1, SPAG-9*); 2) гены, активирующиеся при метастазировании в лимфоузлы (*PAGE-5, GAGE-1, PRAME-1*); 3) гены, снижающие экспрессию при метастазировании (*MAGE-A2, MAGE-B2, GAGE-4, NY-ESO-1/CTAG-1B*). Выявленные паттерны экспрессии подтверждают потенциал панели генов раково-тестикулярных антигенов для прогнозирования метастазирования колоректального рака и открывают перспективы для разработки новых диагностических маркеров и таргетных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: гены раково-тестикулярных антигенов, колоректальный рак, онкомаркеры, экспрессия генов, метастазирование.

GENES OF CANCER-TESTICULAR ANTIGENS TRANSCRIPTIONAL PROFILE IN PATIENTS WITH LOCALIZED AND LOCALLY ADVANCED COLORECTAL CANCER

Kutilin D. S., Hudyna Yu. E., Maslov A. A., Kolesnikov E. N., Kozhushko M. A., Anisimov A. E., Ozerkova E. A., Kamlyk D. V., Legenko N. N.

Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation, e-mail: k.denees@yandex.ru

Cancer-testicular antigens exhibit expression heterogeneity, which correlates with tumors clinicopathological characteristics. Despite numerous studies of cancer-testicular antigens in various oncological diseases, their expression profile in colorectal cancer, particularly in the Russian population, remains poorly understood. The aim of this study was to comparatively analyze the expression of cancer-testicular antigens genes in tumor tissue from patients with localized and regionally metastatic colorectal cancer. The expression of 19 genes (*MAGE-A1, -A2, -A3, -A4, -B1, -B2, GAGE-1, -3, -4, MAGE-C1, BAGE, XAGE-3, NY-ESO-1/CTAG-1B, SSX-2, SCP-1, PRAME-1, SPAG-9, PAGE-5, CXorf61*) was assessed in 120 colon tissue samples (60 patients) using quantitative real-time PCR. Statistically significant differences in genes expression were found between the patient groups: increased expression of the *MAGE-B1, SSX-2* and *SCP-1* genes was observed in non-metastatic cancer. In the group with regionally metastatic cancer, increased expression of the *GAGE-1, SCP-1, PAGE-5* and *PRAME-1* genes was observed. Moreover, the expression of the *MAGE-A2, MAGE-B1, MAGE-B2, GAGE-4, NY-ESO-1/CTAG1B* and *SSX-2* genes was statistically significantly lower in the group with metastases compared to

the group without metastases. Based on the data obtained, three functional clusters of genes were identified: 1) genes of early stages and localized cancer (*MAGE-B1*, *SSX-2*, *SCP-1*, *SPAG-9*); 2) genes activated during lymph node metastasis (*PAGE-5*, *GAGE-1*, *PRAME-1*); 3) genes with decreased expression during metastasis (*MAGE-A2*, *MAGE-B2*, *GAGE-4*, *NY-ESO-1/CTAG-1B*). The identified expression patterns confirm the potential of the cancer-testicular antigens gene panel for predicting colorectal cancer metastasis and open up prospects for the development of new diagnostic markers and targeted therapeutic strategies.

Keywords: cancer-testicular antigen genes, colorectal cancer, tumor markers, gene expression, metastasis.

Введение

Колоректальный рак (КРР) занимает четвертое место в мире по смертности, с ежегодной регистрацией более 1 млн новых случаев и ~715 000 летальных исходов [1]. В России за последнее десятилетие заболеваемость КРР возросла на 49.5%, а годовичная летальность достигает 40%, что во многом обусловлено поздней диагностикой [2]. Частота метастазирования превышает 50%, а 5-летняя выживаемость без лечения не превышает 2% [1]. Эти данные подчеркивают необходимость поиска новых высокоспецифичных молекулярных маркеров для ранней диагностики и прогноза. Раково-тестикулярные антигены (РТА, Cancer-Testis Antigens - СТА) представляют перспективную группу таких маркеров. Их ключевая особенность – ограниченная экспрессия в норме (преимущественно в зародышевых клетках семенников, плаценте и некоторых нейронах) и реактивация в различных типах злокачественных опухолей [3]. Известно 276 СТА, объединенных в 138 семейств, наиболее изученными из которых являются *MAGE-A*, *MAGE-B*, *BAGE*, *GAGE*, *SSX*, *LAGE* и *MAGE-C* [4]. Пептиды СТА, презентруемые в комплексе с молекулами HLA I или II класса, способны индуцировать специфический противоопухолевый иммунный ответ [5]. Каждый тип опухоли обладает уникальным профилем экспрессии СТА, что требует детального анализа для их использования в качестве диагностических/прогностических маркеров или мишеней иммунотерапии [6; 7].

Экспрессия СТА при КРР, особенно у пациентов российской популяции, изучена фрагментарно [7; 8]. Первые исследования (1996 г.) показали гиперэкспрессию *MAGEA1* (30%), *MAGEA2* (28%) и *MAGEA3* (20%) у 54 пациентов, причем чаще при наличии метастазов [9]. Это позволяет предположить связь экспрессии генов семейства *MAGE* с агрессивным фенотипом и метастатическим потенциалом КРР. Однако сравнительный анализ экспрессии СТА в первичных опухолях и метастазах (особенно печеночных) остается недостаточным [10]. Существующие данные указывают на значительный диагностический и прогностический потенциал отдельных представителей СТА при КРР [1].

Цель исследования - провести сравнительный анализ транскрипционных профилей расширенной панели генов РТА в опухолевой ткани пациентов с локализованным ($T_{1-3}N_0M_0$) и регионарно-метастатическим ($T_{1-3}N_{1-2}M_0$) КРР для выявления ассоциаций с метастатическим потенциалом.

Материалы и методы исследования

Характеристика пациентов. В исследовании использованы парные образцы (опухоль и гистологически нормальная слизистая оболочка толстой кишки, взятая на расстоянии >10 см от опухоли) от 60 пациентов, проходивших лечение в НМИЦ в 2023-2025 гг. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ; для каждого больного было получено информированное согласие на включение его в данное исследование. Образцы тканей, полученные во время операции, мгновенно замораживали в жидком азоте в криобирках [6].

Пациенты, вошедшие в исследование, были разделены на 2 группы: группа 1 (n=30): T₁₋₃N₁₋₂M₀ (регионарные метастазы), группа 2 (n=30): T₁₋₃N₀M₀ (без регионарных метастазов).

Выделение РНК и синтез кДНК. Ткани гомогенизировали в буфере с гуанидин тиоцианатом. Тотальную РНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции [11] с использованием станции QIAcube Connect (Qiagen). Контаминацию геномной ДНК удаляли с помощью ДНКазы I [12]. Качество РНК оценивали электрофорезом в 2% агарозном геле (соотношение интенсивностей полос 28S:18S ≈ 2:1). Синтез кДНК проводили с использованием набора Reverta-L («Интерлабсервис») [12].

Анализ экспрессии генов методом RT-qPCR. Анализировали относительную экспрессию 20 РТ-генов (*MAGE-A1, -A2, -A3, -A4, -B1, -B2, GAGE-1, -3, -4, MAGE-C1, BAGE, XAGE-3, NY-ESO-1, SSX-2, SCP-1, PRAME-1, CTAG-1B, SPAG-9, PAGE-5, CXorf61*) методом RT-qPCR. В качестве референсных генов использовали *GAPDH* и *GUSB*. ПЦР проводили в 20 мкл реакционной смеси (11 нг кДНК, 0.2 мМ dNTPs, 2.5 мМ MgCl₂, 1x ПЦР-буфер, 2 ед. SynTaq ДНК-полимеразы, краситель EVA-Green, по 435 нМ каждого праймера) на амплификаторе CFX-96 (Bio-Rad). Условия амплификации: 95 °С - 240 с; 40 циклов: 95 °С - 10 с, 58 °С - 30 с, 72 °С - 30 с. Последовательности праймеров представлены в таблице. Расчет относительной экспрессии (RE) проводили по методу $2^{-\Delta\Delta C_t}$ [7; 13]: 1) проводилась нормализация по среднему референсных генов: $\Delta C(t) = C(t)_{\text{target}} - C(t)_{\text{reference}}$; 2) рассчитывали медианы $\Delta C(t)$ по каждому гену для условно-нормальной и опухолевой ткани; 3) проводилась нормализация по условно-нормальной ткани: $\Delta\Delta C(t) = \Delta C(t)_{\text{Медиана опухолевой ткани}} - \Delta C(t)_{\text{Медиана нормальной ткани}}$; 4) окончательный результат (кратное различие (Fold difference)): $2^{-\Delta\Delta C(t)}$.

Панель праймеров для определения относительной экспрессии генов

№	Название гена	Последовательности праймеров (5'→3')	
		Прямой	Обратный
1	<i>GAPDH</i>	GTCAAGGCTGAGAACGGGA	TCGCCCCACTTGATTTTGG

2	<i>GUSB</i>	CAGGACCTGCGCACAAGA	CTAGCGTGTGACCCCATT
3	<i>MAGE-A1</i>	GAAGGAACCTGATCCAGG	GGGAATTCTGTCCTCTGGG
4	<i>MAGE-A2</i>	CGAAGGCTCCGTGAGG	TGTATTGACCTGAGTCACC
5	<i>MAGE-A3</i>	TGAGCAAAGAGCGACG	TCAGACTGTCCCCTCAGA
6	<i>MAGE-B1</i>	TTCAGTGTGGTGTCCAGCA	CGAGTTGTA CTCTGGATGATC
7	<i>MAGE-B2</i>	AGCCAGGGGTGAATTCTCT	GCACGGAGCTTACTCTCCT
8	<i>GAGE-1</i>	CTGATGGGCACGAGATGGA	CCAGTCTCGGCAACATAGTG
9	<i>GAGE-3</i>	TCACACAGCTGAGTTGGCG	TGTGTGAAATATGAGTTGGCGC
10	<i>GAGE-4</i>	GAGGAGGTGAAAACGCCTG	CATCATTTCAACGTGCCTTCG
11	<i>MAGE-C1</i>	ACGAGGATCGTCTCAGGTC	CAGGTCTTCAACTCCTGCC
12	<i>MAGE-A4</i>	CTGACCAGCAGCTTGGGAT	TCCAGGGAATCCTGTCCTC
13	<i>BAGE</i>	GCCGGCTCCTTTCAGGATT	ACATCTTTCAGGAGCTTGGT
14	<i>XAGE-3</i>	ACTTGCCCTGAGACTTAGT	CTTGCCCTGAGACTTAGTTT
15	<i>NY-ESO-1</i>	GAGTTCACTGTGTCCGGCA	TGGAGACAGGAGCTGATGG
16	<i>SSX-2</i>	TACGGTTGGTGCTCAAATAC	CGAGGCTTTCATCTTTTCT
17	<i>SCP-1</i>	AGGTGAAACCTCAGACCC	AGTCTTTGCAAATGGAAACTCAA
18	<i>PRAME-1</i>	GCTGAGCCATTGTCTCGTTAC	GGTCTCAGTCACTTGTGTC
19	<i>CTAG-1B</i>	GCCAGTGACCCAGAGATGAA	GCACAGGATGTAGGTGGTGA
20	<i>SPAG-9</i>	AAGCCCAGACCTTTGATGCT	TGGTTTCGGCTTCAGGTAGT
21	<i>PAGE-5</i>	CTGGGACTCCTGGGACTCTA	GGGACAGGTAGCCATTGTGT
22	<i>CXorf61(CT83)</i>	ATGAACTTCTATTTACTCCTAGCGA G	CTACAATATTGAGTGTGGGAAATTATTT A

Примечание: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Статистический анализ. Сравнение между двумя независимыми группами проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна - Уитни в среде R (версия 4.5.2). При выполнении множественных сравнений применяли поправку

Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при скорректированном уровне значимости $p < 0.05$ ($p_{\text{adjust bonferroni}}$) [7].

Результаты исследования и их обсуждение

В объединенной выборке, состоящей из 30 пациентов с наличием (T1-3N1-2M0) и 30 пациентов без (T1-3N0M0) регионарных метастазов, обнаружено статистически значимое ($p < 0,005$) увеличение экспрессии РТ-генов *SSX-2*, *SCP-1* и *PAGE-5* в 1,6, 2,2 и 5,5 раза в опухолевой ткани относительно нормальной ткани и снижение экспрессии РТ-генов *BAGE*, *MAGE-A2* в 1,5 раза, *MAGEB2* в 2,0 раза в опухолевой ткани относительно нормальной ткани толстой кишки (рис. 1). Экспрессия остальных 11 генов (*MAGE-A1*, *MAGE-A3*, *MAGE-B1*, *GAGE-1*, *GAGE-3*, *GAGE-4*, *MAGE-C1*, *MAGE-A4*, *XAGE-3*, *NY-ESO-1*, *CTAG1B*) значимо не отличалась от нормы ($p > 0.05$) (рис. 1).

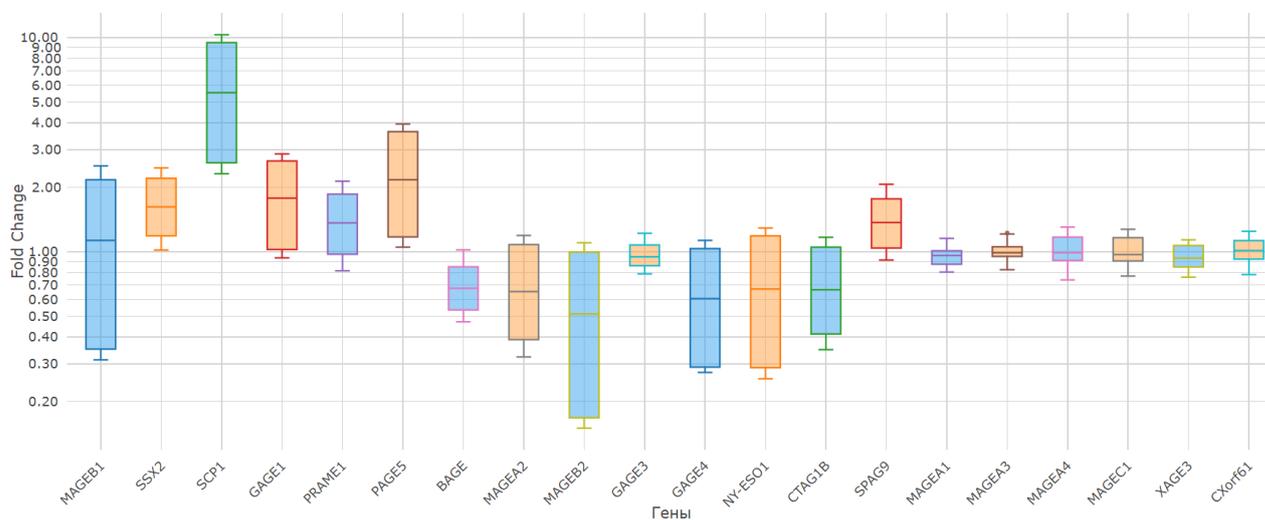


Рис. 1. Соотношение экспрессии РТ-генов в опухолевой ткани толстой кишки относительно нормальной (объединенная выборка, $n=60$)

Составлено авторами по результатам данного исследования.

У больных КРР без регионарных метастазов (T1-3N0M0) обнаружено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение экспрессии РТ-генов *SPAG-9*, *MAGE-B1*, *SSX-2* и *SCP-1* в 1,8, 2,2, 2,2 и 2,7 раза соответственно в опухолевой ткани толстой кишки относительно нормальной, а также снижение экспрессии гена *BAGE* в 1,9 раза в опухолевой ткани относительно нормальной ткани толстой кишки (рис. 2).

У пациентов с наличием регионарных метастазов (группа T1-3N1-2M0) обнаружено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение экспрессии генов *GAGE-1*, *SCP-1*, *PAGE-5* и *PRAME-1* в 2,5, 9,1, 3,5 и 1,9 раза соответственно в опухолевой ткани толстой кишки относительно нормальной, а также снижение экспрессии генов *MAGE-A2*, *MAGE-B1*, *MAGE-*

B2, *GAGE-4*, *CTAG-1B* и *NY-ESO-1* в 2,7, 3,0, 5,9, 3,1, 2,5 и 3,3 раза соответственно в опухолевой ткани толстой кишки относительно нормальной ткани (рис. 2). Следует отметить, что в группе пациентов с метастазами (T1-3N1-2M0) в опухолевой ткани экспрессия генов *GAGE-1*, *SCP-1* и *PAGE-5* в 2,3, 3,4 и 3,0 раза соответственно выше ($p < 0,01$) уровня экспрессии этих генов в группе пациентов без метастазов (T1-3N0M0). При этом в группе пациентов с метастазами экспрессия таких генов, как *MAGE-A2*, *MAGE-B1*, *MAGE-B2*, *GAGE-4*, *NY-ESO-1*, *CTAG-1B* и *SSX-2* в опухолевой ткани статистически значимо ($p < 0,05$) ниже в 2,8, 6,7, 5,6, 3,8, 2,6 и 1,9 раза соответственно, чем в группе пациентов без метастазов (рис. 2).

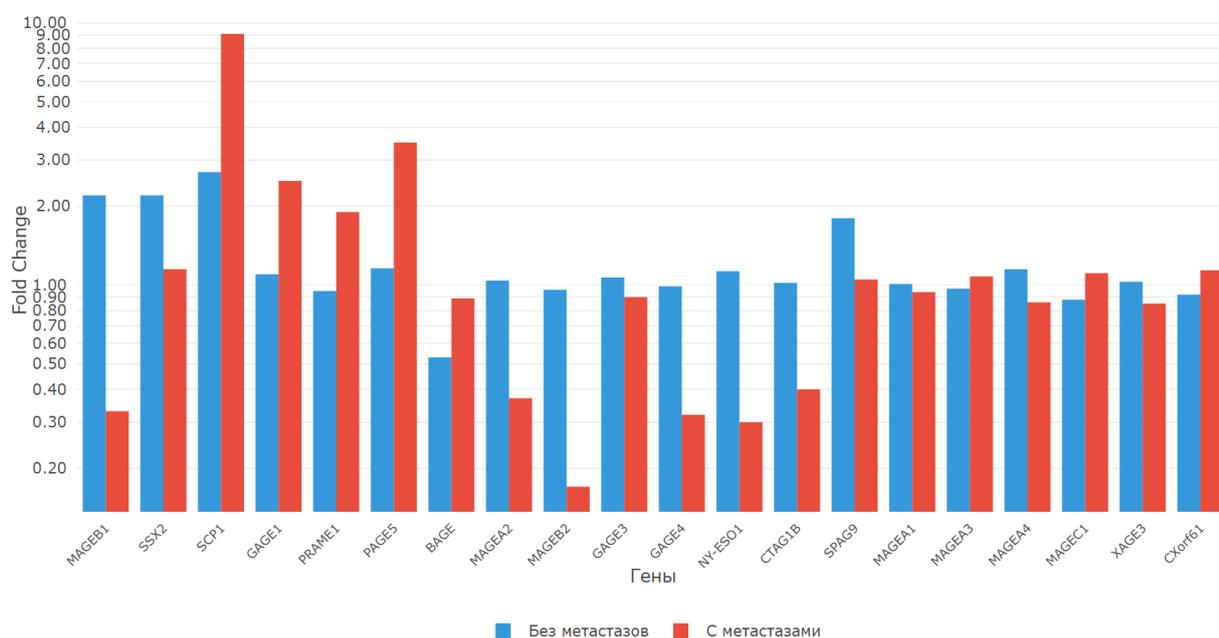


Рис. 2. Уровень транскрипционной активности РТ-генов в опухолевой ткани толстой кишки относительно нормальной у пациентов с регионарными метастазами ($n=30$) и без ($n=30$)

Составлено авторами по результатам данного исследования.

Как видно из полученных данных, у пациентов с локализованным и местнораспространенным КРР транскрипционные профили РТА значительно отличаются. На рисунке 3 представлены тепловые карты, отражающие экспрессию РТ-генов индивидуально у каждого пациента в двух сравниваемых группах. Полученные данные позволили выделить несколько кластеров экспрессии РТ-генов: 1) гены ранних стадий и локализованного рака - гиперэкспрессия *MAGE-B1*, *SSX-2*, *SCP-1*, *SPAG9* (активны в локализованных опухолях и подавляются при прогрессии, кроме *SCP-1*); 2) гены, активирующиеся при метастазировании в лимфоузлы - *PAGE-5*, *GAGE-1*, *PRAME-1* (активируются при метастазировании и участвуют в инвазии и диссеминации); 3) гены, не

изменяющие экспрессию при локализованном раке и снижающие её при метастазировании - *MAGE-A2*, *MAGE-B2*, *GAGE-4*, *NY-ESO-1* и *CTAG-1B*.

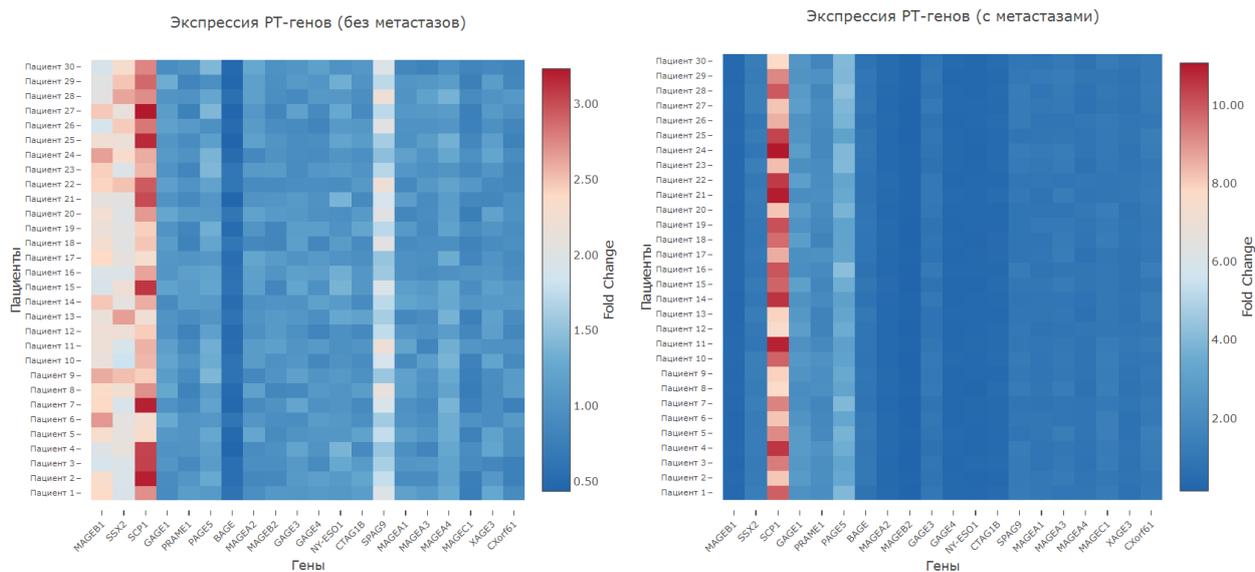


Рис. 3. Тепловые карты экспрессии РТ-генов у пациентов с метастазами ($n=30$) и без метастазов ($n=30$)

Составлено авторами по результатам данного исследования.

Ген *SCP-1* (*Synaptonemal Complex Protein 1*) участвует в мейотической рекомбинации, гиперэкспрессия в опухолях может нарушать репарацию ДНК, а высокая экспрессия коррелирует с геномной нестабильностью. Так, при РЖ его гиперэкспрессия ассоциирована с микросателлитной нестабильностью (MSI) ($r=0.62$, $p=0.01$) [14]. Умеренная активация *SPAG-9* в группе без метастазов и подавление в группе с метастазами позволяет рассматривать его как ген, чья экспрессия ассоциирована с менее агрессивным фенотипом КРР. Ген *PAGE-5* (Prostate-Associated Gene 5) является новым маркером метастазирования при КРР (повышение и в этом исследовании) и ассоциирован с активацией пути Wnt/ β -катенин [15].

Продукт гена *SSX-2* принадлежит к семейству высокомолекулярных белков точек разрыва синовиальной саркомы X (SSX). Эти белки могут функционировать как репрессоры транскрипции. Они также способны вызывать спонтанный гуморальный и клеточный иммунный ответ у онкологических пациентов и являются потенциально полезными мишенями для иммунотерапии на основе противораковых вакцин. Этот ген, а также члены семейств *SSX1* и *SSX4*, участвуют в транслокациях $t(X;18)(p11.2;q11.2)$, характерных для всех синовиальных сарком. Эта транслокация приводит к слиянию гена транслокации синовиальной саркомы на 18-й хромосоме с одним из генов *SSX* на X-й хромосоме. Кодированные гибридные белки, вероятно, ответственны за трансформирующую активность. Альтернативный сплайсинг этого гена приводит к образованию множественных вариантов

транскриптов. Семейство *SSX*, включая *SSX2*, представляет особый интерес как в контексте КРР, так и других злокачественных заболеваний. Повышенная экспрессия *SSX2* в нематастатических опухолях КРР согласуется с данными о его детекции при колоректальном раке с частотой 2,5% [16]. Важно отметить, что *SSX2* является классическим раково-тестикулярным антигеном, который индуцирует специфический иммунный ответ при различных опухолях, включая меланому, рак легких и рак мочевого пузыря [17].

Гены *MAGEB1/B2* – также классические тестикулярно-ограниченные гены, выступающие как супрессоры метастазирования, снижение экспрессии которых может отражать дедифференцировку опухоли. Так, в данном исследовании экспрессия гена *MAGE-B1* была повышена в локализованных опухолях КРР. Гиперэкспрессия этого гена ранее была обнаружена в 60% образцов колоректального рака, но экспрессия практически отсутствовала в нормальных тканях, что подтверждает его потенциал в качестве диагностического маркера [18]. Повышение экспрессии гена *GAGE-1*, а также снижение экспрессии генов *SSX-2*, *MAGE-B1*, *MAGE-B2*, *GAGE-4* и *NY-ESO-1* согласуется с данными по их экспрессии при местнораспространенном КРР в других исследованиях [9; 10].

При этом полученные данные о дифференциальной экспрессии РТ-генов при локализованном и местнораспространенном КРР также находят подтверждение в исследованиях других онкологических заболеваний. Так, ген *GAGE-1*, демонстрирующий повышенную экспрессию при местнораспространенном КРР, ранее был обнаружен в различных опухолях, включая гепатоцеллюлярную карциному и опухоли яичников, что подтверждает его роль в прогрессировании опухолевого процесса [19]. Ген *PRAME-1*, экспрессия которого также возрастает при метастазировании КРР, проявляет схожие паттерны в ряде злокачественных новообразований. Но при немелкоклеточном раке легких экспрессия *PRAME* часто снижается [20], а при раке молочной железы его высокая экспрессия ассоциирована с плохим прогнозом [21]. Эти различия подчеркивают тканеспецифичность функций РТ-генов.

Для *NY-ESO-1/CTAG-1B* характерно значимое подавление в опухолях с метастазами, что указывает на возможную роль в качестве супрессора метастазирования или маркера изменения регуляции РТА при прогрессии заболевания. Ген *NY-ESO-1 /CTAG-1B*, который по полученным данным продемонстрировал снижение экспрессии в метастатических опухолях КРР, в других исследованиях показал противоположную тенденцию. В частности, при раке молочной железы *NY-ESO-1* чаще экспрессируется в метастатических очагах по сравнению с первичными опухолями [22], что указывает на различия в регуляции этих антигенов в зависимости от типа опухоли. В отличие от данных литературы [23; 24] для РТ-генов из семейства *MAGE-A* в проведенном в НМИЦ онкологии исследовании не обнаружено

статистически значимого увеличения транскрипционной активности, что коренным образом отличает КРР от опухолей желудка [25]. Эти данные демонстрируют как общие, так и тканеспецифические паттерны экспрессии РТ-генов при различных злокачественных новообразованиях, что имеет важное значение для разработки персонализированных диагностических и терапевтических стратегий.

Заключение

В результате проведенного исследования выявлены значимые различия в транскрипционных профилях раково-тестикулярных антигенов у пациентов с локализованным и местнораспространенным КРР. Установлено, что гены *MAGE-B1*, *SSX2* и *SCP1* характеризуются повышенной экспрессией при локализованном КРР, тогда как гены *GAGE1*, *PRAME1* и *PAGE5* ассоциированы с метастатическим потенциалом опухоли. Выявленные паттерны экспрессии позволяют выделить три функциональных кластера РТ-генов: гены ранних стадий опухолевого процесса; гены, активирующиеся при метастазировании в лимфоузлы; гены, снижающие экспрессию при метастазировании. Полученные данные имеют важное клиническое значение, поскольку выявленные молекулярные маркеры могут быть использованы для прогнозирования метастатического потенциала колоректального рака и персонализации подходов к лечению. В частности, ген *PAGE5*, ассоциированный с активацией пути Wnt/ β -катенин, представляет особый интерес как потенциальная терапевтическая мишень. Кроме того, обнаруженные различия в экспрессии РТ-генов открывают перспективы для разработки иммунотерапевтических стратегий, направленных на индукцию специфического противоопухолевого иммунного ответа. Дальнейшие исследования должны быть направлены на верификацию выявленных маркеров в проспективных когортах пациентов, а также на изучение функциональной роли этих генов в патогенезе метастазирования КРР.

Список литературы

1. Кутилин Д. С., Кит О. И. Зависимость выживаемости и метастазирования у больных колоректальным раком от транскрипционной активности РТ-генов // Сибирский онкологический журнал. 2022. № 21 (1). С. 37-46. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-37-46. URL: <https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/2026>.
2. Кутилин Д. С., Кошелева Н. Г., Гусарева М. А., Харагезов Д. А., Донцов В. А., Полуэктов С. И., Зема Т. В., Лиман Н. А., Шляхова О. В., Удаленкова И. А. Влияние транскрипционной активности генов, регулирующих репарацию ДНК, на эффективность лучевой терапии опухолей прямой кишки // Современные проблемы науки и образования.

2019. № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29353>. DOI: 10.17513/spno.29353.
3. Водолажский Д. И., Кутилин Д. С., Могушкова Х. А., Кит О. И. Особенности транскрипционной активности раково-тестикулярных антигенов у больных метастатическим и неметастатическим раком молочной железы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 165 (3). С. 360-364 URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35011681>.
4. Almeida L. G., Sakabe N. J., deOliveira A. R., Silva M. C., Mundstein A. S., Cohen T., Chen Y. T., Chua R., Gurung S., Gnjatic S., Jungbluth A. A., Caballero O. L., Bairoch A., Kiesler E., White S. L., Simpson A. J., Old L. J., Camargo A. A., Vasconcelos A. T. CTdatabase: a knowledge-base of high-throughput and curated data on cancer-testis antigens // Nucleic Acids Res. 2009. № 37. P. 816-9. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/18838390>.
5. Chi Soh J. E., Abu N., Jamal R. The potential immune-eliciting cancer testis antigens in colorectal cancer // Immunotherapy. 2018. № 10 (12). P. 1093-1104. DOI: 10.2217/imt-2018-0044. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30185136>.
6. Водолажский Д. И., Кутилин Д. С., Могушкова Х. А., Ващенко Л. Н., Никитина В. П., Кит О. И. Транскрипционная активность раково-тестикулярных антигенов у больных раком молочной железы люминальных подтипов А и В // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26492>.
7. Кутилин Д. С. Регуляция экспрессии генов раково-тестикулярных антигенов у больных колоректальным раком // Молекулярная биология. 2020. № 54 (4). С. 580-595. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42963750>.
8. Гольшко П. В., Барышников К. А., Барышников А. Ю. Иммуногенные раково-тестикулярные антигены и их гены при злокачественных новообразованиях // Российский биотерапевтический журнал. 2015. Т. 2. С. 31-38. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24120451>.
9. Кит О. И., Солдатова К. И., Кутилин Д. С., Водолажский Д. И. Раково-тестикулярные антигены в диагностике опухолей толстой кишки // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27449.1>.
10. Sammut J., Wakeman J. A., Stuart N., McFarlane R. J. Cancer/Testis Antigens and Colorectal Cancer // J. Genet. Syndr. Gene. Ther. 2013. № 4. P. 149. DOI: 10.4172/2157-7412.1000149.
11. Chomczynski P., Sacchi N. The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction: twenty-something years on // Nature Protocols. 2006. № 2. P. 581-585. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17406285>.

12. Кит О. И., Водолажский Д. И., Кутилин Д. С., Моисеенко Т. И., Никитин И. С., Франциянц Е. М. Изменение экспрессии эстроген-регуляторных генов при малигнизации тканей тела матки // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 2 (157). С. 84-90. URL: <https://ksma.elpub.ru/jour/article/view/490/491>.
13. Kozłowska-Tomczyk K., Borski N., Głód P., Gogola-Mruk J., Ptak A. PGRMC1 and PAQR4 are promising molecular targets for a rare subtype of ovarian cancer // Open Life Sci. 2024. № 19 (1). P. 20220982. DOI: 10.1515/biol-2022-0982. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11512499>.
14. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma // Nature. 2014. № 513. P. 202–209. DOI: 10.1038/nature13480. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/pmid/25079317/>.
15. Liu Y., Chen L., Meng X., Ye S., Ma L. Identification of Hub Genes in Colorectal Adenocarcinoma by Integrated Bioinformatics // Front Cell. Dev. Biol. 2022. № 10. P. 897568. DOI: 10.3389/fcell.2022.897568. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35693937>.
16. Hilal N. R., Novikov D. V., Novikov V. V., Karaulov A. V. Cancer-testis genes in colon cancer // Ter. Arkh. 2017. № 89 (5). P. 113-117. DOI: 10.17116/terarkh2017895113-117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28631709/>.
17. Dyrskjøt L., Zieger K., Kissow Lildal T., Reinert T., Gruselle O., Coche T., Borre M., Ørntoft T. F. Expression of MAGE-A3, NY-ESO-1, LAGE-1 and PRAME in urothelial carcinoma // Br. J. Cancer. 2012. № 107. P. 116–122. DOI: 10.1038/bjc.2012.215. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/pmid/22596240>.
18. Almutairi M. H., Alotaibi M. M., Alonaizan R., Almutairi B. O. Expression Profile of MAGE-B1 Gene and Its Hypomethylation Activation in Colon Cancer // Biomed Res. Int. 2022. 2022. P. 6066567. DOI: 10.1155/2022/6066567.
19. Zhao F., Li L., Feng Y., Zhuo S., Zhong W., Fan R. Recombination, Expression and Purification of Cancer Testis Antigen GAGE-1 // Cancer Research on Prevention and Treatment. 2014. № 41 (03). P. 248-251. URL: <https://html.rhhz.net/ZLFZYJ/html/8578.2014.03.011.htm>.
20. Huang Q., Wei H., Wu Z., Li L., Yao L., Sun Z., Li L., Lin Z., Xu W., Han S., Cao W., Xu Y., Song D., Yang X., Xiao J. Preferentially Expressed Antigen of Melanoma Prevents Lung Cancer Metastasis // Plos one. 2016. № 11 (7). P. e0149640. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/pmid/27391090>.
21. Epping M. T., Hart A. A., Glas A. M., Krijgsman O., Bernards R. PRAME expression and clinical outcome of breast cancer // Br. J. Cancer. 2008. № 99 (3). P. 398-403. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604494. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18648365>.

22. Tessari A., Pilla L., Silvia D., Duca M., Paolini B., Carcangiu M. L., Mariani L., de Braud F. G., Cresta S. Expression of NY-ESO-1, MAGE-A3, PRAME and WT1 in different subgroups of breast cancer: An indication to immunotherapy? // *Breast*. 2018. № 42. P. 68-73. DOI: 10.1016/j.breast.2018.08.106. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30189381>.
23. Shantha Kumara H. M., Grieco M. J., Caballero O. L., Su T., Ahmed A., Ritter E., Gnjatic S., Cekic V., Old L. J., Simpson A. J., Cordon-Cardo C., Whelan R. L. MAGE-A3 is highly expressed in a subset of colorectal cancer patients // *Cancer immun.* 2012. № 12. P. 16. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/23390371>.
24. Tian Y., Liang P., Zhang L., Zhang X., Wang X., Jin Y., Qi X., Liu Y. High expression of MAGE-C1 gene in colorectal cancer is associated with its poor prognosis// *J. Gastrointest Oncol.* 2021. № 12 (6). P. 2872-2881. DOI: 10.21037/jgo-21-739. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8748057>.
25. Кутилин Д. С., Кит О. И., Максимов А. Ю., Чалхакян Л. Х., Дашков А. В., Малинин С. А., Каминский Г. В., Шкурат Т. П. Особенности регуляции транскрипционной активности генов раково-тестикулярных антигенов при раке желудка // *Успехи молекулярной онкологии*. 2025. № 12 (3). С. 78-99. DOI: 10.17650/2313-805X-2025-12-3-78-99. URL: <https://abvpress.ru/upload/iblock/f24/f243ad0869afb0eb1f9517982a48c148.pdf>.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.