

Раково-тестикулярный антиген MAGE-C1/CT7 при множественной миеломе: обзор литературы

Э.А. Макунина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;
Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Элеонора Анатольевна Макунина Candy-BE@yandex.ru

Группа опухолеассоциированных антигенов, экспрессия которых в норме описана в плацентарных клетках и зародышевых клетках яичка, получила название «раково-тестикулярные антигены». В настоящее время идентифицировано более 40 семейств генов, кодирующих раково-тестикулярные антигены, и их экспрессия изучена при многих типах злокачественных заболеваний. Предполагается, что экспрессия раково-тестикулярных антигенов может способствовать развитию процесса опухолевой трансформации, в том числе и при гематологических заболеваниях. Особый интерес в патогенезе множественной миеломы представляет антиген MAGE-C1/CT7, экспрессия которого наиболее часто выявляется при данном заболевании. Согласно опубликованным данным экспрессия MAGE-C1/CT7 при множественной миеломе может выступать в качестве дополнительного маркера неблагоприятного прогноза заболевания, отражать эффективность химиотерапевтических подходов и, возможно, являться более ранним предиктором рецидива или прогрессии.

Ключевые слова: множественная миелома, раково-тестикулярные антигены, антиген MAGE-C1/CT7, прогностический фактор

Для цитирования: Макунина Э.А. Раково-тестикулярный антиген MAGE-C1/CT7 при множественной миеломе: обзор литературы. Онкогематология 2020;15(4):29–37.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-29-37



Cancer-testis antigen MAGE-C1/CT7 in multiple myeloma: literature review

E.A. Makunina

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Group of tumor-associated antigens, which is normally expressed in placental cells and testicular germ cells, is called cancer-testis antigens. To date, more than 40 gene families have been identified that encode cancer-testis antigens, and their expression has been studied in many types of malignant diseases. It is assumed that the expression of cancer-testis antigens can contribute to the development of the tumor transformation process, including hematological diseases. Of particular interest in the pathogenesis of multiple myeloma is the MAGE-C1/CT7 antigen, the expression of which is most often detected in this case. According to data published by various authors, the expression of MAGE-C1 in multiple myeloma can be considered as an additional marker of a poor disease prognosis, represent the effectiveness of chemotherapy approaches, and, possibly, be an earlier predictor of relapse or progression.

Key words: multiple myeloma, cancer-testis antigens, antigen MAGE-C1/CT7, prognostic factor

For citation: Makunina E.A. Cancer-testis antigen MAGE-C1/CT7 in multiple myeloma: literature review. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(4):29–37. (In Russ.).

Введение

Множественная миелома (ММ) представляет собой заболевание, основой которого является многоступенчатый процесс трансформации нормальных плазматических клеток (ПК) в злокачественные в результате накопления генетических поломок [1, 2]. Вследствие этого заболевание проходит различные узнаваемые клинические фазы, отличающиеся лабораторными параметрами и органными повреждениями (рис. 1).

Изучение генетической архитектуры позволило определить, что ММ дебютирует с фазы бессимптом-

ного накопления клональных ПК, называемой моноклональной гаммапатией неопределенного значения (МГНЗ). Этот этап характеризуется многолетним бессимптомным течением и обычно диагностируется при диспансеризации или обследовании по другим причинам. Свыше 50 % пациентов живут более 10 лет до присоединения клинических симптомов [3–5]. Вслед за МГНЗ определяется фаза тлеющей ММ, при которой количество ПК в костном мозге превышает 10 % и средний риск прогрессирования до симптоматической ММ составляет около 10 % в год в течение первых 5 лет [2, 6]. Непосредственно симптоматическая

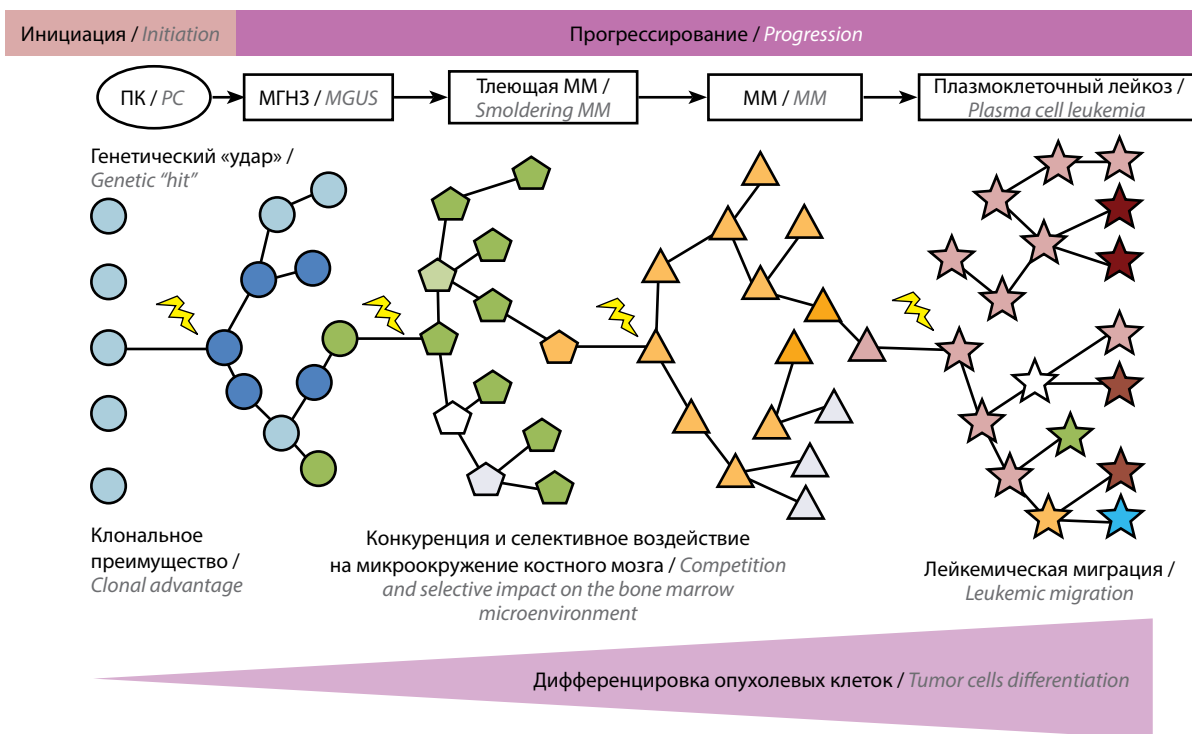


Рис. 1. Инициация и прогрессирование множественной миеломы (ММ) посредством клональной эволюции. ПК – плазматические клетки; МГНЗ – моноклональная гаммапатия неопределенного значения (адаптировано из [1])

Fig. 1. Initiation and progression of multiple myeloma (MM) through clonal evolution. PC – plasma cells; MGUS – monoclonal gammopathy of undetermined significance (adapted from [1])

ММ характеризуется пролиферацией клональных ПК, продукцией моноклонального парапротеина и повреждением органов-мишеней, составляющих совокупность CRAB-синдрома (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, очаги остеодеструкции) [4, 6–8]. Заключительная фаза представлена плазмочелочным лейкозом, который характеризуется агрессивным течением и быстрым прогрессированием [1, 6, 9, 10].

Долгое время считалось, что развитие заболевания подчиняется теории линейной эволюции, предложенной Питером Новелом в 1976 г., следуя от фаз бессимптомного течения до терминальных. Эта теория основана на данных о формировании опухоли из одной клетки посредством последовательного накопления генетической изменчивости в исходном клоне и отбора более агрессивных субклонов с однородным мутационным ландшафтом [11]. Современные достижения молекулярной биологии позволили охарактеризовать и описать большинство изменений геномного профиля и их влияние на сигнальные пути. Основная проблема заключается в их правильной интерпретации относительно клинических данных и применении в практической медицине [2]. Недавние исследования с использованием секвенирования следующего поколения позволили представить более сложную геномную архитектуру заболевания, доказывающую клональную гетерогенность ММ за счет смещения клонального доминирования с течением времени. Эта неоднородность добавляет дополнительный уровень сложности прогрессирования миеломы, поскольку носит скорее

нелинейный характер, образуя явную схожесть с теорией Дарвина об эволюции вида [1, 12, 13].

Данная гипотеза описана разными авторами и предполагает приобретение новых мутаций не только линейно в доминантном клоне, но и на каждом этапе клеточной дифференцировки, способствуя прогрессированию заболевания посредством субклональной эволюции. Каждый субклон может нести новые мутации и различный фенотип, что приводит к различной чувствительности к лекарственным средствам. Быстрое приобретение генетических мутаций и структурных перестроек минорным клоном-предшественником обычно характеризует заболевание высокого цитогенетического риска [14].

Эти открытия объясняют снижение продолжительности противоопухолевого ответа при стандартных схемах лечения, что диктует необходимость поиска альтернативных подходов терапии. При этом у больных с длительно сохраняющейся ремиссией до применения следующей терапии возможно возвращение первичного доминантного клона, а следовательно, противоопухолевого ответа на предыдущие схемы. Конечная цель лечения – уничтожение всех клонов, включая субклональные популяции с различными биологическими характеристиками. Эта цель может быть достигнута при дальнейшем углубленном изучении геномного ландшафта заболевания и внедрении новых стратегий лечения [12, 13].

Такая неоднородность развития и течения заболевания является причиной того, что ММ остается одной

из самых трудноизлечимых злокачественных опухолей. Несмотря на то что введение новых терапевтических агентов позволило значительно улучшить показатели 5-летней общей выживаемости, прогноз при этом заболевании остается неблагоприятным [12, 15, 16].

Хронология изучения раково-тестикулярных антигенов

Идея о том, что иммунная система может распознавать и реагировать на определенные опухолевые белки (антигены), была предложена в конце XIX в. Уильямом Коли – хирургом из онкологического центра Memorial Sloan Kettering (Нью-Йорк, США). Он заметил, что некоторым событиям спонтанной прогрессии опухоли часто предшествовали инфекционные эпизоды [17]. Первоначально такие опухольсвязанные антигены были выявлены у пациентов со злокачественной меланомой, в нормальной ткани они были описаны лишь в плацентарных клетках и зародышевых клетках яичка, поэтому и были названы раково-тестикулярными антигенами (РТА). Лишь некоторые представители этой группы антигенов определяются в нормальных клетках других тканей, например поджелудочной железы, печени, селезенки, но уровень их экспрессии намного меньше, чем в тестикулярных клетках. В то же время aberrантная экспрессия в соматических клетках наблюдается при многих типах рака, в связи с чем РТА определены как класс опухолеассоциированных антигенов, перспективных для изучения при различных злокачественных новообразованиях, в том числе при ММ [17–24].

Активное изучение РТА началось в начале 90-х годов прошлого столетия после идентификации меланома-ассоциированного антигена MAGE-A1 (melanoma antigen gene family member A1). В последующем для поиска новых иммуногенных опухолеассоциированных антигенов использовались различные биологические и иммунологические методы, из которых наибольшей эффективностью обладал серологический анализ библиотек экспрессии рекомбинантных комплементарных ДНК (кДНК) (SEREX) [18, 25].

На сегодняшний день описано более 250 РТА. Более половины всех РТА составляют антигены, которые кодируются генами, локализующимися на X-хромосоме (РТ-Х). Остальные кодируются генами аутосом (не-Х-АГ). Антигены РТ-Х обычно высокоэкспрессируются в митотически пролиферирующих половых клетках – сперматогониях. Злокачественные клетки имеют тенденцию экспрессировать одновременно несколько антигенов этой группы. Не-Х-АГ распределены по всему геному, в яичках обычно экспрессируются в сперматоцитах, многие из них играют важную роль в мейозе. Их aberrантная экспрессия в злокачественных клетках может вызывать аномальную сегрегацию хромосом и анеуплоидию [19, 23, 26].

Экспрессия РТА регулируется такими механизмами, как метилирование ДНК и ацетилирование гистонов. Однако во время нарушения эпигенетического

программирования, возникающего во многих опухолях, может происходить деметилирование промотора, что вызывает гиперэкспрессию РТА [17, 19, 23].

Экспрессия РТА при различных нозологиях

Растущий интерес к РТА на сегодняшний день пока не позволяет до конца ответить на вопрос об их биологической роли как в зародышевой линии, так и в опухолевых клетках. Основная задача заключается в том, чтобы понять, являются ли эти белки побочным продуктом клеточной трансформации или же их экспрессия способствует опухолевому генезу [18, 23, 27, 28].

Долгое время изучение экспрессии РТА проводилось в опухолевых клетках, в основном солидных опухолей. Так, в исследовании M. Scanlan и соавт. по результатам детекции 41 раково-тестикулярного гена (РТГ) в aberrантных клетках 16 типов злокачественных заболеваний были разделены на 3 группы [20]:

- опухоли с высокой экспрессией, при которых выявляется экспрессия более 50 % РТГ с частотой более 20 %;
- опухоли с умеренной экспрессией – 30–50 % выявляемых РТГ с частотой экспрессии более 20 %;
- опухоли с низкой экспрессией – менее 30 % выявляемых РТГ.

Образцы опухолевых биоптатов, полученных от больных раком мочевого пузыря, молочной железы, предстательной железы, немелкоклеточного рака легкого, рака почки и меланомы, были оценены на предмет экспрессии более 20 различных семейств РТГ. Так, немелкоклеточный рак легкого и меланома были отнесены к группе злокачественных новообразований с высокой экспрессией РТГ. Более чем у 20 % больных немелкоклеточным раком легкого выявили экспрессию 17 (51 %) из 33 изучаемых РТГ. При меланоме данный показатель составил 17 (53 %) из 27.

Представителями 2-й группы заболеваний можно было считать рак молочной железы и рак предстательной железы: соответственно 12 (37 %) из 27 и 6 (30 %) из 20 исследуемых транскриптов РТГ имели частоту экспрессии более чем в 20 % случаев. Рак почки и рак толстой кишки были классифицированы в группу с низкой экспрессией РТГ. При раке почки более чем в 20 % опухолевых биоптатов транскрипты различных РТГ определялись в самом малом проценте – 3 (9 %) из 33. Также при раке толстой кишки только 4 (16 %) из 25 генов, на предмет которых были исследованы биоптаты, имели стабильную экспрессию более чем в 20 % случаев.

Биопсийный материал пациентов с раком пищевода, желудка, головы, шеи, яичников, гепатоцеллюлярной карциномой, саркомой, лейкозом или лимфомой был включен в анализ детекции 10–20 семейств генов. Гепатоцеллюлярная карцинома и рак мочевого пузыря были отнесены к группе высокой экспрессии РТГ. У больных карциномой 8 из 10 исследуемых генов были обнаружены более чем в 20 % образцов опухоли.

Одновременная экспрессия 11 (55 %) из 20 исследуемых транскриптов генов была выявлена более чем у 20 % больных раком мочевого пузыря. Рак пищевода, рак головы и шеи, рак яичников и саркома были классифицированы как опухоли, умеренно экспрессирующие РТГ.

Лейкозы и лимфомы, как и рак желудка, отнесли к группе с низкой экспрессией, частота детекции РТГ при этих заболеваниях составила 3/16 и 2/10 соответственно, при этом *MAGE-C1/CT7* (melanoma antigen gene family member C1) не выявлен ни в одном случае исследуемых гематологических заболеваний. Менее широко изучены злокачественные заболевания головного мозга и рак поджелудочной железы. Следует отметить, что данные, полученные в ходе этого исследования, было бы неверно расценивать как окончательные показатели частоты экспрессии РТГ при изучаемых видах опухолей с учетом отсутствия стандартизированной выборки больных, включенных в анализ [20].

Все большее число исследований в последние несколько лет были направлены на изучение экспрессии РТА при гематологических злокачественных заболеваниях. Иммуногистохимический (ИГХ) анализ экспрессии РТА при неходжкинских лимфомах, как и в предыдущем исследовании, позволил отнести эту нозологию к заболеваниям с низкой экспрессией РТА — лишь 11,3 % образцов экспрессировали по меньшей мере один РТА. Антигены семейств *MAGE-A* (6,6 %), *GAGE* (*G* antigen) (5,7 %) и *NY-ESO-1* (*New York esophageal squamous cell carcinoma 1*) (4,7 %) были наиболее часто экспрессируемыми. Однако какой-либо корреляции между выявленной экспрессией, клиническими параметрами и ответом на терапию не обнаружено. При этом на долю экспрессии *MAGE-C1/CT7* приходилось не более 4 % случаев [27, 29].

Как уже было сказано, для большинства гематологических заболеваний экспрессия РТА является редким событием. Однако при дальнейшем изучении был определен ряд антигенов, составивших исключение. К ним отнесли высокую экспрессию *MAGE-C1/CT7*, выявленную при ММ, а также экспрессию антигена *CT45* (cancer/testis antigen family 45), который был обнаружен при ИГХ-окрашивании клеток Березовско-Штернберга в 58 % (42 из 72) биопсийных образцов пациентов с классической лимфомой Ходжкина. Лимфома серой зоны (как случаи с признаками диффузной В-крупноклеточной лимфомы, так и варианты с признаками классической лимфомы Ходжкина) также демонстрировала высокую (64 %) экспрессию *CT45* [27, 29–32].

Раково-тестикулярный антиген *MAGE-C1/CT7*

В исследовании D. Atanackovic и соавт. у 29 % пациентов с I–II стадией впервые диагностированной ММ была выявлена экспрессия хотя бы одного представителя РТА, у больных с III стадией наличие экспрессии наблюдали в 60 % случаев [33]. При этом

наиболее часто определяемым РТА при ММ является *MAGE-C1/CT7*. В разных исследованиях приведены данные о том, что частота его экспрессии варьирует от 57 до 88,5 % [21, 23, 24, 30, 33–37]. При изучении образцов костного мозга больных ММ в рецидиве заболевания экспрессия *MAGE-C1* была определена в 61 % образцов [36].

MAGE-C1/CT7 был идентифицирован с помощью *SEREX* в клеточной линии меланомы (*SK-MEL-37*). Этот белок кодируется геном, расположенным на длинном плече X-хромосомы в локусе *Xq26–Xq27.2* (рис. 2), что было подтверждено с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (рис. 3) [17, 38, 39].

В клетках здоровых тканей высокоуровневая экспрессия *MAGE-C1/CT7* наблюдается только в клетках яичек. Следовые количества матричной РНК (мРНК) при полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) были обнаружены в почках,

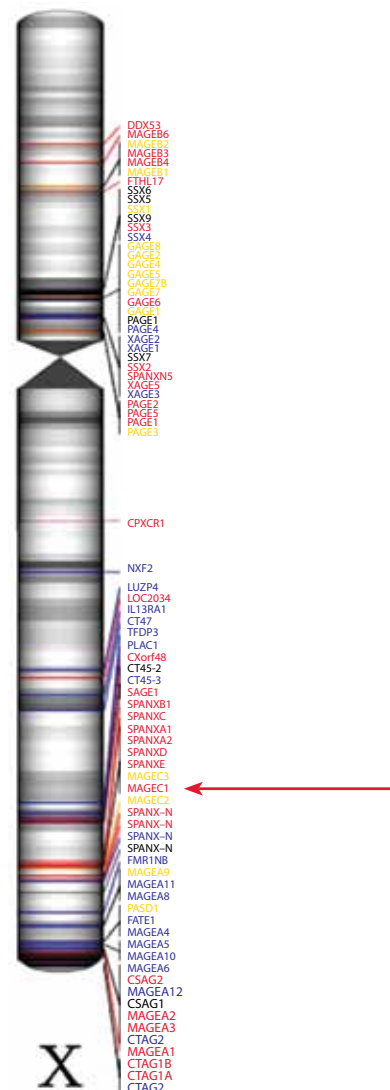


Рис. 2. Распределение раково-тестикулярных антигенов на X-хромосоме. Стрелкой указана локализация *MAGE-C1*

Fig. 2. Distribution of cancer-testis antigens on the X chromosome. The arrow indicates the localization of *MAGE-C1*

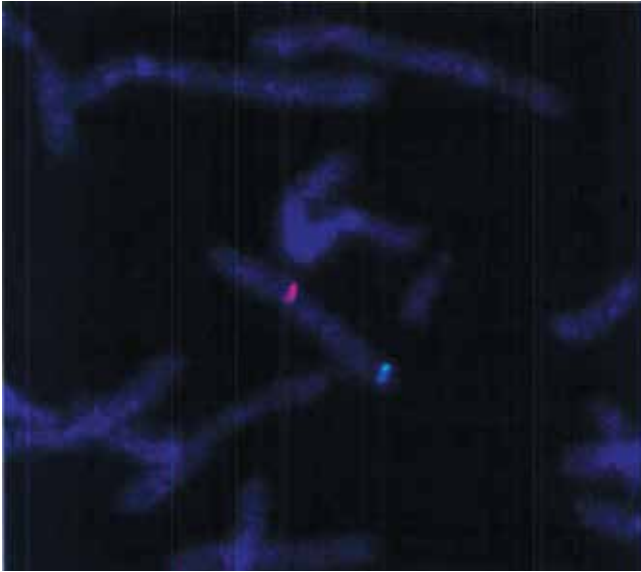


Рис. 3. Локализация гена MAGE-C1, определенная с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ*. Зонд на центромере (красный) и зонд MAGE-C1 (зеленый) демонстрируют специфические сигналы в Xq26–Xq27.2 [39]

Fig. 3. Localization of the MAGE-C1 gene determined by fluorescent *in situ* hybridization. Centromere probe (red) and MAGE-C1 probe (green) show specific signals in Xq26–Xq27.2 [39]

печени, плаценте и мозге плода, однако при секвенировании они оказались неспецифическими продуктами амплификации (рис. 4) [38].

Экспрессия MAGE-C1/CT7 при ММ рассматривается как специфически ограниченная aberrантными ПК [18, 22, 23, 30, 33, 37, 40]. Кроме этого, расположение белка MAGE-C1/CT7 в ПК характеризуется как внутриклеточное, обнаруживаемое в цитоплазме, или внутриядерное [17, 26, 30, 37]. Однако в исследовании M.V. Dhodarkar и соавт. была зарегистрирована детекция MAGE-C1/CT7 методом проточной цитофлуориметрии в ПК, не подвергшихся пермеабиллизации, что позволило интерпретировать этот факт как наличие экспрессии данного РТА на поверхности ПК. Кроме того, был обнаружен один образец мембранного окрашивания опухолевых клеток плазмцитомы методом ИГХ. Однако такие данные единичны, поэтому требуют дальнейшего изучения и подтверждения [41].

В исследовании A.A. Jungbluth и соавт. проводилась детекция MAGE-C1/CT7 двумя методами. Уровень транскрипции мРНК исследуемого гена определяли методом ПЦР-РВ в aberrантных ПК, а наличие белка MAGE-C1/CT7 в трепанобиоптатах выявляли с помощью ИГХ-анализа. Данные, полученные двумя методами, коррелировали между собой, также была продемонстрирована прямая зависимость выявления экспрессии MAGE-C1/CT7 от объема опухолевой массы. Частота выявления MAGE-C1/CT7 у пациентов с МГНЗ, включенных в исследование, составила всего 17 % методом ПЦР-РВ и 13 % ИГХ-методом, в то время как при I–II стадии симптоматической ММ показатель экспрессии составил уже 67 и 75 % соответственно, при III ста-

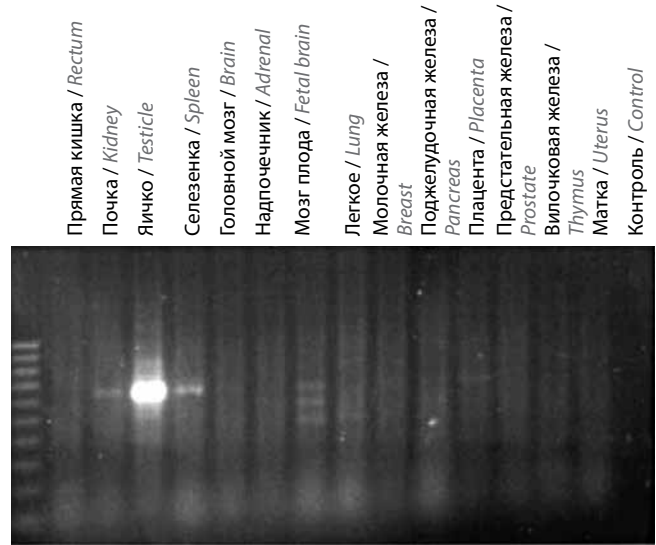


Рис. 4. Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени – анализ экспрессии CT7 в клетках здоровых тканей

Fig. 4. Real-time polymerase chain reaction – analysis of CT7 expression in healthy tissue cells

дии – более 82 %. Контрольные образцы трепанобиоптатов здоровых доноров не показали специфического окрашивания ПК при ИГХ [30]. Ограниченность экспрессии MAGE-C1/CT7 в пределах aberrантных ПК также была подтверждена при ИГХ-исследовании образцов клеточной линии неходжкинских лимфом. Анализ показал отсутствие детекции MAGE-C1/CT7 в В-клетках разных уровней дифференцировки [40].

В 2008 г. M. Tinguely и соавт. описали похожие результаты, полученные также методом ИГХ-анализа. Экспрессию MAGE-C1/CT7 выявили в 97 (57 %) из 169 образцов трепанобиоптатов пациентов с ММ и лишь в 2 из 8 гистологических образцов костного мозга пациентов с МГНЗ. Высокой степенью экспрессии этого антигена характеризовались 85 % положительных миеломных образцов. Анализ экспрессии белка MAGE-C1/CT7 в aberrантных ПК выявил цитоплазматическую (31 %), ядерную (7 %) или комбинированную (62 %) картину окрашивания [37].

Однако в одном из недавних исследований при детекции антигена MAGE-C1/CT7 методом проточной цитофлуориметрии в костном мозге и периферической крови у 12 больных ММ помимо пролиферирующей субпопуляции ПК экспрессия MAGE-C1/CT7 была обнаружена в клетках ранней стадии дифференцировки. Начиная с клеток-предшественников стабильно высокая экспрессия сохранялась на стадии про-В-и пре-В-лимфоцитов (CD34⁺/CD117⁺ и CD19⁺/CD10⁺) и ранних незрелых В-клеток (CD34⁻/CD19⁺/CD20dim⁺). Последующий анализ экспрессии в поздних незрелых В-клетках и клетках памяти выявил отсутствие положительного окрашивания, указывая на то, что белок MAGE-C1/CT7 не экспрессируется в этих типах клеток [24, 42]. Похожая картина была определена и в периферической крови. Циркулирующие клетки-предшественники

демонстрировали значительную экспрессию белка *MAGE-C1/CT7*, также сохраняющуюся до фазы ранних незрелых В-лимфоцитов, с последующим снижением по мере созревания В-клеток. В случае выявления популяции пролиферирующих ПК в периферической крови показатели экспрессии *MAGE-C1/CT7* соответствовали таковым в образцах костного мозга. Авторы высказали предположение, что первичные злокачественные клетки, экспрессирующие *MAGE-C1/CT7*, не ограничены локализацией в костном мозге и их миграция может способствовать образованию экстрамедуллярных плазмочитом, однако четких доказательств к настоящему времени не представлено [24].

Прямая зависимость между экспрессией *MAGE-C1/CT7* и индексом пролиферативной активности ПК была описана в ряде работ, позволяя установить связь экспрессии РТА с нарушением регуляции клеточного цикла. Предполагается, что наличие экспрессии этого антигена способствует выживанию злокачественных ПК, защищая их как от спонтанного, так и от лекарственного апоптоза [23, 30, 33, 34, 37, 40]. В том же исследовании М. Tinguely и соавт. была определена статистически достоверная корреляция частоты выявления экспрессии *MAGE-C1/CT7* с увеличением пролиферативной активности ПК. Наиболее высокий пролиферативный индекс был задокументирован при ядерной или смешанной экспрессии изучаемого РТА, в отличие от случаев цитоплазматической локализации или *MAGE-C1/CT7*-негативных образцов. Наличие экспрессии *MAGE-C1/CT7* не выявило какого-либо влияния на показатели общей выживаемости. Однако было замечено, что пациенты с экспрессией белка *MAGE-C1/CT7* в цитоплазме имели статистически значимую разницу в показателях общей выживаемости по сравнению с пациентами, в трепанобиоптатах которых определялось смешанное или внутриядерное окрашивание (48 и 33 мес соответственно) [37].

Вопрос о наличии взаимосвязи экспрессии *MAGE-C1/CT7* с различными клинико-лабораторными характеристиками ММ до сих пор остается дискуссионным. Так, в некоторых работах представлены сведения о наличии прямой корреляции возраста больного с уровнем экспрессии *MAGE-C1/CT7*, взаимосвязи экспрессии этого гена с уровнями гемоглобина и сывороточного альбумина (обратная корреляция), а также с такой цитогенетической аномалией, как *del(13q14)*. Однако статистическая достоверность этих результатов не была доказана, что требует дальнейшего изучения и подтверждения [21, 30, 33, 37]. В ряде работ была задокументирована статистически значимая прямая зависимость экспрессии *MAGE-C1/CT7* от уровней парапротеина и β 2-микроглобулина в крови, а также от числа ПК в костном мозге [21, 30, 33, 37, 42]. В свою очередь, F. de Carvalho и соавт. при анализе экспрессии гена *MAGE-C1/CT7* методом ПЦР-РВ у 46 пациентов с ММ не обнаружили какой-либо корреляции уровня экспрессии с клиническими характеристиками забо-

левания. Исследуемый ген одинаково часто определялся в образцах костного мозга независимо от стадии заболевания по шкале ISS [23].

MAGE-C1/CT7 как предиктор неблагоприятного прогноза ММ и маркер минимальной остаточной болезни

Несмотря на то что довольно много исследований посвящено изучению наличия экспрессии РТА при различных нозологиях как на уровне РНК, так и на уровне белка, долгое время не было ни одного анализа экспрессии РТА в опухолевых клетках на фоне терапии или после ее завершения.

В 2009 г. D. Atanaskovic и соавт. провели анализ экспрессии *MAGE-C1/CT7* и 3 других РТА у больных ММ как минимум в 2 точках наблюдения на фоне стандартных химиотерапевтических подходов с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток или без нее, а также после аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ). Медиана наблюдения составила 7 мес. Была выявлена обратная корреляция глубины ответа с частотой экспрессии РТА. Только в 20 % образцов костного мозга, полученных от пациентов с полной ремиссией, была выявлена экспрессия РТА, в группе больных с частичной ремиссией этот показатель составил 50 %, тогда как при резистентно-рецидивирующем течении заболевания частота экспрессии РТА составила 90 %.

Кроме этого, значимая ($p < 0,001$) корреляция наблюдалась между частотой детекции РТА и вариантом терапии. Так, после только химиотерапевтического лечения у 100 % пациентов по-прежнему определялась экспрессия хотя бы одного изучаемого РТА, тогда как применение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток снижало выявление экспрессии до 77 %. Однако самое значительное снижение выявления РТА наблюдалось после алло-ТКМ. При этом только *MAGE-C1/CT7* показал стойкое сохранение экспрессии в ПК даже на фоне терапии, изменению подвергался лишь уровень экспрессии этого гена [33]. Эта особенность *MAGE-C1/CT7* может быть использована в случаях контроля минимальной остаточной болезни у больных, достигших полной ремиссии после трансплантации [33, 34].

В связи с этим 99 образцов костного мозга от 19 больных ММ, которым была выполнена алло-ТКМ, проанализированы на предмет экспрессии *MAGE-C1/CT7* на протяжении 12 мес после трансплантации с периодичностью каждые 3 мес. По результатам исследования все пациенты были разделены на 3 группы. Пациенты с сохраняющейся полной ремиссией заболевания и стабильно низкими показателями экспрессии *MAGE-C1/CT7* составили 1-ю группу. Ко 2-й группе были отнесены пациенты, анализ экспрессии у которых показал постепенное снижение количества продукта гена *MAGE-C1/CT7* в течение периода наблюдения наряду со снижением клинических переменных, характеризующих объем опухолевой массы.

В 3-й группе больных наблюдалось повышение уровня *MAGE-C1/CT7*, коррелирующее с увеличением уровня парапротеина крови, что указывает на развитие рецидива заболевания. У части больных из 3-й группы повышение уровня РТА выявлялось до возникновения изменений в стандартных лабораторных показателях, позволяя предположить, что изменение уровня экспрессии могло предшествовать возникновению рецидива в более поздние сроки [33]. Похожие результаты были получены в исследовании Е.М. Tyler и соавт. [34].

В этом же исследовании была проведена оценка влияния экспрессии *MAGE-C1/CT7* на показатели безрецидивной выживаемости у 52 больных ММ, находящихся в состоянии частичной ремиссии на разных сроках после алло-ТКМ. У 75 % больных, высокоэкспрессировавших *MAGE-C1/CT7*, рецидив был констатирован в среднем в течение 14 мес после алло-ТКМ. В группе больных, у которых не была выявлена экспрессия *MAGE-C1/CT7*, наблюдалось благоприятное течение заболевания и только у 7 % пациентов задокументировано развитие рецидива в течение 41 мес ($p < 0,001$). Эти данные также подтверждают гипотезу о том, что *MAGE-C1/CT7* может являться более ранним показателем рецидива ММ [33].

В своей работе К. Shires и соавт. описали результаты мониторинга экспрессии *MAGE-C1/CT7* в периферической крови пациентов с ММ методом проточной цитофлуориметрии на фоне лечения. Они предполагали, что *MAGE-C1/CT7* также стабильно экспрессируется в клетках периферической крови на протяжении всего периода наблюдения, как и в клетках костного мозга, изменяя лишь уровень. Показатели экспрессии коррелировали с изменениями уровней парапротеина, β_2 -микроглобулина, при достижении полной ремиссии на фоне терапии наблюдалось снижение уровня экспрессии *MAGE-C1/CT7* более чем на 55 %. В 1 случае было задокументировано увеличение экспрессии до появления клинических признаков диагностируемого рецидива заболевания [24, 42].

Для оценки эффективности терапии бортезомибом F. de Carvalho и соавт. исследовали экспрессию *MAGE-C1/CT7*, используя клеточные линии миеломы. Для стабильной экспрессии на клеточную линию миеломы SKO-007 переносили короткие РНК, образующие шпильки, специфичные для *MAGE-C1/CT7* (контрольные клетки), часть этих клеток подвергали ингибированию. Контрольный образец, как и ингибированные клетки, подвергали воздействию бортезомиба в разной концентрации (10 и 15 нмоль) в течение 48 ч. Меньшее количество бортезомиба индуцировало апоптоз в исследуемых клеточных линиях, однако различий в процентном соотношении между ингибированными и контрольными клетками не обнаружено, во время как при воздействии большей концентрации препарата наблюдалось увеличение апоптоза на 43 %

в ингибированных клетках по сравнению с контрольными клетками [40]. Таким образом, подавление экспрессии *MAGE-C1/CT7* может усиливать бортезомиб-индуцированный апоптоз в клеточной линии миеломы и указывать на то, что, вероятно, биологическая роль этого РТА связана с защитой опухолевых клеток от воздействия цитотоксических препаратов [36, 40].

Заключение

Имеющиеся данные о РТА *MAGE-C1/CT7* до сих пор не позволяют однозначно говорить о его роли в развитии злокачественных заболеваний, в частности ММ. Понимание влияния других РТА на клеточный цикл на сегодняшний день также ограничено. Остаются неизученными факторы, контролирующие экспрессию этих антигенов в соматических клетках здоровых тканей и опухолевых клетках. Несмотря на это, большинство авторов сходятся во мнении о том, что РТА могут способствовать прогрессии опухолей, а также выступать в качестве маркеров неблагоприятного течения заболевания. Работы, в которых изучалась экспрессия *MAGE-C1/CT7* при ММ, описывают результаты, позволяющие предположить, что этот антиген может выступать в качестве дополнительного лабораторного показателя при диагностике ММ, отражать эффективность терапевтических методов и являться маркером рецидива и прогрессирующего заболевания [18, 21, 23, 30, 33, 40]. Детекция *MAGE-C1/CT7* в мононуклеарах периферической крови методом проточной цитофлуориметрии может быть использована в качестве быстрого и малоинвазивного метода мониторинга минимальной остаточной болезни [42, 24].

Кроме того, набор этих антигенов весьма необычен в том смысле, что вызывает большой интерес относительно исследования их биологической роли и возможности использования их в терапии злокачественных заболеваний. С учетом данных об отсутствии экспрессии клетками яичка и плаценты главного комплекса гистосовместимости 1-го класса РТА не распознаются цитотоксическими Т-лимфоцитами.

В 1991 г. P. van der Bruggen и соавт. выделили аутологичные цитотоксические Т-лимфоциты из культуры облученных опухолевых клеток крови пациента с меланомой и продемонстрировали специфическую узнаваемость РТА этими Т-лимфоцитами *in vitro*, что позволило рассматривать РТА в качестве мишеней для вакцинотерапии различных злокачественных заболеваний. Несмотря на перспективность идеи о противоопухолевой вакцинотерапии, на сегодняшний день использование этих антигенов в качестве терапевтических мишеней не доказало свою успешность. Возможно, более глубокое изучение РТА позволит определить роль этих антигенов в патогенезе злокачественных заболеваний и помочь в разработке новых терапевтических подходов [17, 18, 30, 43, 44].

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Prideaux S.M., Conway O'Brien E., Chevassut T.J. The genetic architecture of multiple myeloma. *Adv Hematol* 2014;2014:864058. DOI: 10.1155/2014/864058.
- Morgan G.J., Walker B.A., Davies F.E. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* 2012;12(5):335–48. DOI: 10.1038/nrc3257.
- Kyle R.A., Durie B.G.M., Rajkumar S.V. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24(6):1121–7. DOI: 10.1038/leu.2010.60.
- Paszekova H., Kryukov F., Kubiczekova L. et al. High-risk multiple myeloma: different definitions, different outcomes? *Clin Lymph Myel Leuk* 2014;14(1):24–30. DOI: 10.1016/j.cml.2013.09.004.
- Moreau P., Attal M., Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood* 2015;125(20):3076–84. DOI: 10.1182/blood-2014-09-568915.
- Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014;89(10):998–1009. DOI: 10.1002/ajh.23810.
- Cavo M., Rajkumar S.V., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood* 2011;117(23):6063–73. DOI: 10.1182/blood-2011-02-297325.
- Palumbo A., Rajkumar S.V., San Miguel J.F. et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014;32(6):587. DOI: 10.1200/jco.2013.48.7934.
- International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121(5):749–57. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x.
- Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70442-5.
- Nowell P.C. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976;194(4260):23–8. DOI: 10.1126/science.959840.
- Cornell R.F., Kassim A.A. Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marr Transplant* 2016;51(4):479–91. DOI: 10.1038/bmt.2015.307.
- Furukawa Y., Kikuchi J. Molecular pathogenesis of multiple myeloma. *Int J Clin Oncol* 2015;20(3):413–22. DOI: 10.1007/s10147-015-0837-0.
- Bahlis N.J. Darwinian evolution and tiding clones in multiple myeloma. *Blood* 2012;120(5):927–8. DOI: 10.1182/blood-2012-06-430645.
- Clark C.A., Mosse C.A., Chen H. et al. Prospective trial of minimal residual disease assessment by multiparametric flow cytometry for multiple myeloma in the era of bortezomib-based chemotherapy. *Bone Marr Transplant* 2018;53(12):1589–92. DOI: 10.1038/s41409-018-0241-2.
- Ocio E.M., Richardson P.G., Rajkumar S.V. et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia* 2014;28(3):525–42. DOI: 10.1038/leu.2013.350.
- De Carvalho F., Vettore A.L., Colleon G.W.B. Cancer/Testis antigen MAGE-C1/CT7: new target for multiple myeloma therapy. *Clin Develop Immunol* 2012;2012. DOI: 10.1155/2012/257695.
- Shires K., van Wyk T. The role of Cancer/Testis Antigens in Multiple Myeloma pathogenesis and their application in disease monitoring and therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;132:17–26. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.09.010.
- Simpson A.J.G., Caballero O.L., Jungbluth A. et al. Cancer/testis antigens, gametogenesis and cancer. *Nat Rev Cancer* 2005;5(8):615–25. DOI: 10.1038/nrc1669.
- Scanlan M.J., Andrew J.G., Lloyd J. Old The cancer/testis genes: review, standardization, and commentary. *Cancer Immunol* 2004;4(1):1.
- Zhang Y., Bao L., Lu J. et al. The clinical value of the quantitative detection of four cancer-testis antigen genes in multiple myeloma. *Mol Cancer* 2014;13(1):25. DOI: 10.1186/1476-4598-13-25.
- He L., Ji J., Liu S. et al. Expression of cancer-testis antigen in multiple myeloma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2014;34(2):181–5. DOI: 10.1007/s11596-014-1255-7.
- De Carvalho F., Alves V.L.F., Braga W.M.T. et al. MAGE-C1/CT7 and MAGE-C2/CT10 are frequently expressed in multiple myeloma and can be explored in combined immunotherapy for this malignancy. *Cancer Immunol Immunother* 2013;62(1):191–5. DOI: 10.1007/s00262-012-1376-4.
- Wienand K., Shires K. The use of MAGE C1 and flow cytometry to determine the malignant cell type in multiple myeloma. *PloS One* 2015;10(3):e0120734. DOI: 10.1371/journal.pone.0120734.
- Chen Y.T., Scanlan M.J., Sahin U. et al. A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(5):1914–8. DOI: 10.1073/pnas.94.5.1914.
- Cho H.J., Caballero O.L., Gnjatich S. et al. Physical interaction of two cancer-testis antigens, MAGE-C1(CT7) and NY-ESO-1(CT6). *Cancer Immun Arch* 2006;6(1):12.
- Chen Y.T., Chaddburn A., Lee P. et al. Expression of cancer testis antigen CT45 in classical Hodgkin lymphoma and other B-cell lymphomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(7):3093–8. DOI: 10.1073/pnas.0915050107.
- Chen Y.T., Scanlan M.J., Venditti C.A. et al. Identification of cancer/testis-antigen genes by massively parallel signature sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(22):7940–5. DOI: 10.1073/pnas.0502583102.
- Inaoka R.J., Jungbluth A.A., Gnjatich S. et al. Cancer/testis antigens expression and autologous serological response in a set of Brazilian non-Hodgkin's lymphoma patients. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61(12):2207–14. DOI: 10.1007/s00262-012-1285-6.
- Jungbluth A.A., Ely S., Di Liberto M. et al. The cancer-testis antigens CT7(MAGE-C1) and MAGE-A3/6 are commonly expressed in multiple myeloma and correlate with plasma-cell proliferation. *Blood* 2005;106(1):167–74. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4931.
- Lim S.H., Austin S., Owen-Jones E. et al. Expression of testicular genes in haematological malignancies. *Br J Cancer* 1999;81(7):1162–4. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690824.
- Andrade V.C.C., Vettore A.L., Felix R.S. et al. Prognostic impact of cancer/testis antigen expression in advanced stage multiple myeloma patients. *Cancer Immunol* 2008;8:2.
- Atanackovic D., Luetkens T., Hildebrandt Y. et al. Longitudinal analysis and prognostic effect of cancer-testis antigen expression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2009;15(4):1343–52. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-08-0989.
- Tyler E.M., Jungbluth A.A., Gnjatich S. et al. Cancer-Testis Antigen 7 expression and immune responses following allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer Immunol Res* 2014;2(6):547–58. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-13-0174.
- Condomines M., Hose D., Raynaud P. et al. Cancer/testis genes in multiple myeloma: expression patterns and prognosis value determined by microarray analysis. *J Immunol* 2007;178(5):3307–15. DOI: 10.4049/jimmunol.178.5.3307.
- Van Duin M., Broyl A., de Knecht Y. et al. Cancer testis antigens in newly diagnosed and relapse multiple myeloma: prognostic

- markers and potential targets for immunotherapy. *Haematologica* 2011;96(11):1662–9.
DOI: 10.3324/haematol.2010.037978.
37. Tinguely M., Jenni B., Knights A. et al. MAGE-C1/CT-7 expression in plasma cell myeloma: sub-cellular localization impacts on clinical outcome. *Cancer Sci* 2008;99(4):720–5.
DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00738.x.
38. Chen Y.T., Gure A.O., Tsang S. et al. Identification of multiple cancer/testis antigens by allogeneic antibody screening of a melanoma cell line library. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(12):6919–23.
DOI: 10.1073/pnas.95.12.6919.
39. Lucas S., De Smet C., Arden K.C. et al. Identification of a new *MAGE* gene with tumor-specific expression by representational difference analysis. *Cancer Res* 1998;58(4):743–52.
40. De Carvalho F., Costa E.T., Camargo A.A. et al. Targeting MAGE-C1/CT7 expression increases cell sensitivity to the proteasome inhibitor bortezomib in multiple myeloma cell lines. *PloS One* 2011;6(11):e27707.
DOI: 10.1371/journal.pone.0027707.
41. Dhodapkar M.V., Osman K., Teruya-Feldstein J. et al. Expression of cancer/testis (CT) antigens MAGE-A1, MAGE-A3, MAGE-A4, CT-7, and NY-ESO-1 in malignant gammopathies is heterogeneous and correlates with site, stage and risk status of disease. *Cancer Immun Arch* 2003;3(1):9.
42. Shires K., Wienand K. Cancer testis antigen MAGE C1 can be used to monitor levels of circulating malignant stem cells in the peripheral blood of multiple myeloma patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;142(11):2383–96.
DOI: 10.1007/s00432-016-2231-3.
43. Van Der Bruggen P., Traversari C., Chomez P. et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991;254(5038):1643–7.
DOI: 10.1126/science.1840703.
44. Traversari C., van der Bruggen P., Luescher I.F. et al. A nonapeptide encoded by human gene *MAGE-1* is recognized on HLA-A1 by cytolytic T lymphocytes directed against tumor antigen MZ2-E. *J Exp Med* 1992;176(5):1453–7.
DOI: 10.1084/jem.176.5.1453.

ORCID автора / ORCID of author

Э.А. Макунина / E.A. Makunina: <https://orcid.org/0000-0001-6736-064X>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.