

Аутоантитела против опухолеассоциированных антигенов как класс серологических маркеров

Н.В. Маршутина¹, Н.С. Сергеева^{1,2}, И.И. Алентов¹, А.Д. Каприн¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;
²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119049 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Игорь Игоревич Алентов prognoz.06@mail.ru

Обзор посвящен современным представлениям об аутоантителах (ААТ) как одном из классов опухолеассоциированных биомаркеров. Рассматриваются причины гуморального ответа организма в виде ААТ к различным опухолеассоциированным белкам при развитии и прогрессировании злокачественного опухолевого процесса. Собственные белки в процессе канцерогенеза могут сверхэкспрессироваться, стать мутантными, подвергнуться посттрансляционной модификации, аномально локализоваться, aberrantly деградировать, становясь иммуногенными и, как следствие, восприниматься иммунной системой как чужеродные. Обсуждаются преимущества ААТ в качестве биомаркеров перед их лигандами – опухолеассоциированными антигенами. Приведены данные по диагностической ценности некоторых ААТ, рассматриваются основные современные методы их исследования. Обсуждаются возможности использования ААТ в скрининге, направленном на активное выявление ранних стадий рака, а также для прогноза и мониторинга течения опухолевого процесса у онкологических больных в целях доклинического выявления рецидивов.

Ключевые слова: опухолеассоциированные антигены, аутоантитела, иммунный ответ, скрининг, прогноз течения опухолевого процесса

Для цитирования: Маршутина Н.В., Сергеева Н.С., Алентов И.И., Каприн А.Д. Аутоантитела против опухолеассоциированных антигенов как класс серологических маркеров. *Успехи молекулярной онкологии* 2019;6(1):10–7.

DOI: 10.17650/2313-805X-2019-6-1-10-17

Autoantibodies against tumor-associated antigens as one class of serological markers

N.V. Marshutina¹, N.S. Sergeeva^{1,2}, I.I. Alentov¹, A.D. Kaprin¹

¹P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

This review is devoted to modern notions about autoantibodies (AAb) as one of classes of tumor biomarkers. Principles of humoral response by way of autoantibodies to different tumor-associated proteins in the process of malignant tumor progression are considered. During carcinogenesis self-proteins may become overexpressed, mutant, undergo posttranslational modification, localize abnormally, degrade aberrantly, becoming immunogenic and, as a result, be recognized by immune system as allogeneic. Advantages of AAb as biomarkers over its ligands – tumor antigens – are discussed.

Data regarding a diagnostic value of some AAb are given, modern methods of its assessment are considered. Possibilities of AAb using in screening, aimed at active diagnostics of cancer on early stages as well as prognosis and monitoring of patients with malignant diseases are discussed.

Key words: tumor antigens, autoantibodies, immune response, screening, prognosis of tumor outcome

For citation: Marshutina N.V., Sergeeva N.S., Alentov I.I., Kaprin A.D. Autoantibodies against tumor-associated antigens as one class of serological markers. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2019;6(1):10–7.

В решении проблемы активного выявления ранних форм онкологических заболеваний большое внимание уделяется поиску новых опухолеассоциированных маркеров. Одна из таких перспективных групп сывороточных опухолеассоциированных биомаркеров представлена аутоантителами (ААТ), мишенями которых являются специфические опухолеассоциированные

аутологичные антигены (ОААГ). Циркулирующие ААТ у онкологических больных были обнаружены в 1966 г. S. von Kleist и P. Burtin, а затем и другими исследователями, что привело к идентификации целого спектра представителей этой группы биомаркеров [1–3]. В литературе описан ряд преимуществ ААТ перед их лигандами – ОААГ в качестве серологических опухолевых

маркеров. Во-первых, циркулирующие антитела проявляют большую стабильность во времени по сравнению с соответствующими антигенами, поскольку последние подвергаются протеолизу, а антитела — очень ограниченно [1]. Во-вторых, иммунный ответ на ассоциированные с опухолью антигены сопровождается амплификацией клонов В-лимфоцитов и синтезируемых ими антител, так что ААТ можно обнаружить раньше и в больших количествах, чем сами антигены. Таким образом, продукция ААТ, являясь следствием противоопухолевого иммунологического надзора, предшествует манифестации клинических проявлений заболевания на несколько месяцев и даже лет [2–7]. В связи с этим ААТ против аутологических ОААГ считаются перспективными для использования в скрининговых программах в качестве неинвазивных лабораторных методов для раннего выявления злокачественных опухолей [1, 5]. В ряде работ обосновывается пригодность тестов на ААТ и для прогноза течения опухолевого процесса, доклинического выявления прогрессирования заболевания, а также для персонализации терапевтических подходов в онкологии [2, 3, 8]. Кроме этого, по мнению R. T. Fortner и соавт., иммуноферментный метод определения ААТ (ELISA) легко переводится на платформы клинической химии [4].

В последнее десятилетие инициировано большое количество исследований, направленных на идентификацию новых высокочувствительных ОААГ и последующего выявления специфичных к ним ААТ при злокачественных новообразованиях разных локализаций, на базе подходов, позволяющих одновременно оценить концентрации множества представителей данного класса биомаркеров. В этих целях используют описанные в ряде обзоров различные современные лабораторные методы: MAPPING (multiple affinity protein profiling — мультиаффинное профилирование белков), SEREX (serological analysis of tumor antigens by recombinant cDNA expression cloning — серологический анализ опухолевых антигенов с помощью клонирования рекомбинантной ДНК), SERPA (serological proteome analysis — серологический анализ протеома), NAPP (nucleic acid programmable protein arrays — метод программируемых матриц белков на основе нуклеиновых кислот), технологию фагового дисплея, белковые микрочипы и др. [1–3].

С другой стороны, среди разработчиков методов ранней лабораторной онкодиагностики растет число сторонников использования не отдельных биомаркеров, а комплексов наиболее чувствительных из них для конкретных злокачественных заболеваний [6]. Примерами таких комплексных подходов являются алгоритмы: ROMA (risk of ovarian malignancy algorithm), основанный на сочетании CA125 и HE4, для раннего выявления рака яичников (РЯ), и оценка соотношения различных изоформ простатического специфического антигена (индекс здоровья предстательной железы) для диагностики рака предстательной железы и др. [9–14].

Внедрение современных генетических и протеомных методов исследования привело к созданию различных мультипанелей ОААГ и ААТ со сравнительно высокой чувствительностью и специфичностью для опухолей основных локализаций (рак легкого (РЛ), пищевода (РП), молочной железы (РМЖ), РЯ и др.) [3, 4, 15–17].

Существует ряд причин возникновения аутореактивного иммунного ответа в виде появления ААТ при развитии опухолевого процесса. Так, собственные белки в процессе канцерогенеза могут сверхэкспрессироваться, стать мутантными, подвергнуться посттрансляционной модификации, аномально локализоваться, aberrантно деградировать, становясь иммуногенными, и, как следствие, восприниматься иммунной системой как чужеродные [3, 18–20].

Одной из главных причин развития иммуногенности аутологических белков опухолевых клеток в процессе канцерогенеза считается их aberrантная сверхэкспрессия, т.е. увеличение антигенной нагрузки. Это, как предполагают, приводит к преодолению иммунологической толерантности в отношении собственных белков, воспринимаемых иммунной системой как ОААГ, и выработке ААТ у онкологических больных [2]. Известно, что в ряде случаев иммунный ответ у онкологических больных распознает неоантигены, которые экспрессируются только в опухолях [2, 15]. Однако, как отмечают P. Zaenker и соавт. [15], большинство опухолеассоциированных ААТ направлено против собственных антигенов, которые aberrантно экспрессированы (например, HER-2/neu, p53 и ras) [21, 22]. Иммуногенность p53 может инициироваться не только сверхэкспрессией его дикой, но и мутантной формы, которая накапливается в цитозоле и ядрах опухолевых клеток [21, 22].

Показано, что эктопическая экспрессия белков также может приводить к развитию гуморального иммунитета. Хорошо известен такой класс ОААГ, как антигены РЯ, или раково-тестикулярные (раково-гаметные) антигены (cancer-testis antigens (СТА)). В норме их экспрессию (преимущественно MAGE-1 и MAGE-4) можно обнаружить только в клетках яичек, где они вовлечены в разные этапы сперматогенеза, и в плаценте (т.е. в иммунопривилегированных тканях с малым числом антигенпредставляющих клеток) [23]. Повышенная экспрессия различных представителей СТА в соматических клетках ассоциирована с продукцией ААТ у больных с опухолями разных локализаций (РЯ, РМЖ, рак предстательной железы, почки, меланома и др.). Гены, кодирующие СТА, представлены более чем 240 членами из 70 семейств и объединены в 2 большие группы на основании локализации их на X- или Y-хромосоме [24]. Соответственно, СТА условно также можно разделить на 2 группы: белки, кодируемые генами, локализующимися на X-хромосоме (например, MAGE-A — Xq28, MAGE-B — Xp21, GAGE — Xp11.4–11.2, NY-ESO — Xq28, SSX-Xp11.2),

и локализующимися на других хромосомах (SCP-1 – 1p13, OY-TES-1 – 12p13.32). X-СТА составляют более половины всех представителей этой группы ОААГ. Известно несколько больших семейств СТА (MAGE, BAGE, GAGE, HAGE, PAGE, XAGE, LAGE, NY-ESO-1 и SAGE) и не менее 40 экспрессируемых в опухолях представителей, которые исследуются в качестве онкофетальных ОААГ, способных индуцировать образование ААТ [2, 23, 24].

Соматические мутации, которые приводят к усилению иммуногенности собственных белков через продукцию новых антигенных эпитопов, – это точечные мутации, сдвиг рамки считывания, а также расширение или усечение кодирующей последовательности [25]. Они также могут сопровождаться неправильной укладкой (фолдингом) белков, изменением их стабильности и локализации, что не остается незамеченным иммунной системой [3]. Кроме этого, пептиды ряда белков – продуктов мутантных генов обладают выраженной способностью образовывать комплексы с молекулами главного комплекса гистосовместимости, которые распознаются Т-лимфоцитами [2]. Такие белки индуцируют высокоспецифичный гуморальный ответ, опосредованный костимулирующими сигналами от Т-лимфоцитов (Т-хелперы включают гипермутационный механизм формирования и отбора клонов В-лимфоцитов, производящих антитела с высокой аффинностью взаимодействия с антигенами, а также механизм переключения в них изотипов тяжелых цепей антител и тем самым регулируют силу, продолжительность и эффективность иммунного ответа), в результате чего В-клетки продуцируют антигенспецифические антитела [3].

Посттрансляционная модификация белков (например, гликозилирование, фосфорилирование, окисление или протеолитическое расщепление) может индуцировать иммунный ответ путем продуцирования неоэпитопов. Как известно, иммунный ответ в виде продукции высокоаффинных антител (класса IgG) требует распознавания антигена как В-, так и Т-лимфоцитами [1, 3]. В итоге иммунный ответ против таких иммуногенных эпитопов ОААГ вызывает продукцию ААТ, которые в ряде случаев могут рассматриваться как серологические опухолеассоциированные биомаркеры [26].

Запускать гуморальный ответ способны внутриклеточные белки, которые в процессе злокачественной трансформации приобретают aberrantную локализацию и в дальнейшем при гибели опухолевых клеток попадают в кровь. Так, сверхэкспрессия и aberrantная локализация в цитозоле ядерного белка циклина В1 выявлены в клетках злокачественных опухолей различных локализаций [2, 27]. Кроме этого, у больных раком поджелудочной железы, толстой кишки, РЛ, РМЖ в сыворотке крови обнаружены высокие уровни ААТ к циклину В1 [2, 27]. Также в крови пациентов со злокачественными заболеваниями (рак предстательной

железы, почки, меланомы, РМЖ и др.) выявлены повышенные уровни как внутриклеточного белка цАМФ-зависимой протеинкиназы, так и ААТ к нему [2, 28].

Не совсем понятно, как некоторые известные ОААГ, являющиеся внутриклеточными белками, могут запускать гуморальный ответ [2].

Одна из гипотез предполагает, что aberrantная гибель опухолевых клеток сопровождается высвобождением модифицированных внутриклеточных белков, которые представляются иммунной системе в воспалительном окружении [29, 30]. Aberrantная гибель опухолевых клеток может носить характер дефектного апоптоза с неэффективным клиренсом апоптотических телец или других форм клеточной гибели, таких как некроз. Повторные циклы такой aberrantной гибели опухолевых клеток сопровождаются стойким выбросом в кровеносное русло модифицированных внутриклеточных белков [2].

Другая гипотеза основывается на установлении того факта, что при реализации апоптоза некоторые ОААГ могут инициировать миграцию лейкоцитов и незрелых дендритных клеток посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, связанными с G-белками на этих клетках. Такая хемотаксисная активность тканеспецифических ОААГ связана с реализацией системы «сигналов опасности» из поврежденных тканей и направлена на их восстановление. Поскольку в норме ОААГ изолированы от взаимодействия с иммунной системой, то после поглощения незрелыми дендритными клетками и представления в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости они будут распознаваться Т-лимфоцитами как иммуногенные.

Также предполагается, что молекулы ОААГ, обладающие структурным сходством с перекрестно реагирующими чужеродными антигенами (структурная мимикрия), способны вызывать гуморальный ответ. ОААГ, образовавшие комплексы с белками теплового шока (шаперонами), в ряде случаев становятся иммуногенными за счет иммуномодуляторных свойств белков теплового шока [31, 32].

Потенциальными антигенами, вызывающими выработку ААТ, могут служить опухолеассоциированные пептиды, которые образуются из внутриклеточных белков опухолевых клеток. Например, у больных раком печени в сыворотке крови обнаруживают фрагменты кальретикулина – CALR (Са-связывающий белок эндоплазматического ретикулума) [28, 33].

Увеличивающийся список белков, против которых идентифицированы ААТ у больных со злокачественными новообразованиями разных локализаций, включает онкопротеины (например HER-2/neu, gas и c-MYC), опухолесупрессорные белки (p53), ингибиторы апоптоза (сурвивин), белки-регуляторы клеточного цикла (циклин В1), ассоциированные с митозом белки (протеин-F-центромеры), мРНК-связывающие белки (p62, IMP1 и Кос), белки-шапероны (STIP1), белки

теплого шока (Hsp70), СТА (например, NY-ESO-1, SSX2, MAGE и др.), металлопротеиназы (ММП-7), антиоксиданты (PrxVI) и др. [2, 20, 34, 35].

Например, стрессиндуцированный фосфопротеин 1 (STIP1), представитель семейства шаперонов, также известный как HOP, p60 и STI, распознается иммунной системой как ОААГ, вызывая гуморальный иммунный ответ в виде ААТ [36]. Повышенная экспрессия STIP1 была показана в тканях ряда злокачественных опухолей: раке поджелудочной железы, печени, РЯ и колоректальном раке [35]. Кроме этого, обнаружена связь повышенной экспрессии STIP1 с низкой выживаемостью онкологических больных [37, 38]. Повышенные уровни ААТ к STIP1 обнаружены в сыворотке крови больных РЯ и РП [35, 37]. Y.W. Xu и соавт. при валидации теста на ААТ к STIP1 сообщили о достаточно высокой (для начальных стадий) чувствительности теста на основе АТТ к STIP1 в обучающей когорте (35,7 %) и валидируемой когорте (38,5 %) больных плоскоклеточным РП (ПРП) при специфичности 90 % [35]. Вместе с тем причины повышения ААТ к белку-шаперону STIP1 остаются не изученными.

H. F. Zhang и соавт. [16] при создании диагностической панели ААТ для раннего выявления ПРП из 9 изученных ОААГ отобрали только 4 маркера: онкопротеин с-МЫС, белок HCCR/LETMD (отрицательный регулятор гена *p53*), опухолесупрессорный белок *p53* и многофункциональный белок *p62/IMP2*, который связывает убиквитин и регулирует активацию сигнального пути ядерного фактора κB (NF- κB). Авторы установили высокую диагностическую чувствительность (67,59 %) и площадь под ROC-кривой (AUC) 0,838 при специфичности 86,42 % для панели ААТ против 4 указанных ОААГ. Сходная высокая чувствительность была продемонстрирована и в отношении ранних стадий ПРП – 66,85 % при AUC 0,830.

Y.W. Xu и соавт. в 2014 г. также представили панель из 6 ААТ к ОААГ (*p53*, NY-ESO-1, MMP-7, Hsp70, PRDX и Vmi-1) с высокой чувствительностью и специфичностью (45 и 95 % соответственно) для начальных стадий ПРП [6].

Еще в 2006 г. L. Zhong и соавт. в формате фагового дисплея отобрали 5 белков ткани немелкоклеточного РЛ (НКРЛ), на которые вырабатываются ААТ [5]. Результаты тестирования панели для выявления этих 5 видов ААТ на выборке из больных раком ($n = 23$) и в контрольной группе ($n = 23$) продемонстрировали AUC от 0,74 до 0,95. При их комбинации в модели логистической регрессии AUC достигла 0,99 (чувствительность 91,3 % при специфичности также 91,3 %). При тестировании этой диагностической панели на образцах из банка сывороток из клиники Мэйо (Рочестер, США) совпадение с клиническим диагнозом было продемонстрировано в 6/6 случаев распространенного НКРЛ, в 32/40 сывороток крови от больных НКРЛ, ретроспективно полученных за 1–5 лет до рентгенографического выявления рака в скрининговой

программе и в 49/56 контрольных образцов от здоровых лиц, подобранных с учетом возраста и риска развития РЛ [5].

Для измерения в сыворотке крови ААТ к 6 ОААГ (*p53*, NY-ESO-1, CAGE, GBU4-5, Annexin I и SOX2) в 2007 г. был разработан и валидирован тест Early Cancer Detection Test-Lung (EarlyCDT-Lung Test). Тест расценивался как положительный, если был повышен уровень хотя бы одного ААТ из панели. Чувствительность EarlyCDT-Lung Test для РЛ составила 39 % при специфичности 89 % [3, 17, 39, 40]. Затем тест был модифицирован для оценки панели ААТ к 7 ОААГ (*p53*, NY-ESO-1, CAGE, GBU4-5, SOX2, HuD и MAGE-A4), и хотя чувствительность возросла незначительно (41 % при специфичности 91 %), она практически не зависела от стадии, степени дифференцировки и подтипа РЛ [39, 41]. Сообщается, что чувствительность EarlyCDT-Lung для ранних стадий РЛ составляет около 40 %. Отмечается также, что у пациентов с НКРЛ чаще выявляются ААТ к MAGE-A4, а при мелкоклеточном РЛ – к онкофетальному антигену HuD и к SOX2 [39, 41]. Как показали J. Mathew и соавт., выявление ААТ с помощью данного теста не зависело от возраста, пола и этнической принадлежности обследуемых лиц [42].

В настоящее время в Шотландии проводится рандомизированное контролируемое исследование по оценке пригодности EarlyCDT-Lung в качестве скринингового теста для выявления лиц с высоким риском развития РЛ. В программу вошли 12 тыс. участников в возрасте 50–75 лет. Режим скрининга на 1-м этапе включает проведение EarlyCDT-Lung Test с последующими рентгенографией и компьютерной томографией (КТ) легких лиц с положительными результатами лабораторного анализа [40]. Итоги проекта будут подводиться спустя 24 мес после заключительного тестирования последнего участника проекта на основании таких показателей, как смертность от РЛ, экономическая эффективность и психологические последствия скрининга РЛ. Кроме этого, обследуемым лицам с положительным результатом теста, но без подтверждения диагноза РЛ по результатам КТ, будет предложено его повторное проведение с интервалом 6 мес в течение 2 лет. По мнению разработчиков скрининговой программы, по завершении можно будет оценить ее медицинскую эффективность [40].

J. Edelsberg и соавт. изучали вопрос, позволит ли введение ААТ-теста дополнительно к КТ-мониторингу 1000 пациентов с небольшими узловыми образованиями в легких и промежуточным риском РЛ улучшить результаты выявления злокачественного новообразования в легких в рентабельном режиме [43]. Для этого они использовали EarlyCDT-Lung Test, который был валидирован и доступен для использования в США через Клиническую лабораторию усовершенствованных дополнений (Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA) [17, 39, 43]. Авторы показали, что EarlyCDT-Lung Test способен идентифицировать

случаи РЛ с точностью 92 %, имеет чувствительность 41 % для всех стадий и гистологических типов при специфичности 93 % [39, 43]. По их мнению, положительный результат ААТ-теста с высокой вероятностью может свидетельствовать о злокачественном характере узлового образования в легких. Кроме этого, при использовании такой ААТ-стратегии для выявления РЛ удалось достичь смещения в сторону локализованных форм на 10,8 % (73,6 % локализованных случаев РЛ при КТ-наблюдении против 84,4 % при ААТ-тестировании). При этом у 63 обследуемых результаты EarlyCDT-Lung Test оказались ложноположительными. Тем не менее авторы сделали вывод о том, что поскольку тест является рентабельным и менее дорогим, чем ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная томография), его применение в рамках стандартного КТ-контроля пациентов с узловыми образованиями в легких и промежуточным риском рака позволит, вероятно, увеличить продолжительность жизни больных РЛ за счет выявления большей доли ранних стадий процесса [43].

K. S. Anderson и соавт. еще в 2010 г. показали, что чувствительность теста выявления в сыворотке крови больных серозным РЯ ААТ к p53 составляет 41,79 % и только 13,3 % для РЯ других гистологических типов при высокой специфичности относительно здоровых женщин (91,7 %) и пациенток с доброкачественными образованиями яичников (90,0 %) [18]. Однако сравнение диагностических показателей ААТ к p53 с маркерами выбора РЯ – СА125 и HE4 – продемонстрировало преимущество последних (AUC 0,69; 0,99 и 0,98 соответственно). Затем авторы выясняли вопрос, возможно ли с помощью ААТ к p53 улучшить выявление серозного РЯ у больных с низкими или умеренными уровнями СА125. Для этого концентрации ААТ к p53 определили в 2 подобранных по возрасту и стадии группах первичных пациенток: с высокими ($n = 20$) и относительно низкими ($n = 20$) уровнями СА125 (медиана СА125–2116 и 40 ед/мл соответственно). Оказалось, что ААТ p53 присутствовали в 6/20 (30 %) сывороток больных РЯ с относительно низкими уровнями СА125 (3 пациентки имели I/II стадии и 3 – III/IV стадии процесса) и в 11/20 (55 %) наблюдений с высокими уровнями СА125. Авторы отмечают, что нельзя сделать заключения, что ААТ к p53 дают значимую дополнительную (к СА125 и HE4) информацию для улучшения дифференциальной диагностики рака и доброкачественных образований яичников в связи с преобладанием в исследуемой когорте больных случаев с распространенными формами рака [18]. С другой стороны, они полагают, что наличие ААТ к p53 в 30 % наблюдений с относительно низкими уровнями СА125 позволяет все же рассматривать их как перспективный биомаркер для дальнейшего изучения [18]. Так, в модели ($n = 60$), скорректированной на возраст, продолжительность заболевания, платиносодержащую химиотерапию и количество ее циклов, а также стадию, авторы обнаружили корреляцию наличия p53-ААТ

с существенно лучшей выживаемостью больных серозным РЯ (hazard ratio 0,57; 95 % доверительный интервал 0,33–0,97; $p = 0,04$). По мнению исследователей, этот показатель можно рассматривать как дополнительный независимый прогностический фактор [18]. Авторы не обсуждают причины такой ассоциации ААТ с лучшим прогнозом. Действительно, в настоящее время роль ААТ до конца не известна и, вероятно, можно говорить лишь о том, что их наличие отражает одну из реакций организма на развитие опухолевого процесса [3]. Однако нельзя исключить, что установленная корреляция ААТ с лучшим прогнозом у части больных может свидетельствовать о попытках организма ингибировать рост опухолевых клеток посредством активации гуморального звена противоопухолевого иммунитета.

Позднее исследователи создали и протестировали диагностическую панель для выявления ААТ к 12 ОААГ, из которых отобрали 3 (p53, PTGER и РТПРА). РТGFR (FR) – поверхностный рецептор простагландина E, который запускает каскад лютеолиза желтого тела. Стимуляция этого рецептора активирует сигнальный путь MAPK (mitogen-activated protein kinase). Белок РТПРА – поверхностная тирозинфосфатаза, он вовлечен в сигнальный путь ERK2 (активация Т-клеток, пролиферация эндотелиальных клеток при ангиогенезе и т. д.) [8].

Тест, выявляющий ААТ к p53, PTGER и РТПРА, отличался лучшей чувствительностью в обнаружении РЯ (21,7; 21,7 и 31,7 % соответственно) при 95 % специфичности и AUC 0,65. Когда же тест расценивался как положительный при повышенных уровнях 2 из 3 ААТ, чувствительность значимо не увеличивалась (23,3 %), но существенно возрастала его специфичность (98,3 %) [8].

При серозном РЯ повышенные уровни хотя бы 1 из 3 ААТ (к p53, PTGER или РТПРА) выявлены в 45 % (27/60) наблюдений и только у 8/60 подобранных по возрасту здоровых женщин. Кроме этого, провели сравнительный анализ уровней каждого из этих 3 ААТ у 30 больных серозным РЯ и 30 подобранных по возрасту пациенток с неонкологическими заболеваниями яичников (19 – серозные цистоаденомы и 11 – муцинозные цистоаденомы). Чувствительность и AUC составили: для ААТ к p53 – 53,3 % и 0,86 соответственно; для ААТ к PTGER – 16,7 % и 0,57; для РТПРА – 13,3 % и 0,61 при специфичности каждого из них 93,3 % [8].

В 2011 г. K. S. Anderson и соавт. провели скрининг 4988 маркеров-кандидатов в ОААГ, на которые вырабатываются ААТ у больных РМЖ [44]. В итоге были отобраны 28 антигенов (ATP6AP1, PDCD61P, DBT, CSNK1E, FRS3, RAC3, HOXD1, SF3A1, STBP16, C15orf48, MYOZ2, EIF3E, BAT4 ATF3, BMX, RAB5A, UBAP1, SOX2, GPR157, BDNF, ZMYM6, SLC33A1, TRIM32, ALG10, TFCP2, SERPINH1, SELL, ZNF510). Для ААТ к этим ОААГ использовали дискриминационные уровни, при которых достигается специфичность ~95 % (55–100 %) в обучающей выборке. Чувствительность

каждого биомаркера (ААТ) колебалась от 11,76 до 39,22 %, а специфичность относительно группы пациенток с доброкачественными образованиями в молочной железе превышала 91 %. При валидации метода чувствительность каждого ААТ колебалась от 11,76 до 42,0 %, а у 25/28 биомаркеров специфичность превышала 80 %. В итоге был создан алгоритм («классификатор») с чувствительностью метода 80,8 % для РМЖ при специфичности 61,6 % (AUC 0,756), который авторы оценивают как потенциально полезный для раннего выявления данного заболевания [44].

В 2017 г. Y. Liu и соавт. осуществили ROC-анализ 4 ААТ к белкам p16, с-МЫС, TP53 и ANXA-1, а также панели из этих антител, чтобы оценить их диагностическую значимость для РМЖ [45]. Чувствительность панели для больных РМЖ в целом, группы с I/II и с III/IV стадиями заболевания составила 33,3; 31,6 и 33,3 % соответственно, т.е. диагностическая панель указанных ААТ обладала сходной чувствительностью у больных РМЖ разных стадий.

В целях разработки диагностического алгоритма для РМЖ в настоящее время группой L. Bassaro и соавт. проводится испытание панели из 30 ААТ. Наиболее перспективными (по предварительным данным) представляются ААТ против интерлейкина 29, остеопротегерина (белок, угнетающий процесс костной резорбции),

сурвивина, гормона роста и резистина (полипептид, секретируемый адипоцитами) [7].

Таким образом, установленные факты продукции и накопления в сыворотке крови ААТ к собственным белкам, претерпевшим те или иные изменения в процессе злокачественной трансформации, т.е. ОААГ, являются теоретически обоснованными для разработки новых лабораторных алгоритмов диагностики и прогноза течения злокачественных заболеваний. Мишенями большинства сывороточных ААТ, обнаруженных у онкологических больных, служат белки, вовлеченные в разные этапы канцерогенеза

Кроме этого, изучение основных причин появления ААТ может дать большее понимание механизмов возникновения иммуногенности аутологических белков в процессе злокачественной трансформации тканей и ее изменения при развитии опухолевого процесса. Идентификация и характеристика ААТ как иммунологических «репортеров», ассоциированных с канцерогенезом, могут также внести вклад в понимание ранних этапов канцерогенеза. Такие исследования, по мнению P. Zaenker и соавт., важны не только для разработки новых лабораторных тестов, но и для поиска эффективных терапевтических мишеней [15].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pedersen J.W., Wandall H.H. Autoantibodies as biomarkers in cancer. *Labmedicine* 2011;42(10):623–8. DOI: 10.1309/LM2T3OU3RZRTKSN. PMID: 19860826
2. Tan H.T., Low J., Lim S.G., Chung M.C. Serum autoantibodies as biomarkers for early cancer detection. *FEBS J* 2009; 276(23):6880–904. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.07396.x. PMID: 19860826
3. Macdonald I.K., Parsy-Kowalska C.B., Chapman C.J. Autoantibodies: opportunities for early cancer detection. *Trends Cancer* 2017;3(3):198–213. DOI: 10.1016/j.trecan.2017.02.003. PMID: 28718432.
4. Fortner R.T., Damms-Machado A., Kaaks R. Systematic review: tumor-associated antigen autoantibodies and ovarian cancer early detection. *Gynecol Oncol* 2017;147(2):465–80. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.07.138. PMID: 28800944.
5. Zhong L., Coe S.P., Stromberg A.J. et al. Profiling tumor-associated antibodies for early detection of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006;1(6):513–9. DOI: 10.1097/01243894-200607000-00003. PMID: 17409910.
6. Xu Y.W., Peng Y.H., Chen B. et al. Autoantibodies as potential biomarkers for the early detection of esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2014;109(1):36–45. DOI: 10.1038/ajg.2013.384. PMID: 24296751.
7. Bassaro L., Russell S.J., Pastwa E. et al. Screening for multiple autoantibodies in plasma of patients with breast cancer. *Cancer Genom Proteom* 2017;14(6):427–35. DOI: 10.21873/cgp.20052. PMID: 29109092.
8. Anderson K.S., Cramer D.W., Sibani S. et al. Autoantibody signature for the serologic detection of ovarian cancer. *J Proteom Res* 2015;14(1):578–86. DOI: 10.1021/pr500908n. PMID: 25365139.
9. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Солохина М.П. и др. Современные представления о серологических опухолеассоциированных маркерах и их месте в онкологии. *Успехи молекулярной онкологии* 2014;1(1):69–80. DOI: 10.17650/2313-805X.2014.1.1.69-80. [Sergeeva N.S., Marshutina N.V., Solokhina M.P. et al. Modern conceptions of serological tumor markers and their role in oncology. *Uspekhimmolekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2014;1(1):69–80. (In Russ.)].
10. Loke S.Y., Lee A.S.G. The future of blood-based biomarkers for the early detection of breast cancer. *Eur J Cancer* 2018;92:54–68. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.12.025. PMID: 29413690.
11. Moore R.G., Miller M.C., Disilvestro P. et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol* 2011;118(2 Pt 1):280–8. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318224fce2. PMID: 21775843.
12. Lu K.H., Skates S., Hernandez M.A. et al. A 2-stage ovarian cancer screening strategy using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) identifies early-stage incident cancers and demonstrates high positive predictive value. *Cancer* 2013;119(19):3454–61. DOI: 10.1002/cncr.28183. PMID: 23983047.
13. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Сергеева Н.С. и др. Лабораторный индекс клинического стадирования — новый мультипараметрический показатель для рака предстательной железы. *Онкология. Журнал имени П.А. Герцена* 2016;5(1):23–30. [Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Sergeeva N.S. et al. Clinical staging laboratory index is a new multiparameter indicator for prostate cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni*

- P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology 2016;5(1):23–30. (In Russ.).
14. Сергеева Н.С., Скачкова Т.Е., Алексеев Б.Я. и др. Индекс ВИЗГ – новый мультипараметрический показатель для рака предстательной железы. Онкоурология 2016;12(4):89–95. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-94-103. [Sergeeva N.S., Skachkova T.E., Alekseev B.Ya. et al. APHIG: a new multiparameter index for prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2016;12(4):89–95. (In Russ.).]
 15. Zaenker P., Gray E.S., Ziman M.R. Autoantibody production in cancer – the humoral immune response toward autologous antigens in cancer patients. Autoimmun Rev 2016;15(5):477–83. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.01.017. PMID: 26827909.
 16. Zhang H.F., Qin J.J., Ren P.F. et al. A panel of autoantibodies against multiple tumor-associated antigens in the immunodiagnosis of esophageal squamous cell cancer. Cancer Immunol Immunother 2016;65(10):1233–42. DOI: 10.1007/s00262-016-1886-6. PMID: 27553002.
 17. Murray A., Chapman C.J., Healey G. et al. Technical validation of an autoantibody test for lung cancer. Ann Oncol 2010;21(8):1687–93. DOI: 10.1093/annonc/mdp606. PMID: 20124350.
 18. Anderson K.S., Wong J., Vitonis A. et al. p53 autoantibodies as potential detection and prognostic biomarkers in serous ovarian cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19(3):859–68. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0880. PMID: 20200435.
 19. Caron M., Choquet-Kastylevsky G., Joubert-Caron R. Cancer immunomics: using autoantibody signatures for biomarker discovery. Mol Cell Proteomics 2007;6(7):1115–22. DOI: 10.1074/mcp.r600016-mcp200. PMID: 17376768.
 20. Qiu J., Keyser B., Lin Z.T. et al. Autoantibodies as potential biomarkers in breast cancer. Biosensors (Basel) 2018;8(3):E67. DOI: 10.3390/bios8030067. PMID: 30011807.
 21. Chatterjee M., Mohapatra S., Ionan A. et al. Diagnostic markers of ovarian cancer by high-throughput antigen cloning and detection on arrays. Cancer Res 2006;66(2):1181–90. DOI: 10.1158/0008-5472.can-04-2962. PMID: 16424057.
 22. Houghton A.N., Gold J.S., Blachere N.E. Immunity against cancer: lessons learned from melanoma. Curr Opin Immunol 2001;13(2):134–40. DOI: 10.1016/s0952-7915(00)00195-3. PMID: 11228404.
 23. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология опухолевого роста. Проект «Наукова книга». Национальная академия наук Украины. Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого. Киев: Наукова думка, 2005. 792 с. [Berezhnaya N.M., Chekhun V.F. Immunology of tumor growth. Project “Scientific book”. National Academy of Sciences of Ukraine. R.E. Kravetsky Institute of experimental pathology, oncology and radiobiology. Kiev: Naukova dumka, 2005. 792 p. (In Russ.).]
 24. Stevenson B.J., Iseli C., Panji S. et al. Rapid evolution of cancer/testis genes on the X chromosome. BMC Genomics 2007;8:129–39. DOI: 10.1186/1471-2164-8-129. PMID: 17521433.
 25. Chatterjee M., Tainsky M.A. Non-traditional immunogens and their application to immunotherapy. Curr Opin Mol Ther 2008;10(1):62–7. PMID: 18228183.
 26. Hanash S. Harnessing immunity for cancer marker discovery. Nat Biotechnol 2003;21(1):37–8. DOI: 10.1038/nbt0103-37. PMID: 12511908.
 27. Suzuki H., Graziano D.F., McKolanis J. et al. T cell-dependent antibody responses against aberrantly expressed cyclin B1 protein in patients with cancer and premalignant disease. Clin Cancer Res 2005;11(4):1521–6. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-04-0538. PMID: 15746055.
 28. Nesterova M., Johnson N., Cheadle C. et al. Autoantibody biomarker opens a new gateway for cancer diagnosis. Biochim Biophys Acta 2006;1762(4):398–403. DOI: 10.1016/j.bbdis.2005.12.010. PMID: 16483750.
 29. Scanlan M.J., Chen Y.T., Williamson B. et al. Characterization of human colon cancer antigens recognized by autologous antibodies. Int J Cancer 1998;76(5):652–8. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19980529)76:5<652::aid-ijc7>3.0.co;2-p. PMID: 9610721.
 30. Fernández Madrid F. Autoantibodies in breast cancer sera: candidate biomarkers and reporters of tumorigenesis. Cancer Lett 2005;230(2):187–98. DOI: 10.1016/j.canlet.2004.12.017. PMID: 16297705.
 31. Coronella-Wood J.A., Hersh E.M. Naturally occurring B-cell responses to breast cancer. Cancer Immunol Immunother 2003;52(12):715–38. DOI: 10.1007/s00262-003-0409-4. PMID: 16297705.
 32. Li Z. Role of heat shock protein in chaperoning tumor antigens and modulating anti-tumor immunity. Chapter In Book: Tumor Antigens Recognized by T Cells and Antibodies. Eds.: H. Stauss, Y. Kawakami, G. Parmiani. Taylor and Francis, NY, 2003. Pp. 20–33.
 33. Villanueva J., Shaffer D.R., Philip J. et al. Differential exoprotease activities confer tumor-specific serum peptidome patterns. J Clin Invest 2006;116(1):271–84. DOI: 10.1016/j.jci.2006.02.005. PMID: 16395409.
 34. Heo C.K., Bahk Y.Y., Cho E.W. Tumor-associated autoantibodies as diagnostic and prognostic biomarkers. BMB Reports 2012;45(12):677–85. DOI: 10.5483/BMBRep.2012.45.12.236. PMID: 23261052.
 35. Xu Y.W., Liu C.T., Huang X.Y. et al. Serum Autoantibodies against STIP1 as a potential biomarker in the diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma. Disease Markers 2017;2017:5384091. DOI: 10.1155/2017/5384091. PMID: 28852266.
 36. Scanlan M.J., Gordan J.D., Williamson B. et al. Antigens recognized by autologous antibody in patients with renal-cell carcinoma. Int J Cancer 1999;83(4):456–64. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19991112)83:4<456::aid-ijc4>3.3.co;2-x. PMID: 10508479.
 37. Cho H., Kim S., Shin H.Y. et al. Expression of stress-induced phosphoprotein1 (STIP1) is associated with tumor progression and poor prognosis in epithelial ovarian cancer. Genes Chromosomes Cancer 2014;53(4):277–88. DOI: 10.1002/gcc.22136. PMID: 10508479.
 38. Chao A., Lai C.H., Tsai C.L. et al. Tumor stress-induced phosphoprotein1 (STIP1) as a prognostic biomarker in ovarian cancer. PLoS One 2013;8(2):e57084. DOI: 10.1371/journal.pone.0057084. PMID: 23468915.
 39. Chapman C.J., Healey G.F., Murray A. et al. EarlyCDT® Lung test: improved clinical utility through additional autoantibody assays. Tumour Biology 2012;33(5):1319–26. DOI: 10.1007/s13277-012-0379-2. PMID: 22492236.
 40. Sullivan F.M., Farmer E., Mair F.S. et al. Detection in blood of autoantibodies to tumour antigens as a case-finding method in lung cancer using the EarlyCDT®-Lung Test (ECLS): study protocol for a randomized controlled trial. BMC Cancer 2017;17(1):187–97. DOI: 10.1186/s12885-017-3175-y. PMID: 28284200.
 41. Jett J.R., Healey G., Macdonald I. et al. Determination of the detection lead time for autoantibody markers in early stage lung cancer using the UKCTOCS cohort. J Thorac Oncol 2017;12(No.11S2):S2170.
 42. Mathew J., Healey G., Jewell W. et al. Demographics of populations at high risk of lung cancer and results of the Early CDT-Lung test. J Clin Oncol 2010;28(15):7033. DOI: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.7033.

43. Edelsberg J., Weycker D., Atwood M. et al. Cost-effectiveness of an autoantibody test (EarlyCDT-Lung) as an aid to early diagnosis of lung cancer in patients with incidentally detected pulmonary nodules. *PLoS One* 2018;13(5):e0197826. DOI: 10.1371/journal.pone.0197826. PMID: 29787590.
44. Anderson K.S., Sibani S., Wallstrom G. et al. Protein microarray signature of autoantibody biomarkers for the early detection of breast cancer. *J Proteome Res* 2011;10(1):85–96. DOI: 10.1021/pr100686b. PMID: 20977275.
45. Liu Y., Liao Y., Xiang L. et al. A panel of autoantibodies as potential early diagnostic serum biomarkers in patients with breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2017;22(2):291–6. DOI: 10.1007/s10147-016-1047-0. PMID: 27778118.

Вклад авторов

Н.В. Маршутина: идея, обзор публикаций по теме статьи, написание отдельных глав рукописи;
Н.С. Сергеева: обзор публикаций по теме статьи, написание отдельных глав рукописи, научное редактирование текста;
И.И. Алентов: написание отдельных глав рукописи, подготовка рукописи к публикации;
А.Д. Каприн: разработка дизайна обзора, научное редактирование.

Authors' contributions

N.V. Marshutina: idea, reviewing of publications of the article's theme, writing individual chapters of the manuscript;
N.S. Sergeeva: reviewing of publications of the article's theme, writing individual chapters of the manuscript, scientific text editing;
I.I. Alentov: writing individual chapters of the manuscript, manuscript preparation for publication;
A.D. Kaprin: developing the research design, scientific editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.В. Маршутина/N.V. Marshutina: <https://orcid.org/0000-0003-2997-4936>
Н.С. Сергеева/N.S. Sergeeva: <https://orcid.org/0000-0001-7406-9973>
И.И. Алентов/I.I. Alentov: <https://orcid.org/0000-0002-5920-5823>
А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <http://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.