

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК 616-006.6+616-092.4:615.277.3:615.37

**ПАНЕЛЬ КУЛЬТУР ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК
С ОХАРАКТЕРИЗОВАННОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ БЕЛКА
PD-L1 ДЛЯ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ С ИНГИБИТОРАМИ
КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА****Т.А. Богуш¹, А.А. Башарина², А.М. Щербаков³, К.И. Чандрян⁴,
А.Л. Михайлова⁵, И.П. Романов⁶, Е.А. Богуш⁷, В.С. Косоруков⁸**^{1-5, 8} Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия⁶ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия⁷ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия**Автор, ответственный за переписку:** Татьяна Анатольевна Богуш, tatbogush@mail.ru**Аннотация.** PD-L1 (Programmed death-ligand 1), мембранный белок суперсемейства иммуноглобулинов, является одной из мишеней противоопухолевой иммунотерапии. Сформирована и охарактеризована панель из 14 культур злокачественных клеток с разным конститутивным уровнем экспрессии PD-L1. Панель рекомендована для доклинической оценки воздействия цитостатиков на экспрессию PD-L1 и прогнозирование эффективности их комбинированного применения с ингибиторами контрольных точек иммунитета.**Ключевые слова:** PD-L1, иммунотерапия, онкология, химиотерапия, панель клеток, цитостатики**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение о субсидии № 075-15-2021-1060 от 28.09.2021.**Для цитирования:** Богуш Т.А., Башарина А.А., Щербаков А.М., Чандрян К.И., Михайлова А.Л., Романов И.П., Богуш Е.А., Косоруков В.С. Панель культур опухолевых клеток с охарактеризованной экспрессией белка PD-L1 для доклинической оценки взаимодействия противоопухолевых препаратов с ингибиторами контрольных точек иммунитета // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. Т. 64. № 1. С. 26–34.

ORIGINAL ARTICLE

TUMOR CELL PANEL WITH CHARACTERIZED EXPRESSION OF PD-L1 FOR PRECLINICAL STUDIES OF ANTICANCER DRUGS AND IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS INTERACTION

T.A. Bogush¹, A.A. Basharina², A.M. Scherbakov³, K.I. Chandran⁴, A.L. Mikhailova⁵, I.P. Romanov⁶, E.A. Bogush⁷, V.S. Kosorukov⁸

^{1-5,8} Federal State Budgetary Scientific Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁶ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁷ The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Corresponding author: Tatyana A. Bogush, tatbogush@mail.ru

Abstract. PD-L1 (Programmed death-ligand 1), a membrane protein of the immunoglobulin superfamily, is one of the targets for cancer immunotherapy. A panel of 14 cancer cell cultures with different constitutive PD-L1 expression level was formed and characterized. The panel is recommended for preclinical studies of a cytostatic drug effect on PD-L1 expression and for predicting the efficacy of their combination with immune checkpoint inhibitors.

Keywords: PD-L1, immunotherapy, oncology, chemotherapy, tumor cell panel, cytostatic drugs

Financial Support. The work was carried out with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, subsidy agreement No. 075-15-2021-1060 dated 09/28/2021.

For citation: Bogush T.A., Basharina A.A., Scherbakov A.M., Chandran K.I., Mikhailova A.L., Romanov I.P., Bogush E.A., Kosorukov V.S. Tumor Cell Panel with Characterized Expression of PD-L1 for Preclinical Studies of Anticancer Drugs and Immune Checkpoint Inhibitors Interaction // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. T. 64. N 1. P. 26–34.

Иммунотерапия – современный тренд лечения злокачественных новообразований. Однако не все больные отвечают на лечение и в ряде случаев комбинированное применение с классическими цитостатиками позволяет существенно повысить эффективность иммунопрепаратов [1, 2].

Один из механизмов потенцирующего действия цитостатиков в отношении ингибиторов контрольных точек иммунитета ассоциирован со стимуляцией экспрессии лиганда белка программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1), который является одной из мишеней иммунотерапии. При этом важно отметить, что хотя большинство широко используемых цитостатиков повышают экспрессию PD-L1, другие такую активность не проявляют и даже пода-

вляют уровень экспрессии этого маркера [3]. В ряде случаев результаты противоречивы, и по данным разных исследований один и тот же цитостатик то стимулирует, то ингибирует экспрессию PD-L1 в опухолевых клетках [4, 5]. Следует также отметить, что один и тот же препарат в разных культурах клеток демонстрирует противоположные эффекты [5]. И наконец, очень интересны данные о наиболее широко используемом в клинике противоопухолевом препарате цисплатине, который при определенных режимах повышает экспрессию PD-L1 при воздействии в крайне низких концентрациях [6].

В совокупности эти данные демонстрируют необходимость доклинической оценки воздействия цитостатиков на экспрессию мишени ингибиторов

контрольных точек иммунитета PD-L1 и прогнозирование эффективности их комбинированного применения на панели культур клеток опухолей разного гистогенеза с разным конститутивным уровнем экспрессии PD-L1.

Создание такой панели стало целью настоящего исследования, для чего проведена количественная оценка показателей экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках 14 культур, полученных из немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур (Leibniz Institute DSMZ) и Американской коллекции типовых культур (ATCC).

Отдельно стоит остановиться на методе оценки экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках. В исследованиях, в том числе и в перечисленных выше, для оценки экспрессии PD-L1 чаще всего используют полуколичественные методы (в частности, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), иммуногистохимический и вестерн-блот), которые не позволяют получить конкретное числовое значение показателей экспрессии маркера [4, 5]. Более точный метод ПЦР в реальном времени также не дает количественного представления об экспрессии PD-L1 из-за возможных посттрансляционных нарушений на пути от активно работающего гена до конечного белкового продукта, который и включен в клеточный сигналинг [7].

В ряде работ для оценки экспрессии PD-L1 в культурах клеток использован прецизионный метод проточной цитометрии, который позволяет количественно охарактеризовать экспрессию маркеров. Однако в них использованы первичные антитела к PD-L1 разных производителей и не унифицированные временные, температурные и концентрационные условия проведения анализа – параметры, от которых зависит специфическое взаимодействие антител с мишенью и итоговый результат количественной оценки [5, 8, 9].

В настоящем исследовании при создании панели клеточных культур с количественно охарактеризованными параметрами экспрессии белка программируемой смерти PD-L1 использован метод проточной цитометрии с унифицированными на предварительном этапе оптимальными условиями проведения анализа, которые оказались отличными от предложенных производителем: +37 °C vs комнатная температура при инкубации с первичными антителами к PD-L1; ночная инкубация (14–16 ч) vs 30 мин; в 4 раза меньшие концентрации первичных антител к PD-L1.

При этих условиях результаты стабильно воспроизводимы и практически не отличаются от эксперимента к эксперименту.

Материалы и методы

Исследование проведено на культурах клеток человека, полученных из опухолей разных локализаций и гистогенеза: рак молочной железы (плоскоклеточный инвазивный рак HCC-1954, инвазивная аденокарцинома MDA-MB-231, эпителиоподобная инвазивная аденокарцинома MCF-7, плоскоклеточный неинвазивный рак T47D); рак яичников (серозная цистаденокарцинома EFO-21, аденокарцинома с множественной лекарственной устойчивостью NCI/ADR-RES, серозная цистаденокарцинома яичников SKOV-3, аденокарцинома яичников OVCAR-3, метастаз в толстую кишку аденокарциномы яичников COLO-704); плоскоклеточный рак простаты 22Rv1 и DU-145; немелкоклеточный рак легкого A-549; плоскоклеточный рак желудка SNU-1; эпидермоидная карцинома кожи A-431. Все культуры клеток, включенные в работу, депонированы в «Биоресурсной коллекции клеточных линий и первичных опухолей» ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Клеточные линии культивировали в инкубаторе NuAir, следуя рекомендациям с сайтов немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур (Leibniz Institute DSMZ) и Американской коллекции типовых культур (ATCC). В экспериментах использовали клетки в экспоненциальной фазе роста, не допускающая формирования прикрепленными культурами плотного монослоя; 2 млн клеток рассеивали на чашки Петри с диаметром 100 мм (Corning) в случае прикрепленных клеточных культур или во флаконы объемом 75 см² (Corning) в случае суспензионных культур, образцы фиксировали через 24 ч, как описано ранее в работе [10].

Количественная оценка показателей экспрессии PD-L1 в культурах клеток проведена ранее разработанным иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией [10, 11]. В работе использованы первичные моноклональные антитела к PD-L1 (Arigo, клон SQab1716). Согласно базе данных Национального центра биотехнологической информации США (NCBI), путем альтернативного сплайсинга пре-мРНК PD-L1 могут быть получены три варианта изоформ белка –

изоформы А, В и С [12]. Наиболее изученной является первая изоформа PD-L1, поскольку представляет собой полноразмерный белок. По сравнению с изоформой А, изоформа В не имеет экзона в 5'-кодирующей области, что приводит к продукции более короткого белка без IgV-подобного домена, с помощью которого происходит взаимодействие с рецептором PD-1 [13]. В свою очередь, изоформа С несет новую 3'-кодирующую область и 3'UTR, в результате чего эта изоформа PD-L1 имеет другой С-конец, в котором отсутствует трансмембранный участок, что приводит к образованию так называемой растворимой формы PD-L1 (sPD-L1) [14].

Последние две изоформы белка PD-L1 не так глубоко изучены, однако интерес к ним усиливается [12-14]. Например, несмотря на то, что изоформа В лишена домена, с помощью которого происходит взаимодействие с рецептором PD-1, показано, что высокая экспрессия данной изоформы прогнозирует лучший ответ на анти-PD-1 терапию у больных колоректальным раком. Такой вывод применим и к изоформе С [12].

Использованные в настоящем исследовании рекомбинантные моноклональные антитела Arigo, клон SQab1716, которые распознают последовательность аминокислотных остатков, находящихся в позициях 19–239 полноразмерного белка PD-L1, связываются с IgC- и IgV-подобными доменами и взаимодействуют с изоформами А и С, у которых такая последовательность сохранена. Что касается изоформы В, которая имеет только IgC-подобный домен, показано, что антитела, связывающиеся с аминокислотными остатками в позициях 19–239 полноразмерного белка PD-L1, способны реагировать и с изоформой В белка PD-L1. Важно отметить, что в клинической практике для определения в опухоли PD-L1 как предиктора эффективности анти-PD-1 иммунотерапии также проводится оценка всех трех изоформ белка с помощью одного клона антитела к PD-L1 – 28-8 (Abcam) [12].

Во всех экспериментах первичные моноклональные антитела к PD-L1 (Arigo, клон SQab1716) использовали в конечном разведении 1:400 и 1:800; вторичные антикроличьи антитела, конъюгированные с флуоресцентным красителем DyLight® 650 (Abcam, ab98510) – в конечном разведении 1:500. Как упоминалось выше, условия инкубации для первичных антител – ночь (14–16 ч) при +37 °C

и постоянном помешивании в темноте, а для вторичных – 1,5 ч при +4 °C в темноте.

Интенсивность флуоресценции клеток оценена на проточном цитометре «Beckman Coulter Navios». Специфическая флуоресценция клеток рассчитана в программе FlowJo 10.0.8, с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Гистограммы распределения клеток в зависимости от специфической флуоресценции визуализированы с помощью программы WinMDI 2.9.

Для оценки экспрессии PD-L1 использованы следующие расчетные показатели.

Уровень экспрессии PD-L1 – количество специфически флуоресцирующих клеток (%), относительно контроля (инкубация клеток только с вторичными антителами).

Интенсивность экспрессии PD-L1 – отношение среднего геометрического интенсивности флуоресценции в опытном образце к контролю (усл. ед.).

Индекс экспрессии PD-L1 – интегральный показатель, равный произведению интенсивности и уровня экспрессии, деленному на 100 (усл. ед.).

Результаты и обсуждение

Данные, представленные на рис. 1, демонстрируют распределение 14 культур клеток по уровню, интенсивности и интегральному индексу экспрессии PD-L1 – от максимального значения показателя до минимального (рис. 1, А и рис. 1, Б соответственно).

Видно, что в исследованном ряду выявляются три группы культур клеток – с высокими, умеренными и низкими показателями экспрессии маркера (таблица). Более чем в половине случаев (57,2%) клетки характеризуются умеренными показателями уровня, интенсивности и индекса экспрессии маркера, которые приблизительно в 1,4; 1,3 и 1,6 раза превышают соответствующие показатели в группе клеток с низкой экспрессией PD-L1. В этой группе, как и в группе с высокой экспрессией маркера, оказалось приблизительно по 20% исследованных культур, при этом уровень, интенсивность и индекс экспрессии PD-L1 были выше показателей в группе с низкой экспрессией маркера в 2,0; 1,8 и 3,4 раза соответственно.

Возвращаясь к рис. 1, необходимо отметить четкое соответствие перечня культур, попавших в группы с высокой и низкой экспрессией PD-L1. По всем показателям в группе с высокой экспрессией маркера оказались

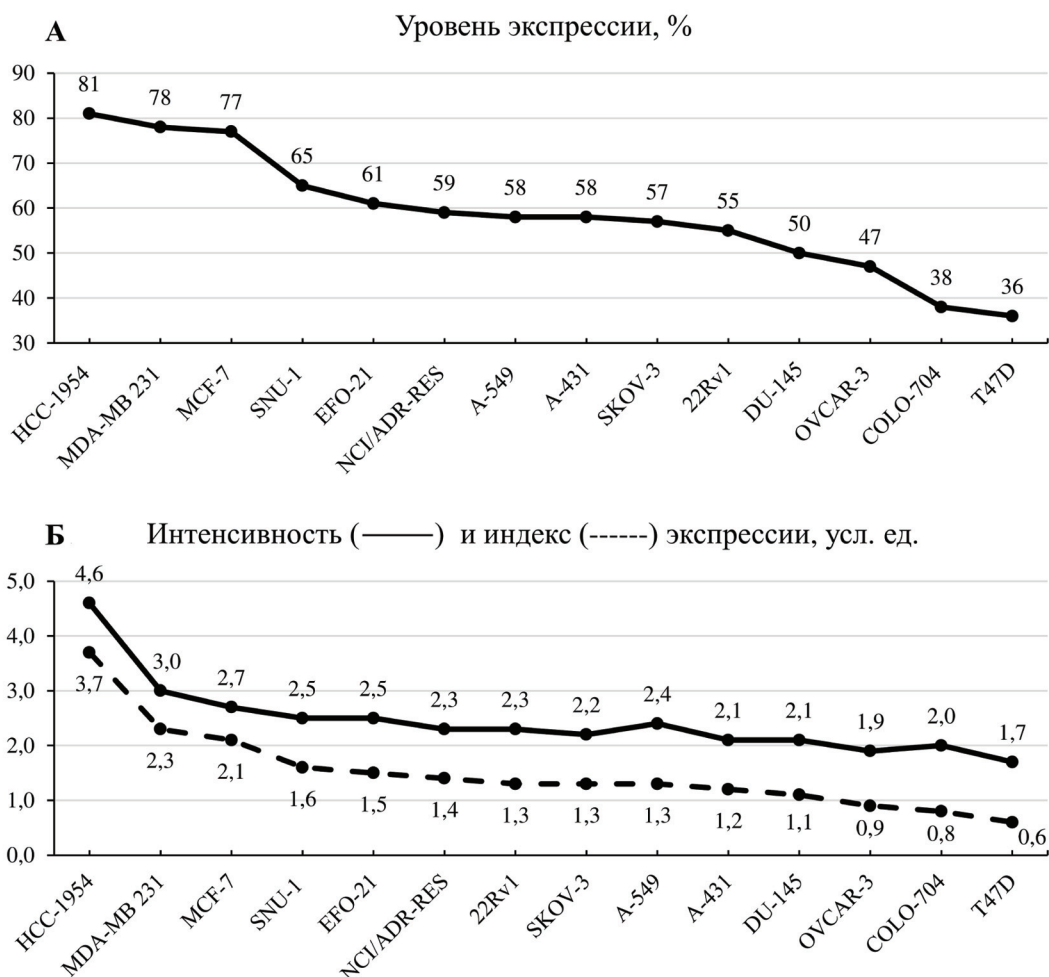


Рис. 1. Ранжирование 14 культур клеток эпителиальных опухолей разных локализаций по уровню, интенсивности и индексу экспрессии контрольных точек иммунитета PD-L1. Цифрами на кривых отмечены численные значения показателей уровня, интенсивности и индекса экспрессии PD-L1 в каждой из исследованных культур клеток

культуры HCC-1954, MDA-MB-231 и MCF-7, а с низкой экспрессией PD-L1 – культуры OVCAR-3, COLO-704 и T47D. Совпадает по всем показателям и группа культур клеток с умеренной экспрессией маркера, в которую вошли клетки широкого спектра локализаций и гистогенеза – EFO-21, NCI/ADR-RES, SKOV-3, 22Rv1, DU-145, A-549, SNU-1 и A-431. Обращают на себя внимание линии клеток с высокой экспрессией PD-L1 – HCC-1954 и MDA-MB-231.

Обе «лидирующие» линии представляют собой высокоагрессивные подтипы рака молочной железы. Клетки HCC-1954 относятся к HER2-положительному подтипу рака молочной железы, MDA-MB-231 – к трижды негативному

подтипу. Выбор терапевтических средств для пациенток с такими опухолями крайне ограничен, при этом остро стоит проблема быстро развивающейся резистентности к противоопухолевым препаратам [15]. Ранее другие авторы описали высокую экспрессию белков контрольных точек иммунного ответа в клетках трижды негативного и HER2-положительного рака молочной железы [16,17]. Hatem Soliman и соавторы также выявили в клетках MDA-MB-231 высокий уровень маркера PD-L1, при этом результаты были продемонстрированы как по уровню белка, так и по уровню мРНК [16]. Данные Margherita Passariello и соавторов дополнили наблюдения, описанные в первой работе, – с помощью иммуноферментного анализа было

Количественные показатели экспрессии PD-L1 в когорте 14 культур клеток* с высокой, умеренной и низкой экспрессией маркера

| Показатели экспрессии маркера | Частота (%) | Показатели экспрессии PD-L1 | | | | | |
|-------------------------------|-------------|-----------------------------|------|---------------|------|----------|------|
| | | уровень | | интенсивность | | индекс | |
| | | % | ↓ ** | усл. ед. | ↓ ** | усл. ед. | ↓ ** |
| Высокие | 21,4 | 78,7±2,1 | 2,0 | 3,4±1,0 | 1,8 | 2,7±0,9 | 3,4 |
| Умеренные | 57,2 | 57,9±4,4 | 1,4 | 2,3±0,2 | 1,3 | 1,3±0,2 | 1,6 |
| Низкие | 21,4 | 40,3±5,9 | 1,0 | 1,9±0,2 | 1,0 | 0,8±0,2 | 1,0 |

*HCC-1954, MDA-MB-231, MCF-7, SNU-1, EFO-21, NCI/ADR-RES, A-549, A-431, SKOV-3, 22Rv1, DU-145, OVCAR-3, COLO-704, T47D; ** уменьшение средних показателей в ряду групп культур с высокими, умеренными и низкими значениями уровня, интенсивности и индекса экспрессии PD-L1.

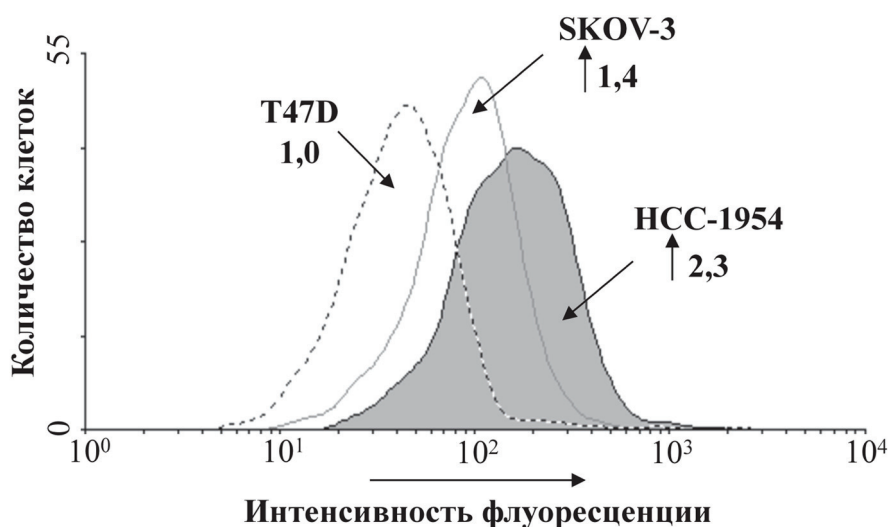


Рис. 2. Пример гистограмм распределения клеток по интенсивности флуоресценции клеток в культурах с низкими, умеренными и высокими количественными показателями экспрессии PD-L1. Цифрами на рисунке показано соотношение (↑ – повышение) уровня экспрессии маркера в ряду культур клеток T47D:SKOV-3:HCC-1954 (1,0:1,4:2,3)

установлено, что линия MDA-MB-231 возглавляет по уровню экспрессии PD-L1 панель клеток рака молочной железы [18]. Таким образом, данные литературы, полученные при исследовании экспрессии PD-L1 в клетках рака молочной железы MDA-MB-231 другими методами молекулярного анализа, полностью совпадают с описанными в настоящем исследовании, что свидетельствует об адекватности алгоритма проведения количественного иммунофлуоресцентного анализа.

Следует добавить, что повышенная экспрессия PD-L1 и его ко-регуляторов рассматривается как один из возможных механизмов к анти-HER2 и иммунотерапии [19], поэтому доклиническая оценка воздействия цитостати-

ков и их комбинаций на экспрессию PD-L1 в HER2-позитивном и трижды негативном раке молочной железы представляет большой потенциал для последующего внедрения. В перспективе это позволит ускорить поиск эффективных комбинаций препаратов и, как следствие, отсрочить развитие резистентности агрессивных форм рака молочной железы к противоопухолевой терапии.

Пример конкретных гистограмм распределения клеток по интенсивности флуоресценции клеток в культурах с низкими, умеренными и высокими количественными показателями экспрессии PD-L1 представлены на рис. 2. Это культуры клеток линии T47D, SK-OV-3 и HCC-1954, между которыми соотношение

уровня экспрессии маркера составило 1,0:1,4:2,3. Различия существенные и достаточные для того, чтобы в дальнейшем выявить любой характер воздействия препарата на экспрессию PD-L1 (как стимуляцию, так и ингибирование).

Это показывает, что сформированная и охарактеризованная по количественным показателям экспрессии PD-L1 панель культур клеток человека, полученных из опухолей разных локализаций и разного гистогенеза, адекватна поставленной задаче и может рассматриваться как модель для доклинического изучения характера взаимодействия противоопухолевых препаратов с ингибиторами контрольных точек иммунитета. Ее использование позволит ответить на ряд принципиально важных вопросов.

1. Как влияет исследуемый противоопухолевый препарат (уже применяемый в клинике или новый) на показатели экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках?

2. Существуют ли различия в воздействии исследуемого противоопухолевого препарата на клетки опухолей разного гистогенеза?

3. Зависят ли сила и направленность эффекта исследуемого цитостатика на экспрессию PD-L1 от конститутивных показателей экспрессии этого маркера?

4. Какова дозовая зависимость влияния цитостатиков на экспрессию PD-L1 и существует ли возможность их использования в

сниженных дозах для модификации PD-L1 с целью повышения эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета?

Ответы на эти вопросы важны не только для понимания фундаментальных механизмов взаимодействия лекарств, но и с точки зрения обоснованности их комбинированного применения у больных и выбора новых эффективных комбинаций противоопухолевых лекарств и ингибиторов контрольных точек иммунитета как уже широко применяемых в клинике, так и находящихся на разных стадиях доклинического и клинического изучения. Это позволит избежать реально существующей опасности снижения эффективности иммунотерапии при некоторых комбинациях с цитостатиками или немотивированного введения в курс иммунотерапии бесполезного, но токсичного противоопухолевого препарата.

В заключение важно сказать, что поиск модификаторов эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета – это раздел развития иммунотерапии опухолей на пути возможного повышения ее эффективности. И поиск проводится не только среди классических цитостатиков, но и среди других групп противоопухолевых лекарств [20], лучевых воздействий на опухоль [21] и препаратов другого назначения [22]. Это еще раз подчеркивает значимость разработанной клеточной модели *in vitro* для проведения доклинических исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rocco D., Della Gravara L., Battiloro C., Gridelli C. // *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019. Vol. 19. N 7. P. 561.
- Shen K., Cui J., Wei Y., Chen X., Liu G., Gao X., Li W., Lu H., Zhan P., Lv T., Lin D. // *J. Thorac Dis.* 2018. Vol. 10. N 12. P. 6636.
- Bailly C., Thuru X., Quesnel B. // *NAR Cancer.* 2020. Vol. 2. N 1. P. zcaa002.
- Kim D.J., Jang J.H., Ham S.Y., Choi S.H., Park S.S., Jeong S.Y., Kim B.C., Jeon D.Y., Lee B.J., Ko B.K., Park J.W., Cho W.J. // *Biochem Biophys Res Commun.* 2020. Vol. 522. N 2. P. 402.
- Naba N.M., Tolay N., Erman B., Sayi Yazgan A. // *Turk J. Biol.* 2020. Vol. 44. N 1. P. 15.
- Zhou L., Xu Q., Huang L., Jin J., Zuo X., Zhang Q., Ye L., Zhu S., Zhan P., Ren J., Lv T., Song Y. // *Cancer Lett.* 2021. Vol. 500. P. 163.
- Fournel L., Wu Z., Stadler N., Damotte D., Lococo F., Boule G., Ségal-Bendirdjian E., Bobbio A., Icard P., Trédaniel J., Alifano M., Forgez P. // *Cancer Lett.* 2019. Vol. 464. P. 5.
- Limagne E., Thibaudin M., Nuttin L., Spill A., Derangère V., Fumet J.D., Amellal N., Peranzoni E., Cattani V., Ghiringhelli F. // *Trifluridine/Tipiracil plus* // *Cancer. Immunol. Res.* 2019. Vol. 7. N 12. P. 1958.
- Lai Q., Wang H., Li A., Xu Y., Tang L., Chen Q., Zhang C., Gao Y., Song J., Du Z. // *Oncogene.* 2018. Vol. 37. N 17. P. 2302.
- Bogush T.A., Basharina A.A., Eliseeva B.K., Kaliuzhny S.A., Bogush E.A., Kirsanov V.Y., Davydov M.M., Kosorukov V.S. // *Biotechniques.* 2020. Vol. 69. N 4. P. 257.
- Bogush T.A., Basharina A.A., Bogush E.A., Scherbakov A.M., Davydov M.M., Kosorukov V.S. // *Ir. J. Med. Sci.* 2021. <https://link.springer.com/> (дата обращения: 05.07.2022).
- Wang C., Weng M., Xia S., Zhang M., Chen C., Tang J., Huang D., Yu H., Sun W., Zhang H., Lai M. // *Cancer Sci.* 2021. Vol. 112. N 1. P. 178.
- Mezzadra R., Sun C., Jae L.T., Gomez-Eerland R., de Vries E., Wu W., Logtenberg MEW, Slagter M., Roze-man E.A., Hofland I., Broeks A., Horlings H.M., Westsels L.F.A., Blank C.U., Xiao Y., Heck A.J.R., Borst

- J., Brummelkamp T.R., Schumacher T.N.M. // *Nature*. 2017. Vol. 549. N 7670. P. 106.
14. Bailly C., Thuru X., Quesnel B. // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13. N 12. P. 3034.
15. Zong Y., Pegram M. // *Cancer Drug Resist.* 2021. Vol. 4. N 3. P. 517.
16. Soliman H., Khalil F., Antonia S. // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. N 2. P. e88557.
17. Wong J.J.W., Selbo P.K. // *J Photochem Photobiol B*. 2021. Vol. 225. P. 112355.
18. Passariello M., D'Alise A.M., Esposito A., Vetrei C., Froechlich G., Scarselli E., Nicosia A., De Lorenzo C. // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9. N 1. P. 13125.
19. Martinez V.G., O'Neill S., Salimu J., Breslin S., Clayton A., Crown J., O'Driscoll L. // *Oncoimmunology*. 2017. Vol. 6. N 12. P. e1362530.
20. Jannin A., Penel N., Ladsous M., Vantyghem M.C., Do Cao C. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2019. Vol. 141. P. 23.
21. Wang Y., Deng W., Li N., Neri S., Sharma A., Jiang W., Lin S.H. // *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9. P. 185.
22. Afzal M.Z., Mercado R.R., Shirai K. // *J. Immunother. Cancer*. 2018. Vol. 6. N 1. P. 64.

Информация об авторах

Богущ Татьяна Анатольевна – руководитель группы молекулярных маркеров опухолей лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, докт. биол. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, tatbogush@mail.ru;

Башарина Анна Александровна – ст. науч. сотр. группы молекулярных маркеров лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, канд. биол. наук, basharinaa@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-4739-7733;

Щербakov Александр Михайлович – ст. науч. сотр., и.о. заведующего лаборатории онкопротеомики отдела экспериментальной биологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, канд. биол. наук, alex.scherbakov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2974-9555;

Чандран Кристина Ильинична – науч. сотр. группы молекулярных маркеров опухолей лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, labmedchem@mail.ru, 0000-0003-4728-295X;

Михайлова Александра Лэовна – лаборант-исследователь лаборатории онкопротеомики отдела экспериментальной биологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, labmedchem@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4022-6058;

Романов Илья Павлович – студент магистратуры биологического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова, biosophy@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9931-1153;

Богущ Елена Александровна – ассистент кафедры онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), канд. мед. наук, labmedchem@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5601-3669;

Косоруков Вячеслав Станиславович – директор НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, зав. лабораторией трансгенных препаратов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, канд. биол. наук, labmedchem@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8462-2178.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических стандартов

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием людей или животных в качестве объектов.

Статья поступила в редакцию 15.08.2022;
одобрена после рецензирования 12.09.2022;
принята к публикации 14.09.2022.