

## Раково-тестикулярные гены при раке толстой кишки

Н.Р. ХИЛАЛ<sup>1</sup>, Д.В. НОВИКОВ<sup>1</sup>, В.В. НОВИКОВ<sup>1</sup>, А.В. КАРАУЛОВ<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО ННГУ «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия; <sup>2</sup>ГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

Экспрессия раково-тестикулярных (cancer/testis — CT) генов варьирует в зависимости от типа опухоли. Существуют опухоли с высокой, низкой и промежуточной экспрессией генов. Опухолевые клетки разного происхождения характеризуются коэкспрессией генов CT. Экспрессия CT генов возрастает на более поздних стадиях развития опухоли, при наличии метастазов. При раке толстой кишки в опухолевых образцах чаще всего выявляется мРНК генов *MAGE-A* и *SSX*. В образцах периферической крови чаще выявляется мРНК генов *XAGE*, *MAGE-C* и *SSX*. У больных раком толстой кишки экспрессия генов *TSP50*, *MAGE-A(1-6)* и *SSX1,2,4* ассоциирована с неблагоприятным прогнозом, экспрессия генов *MAGE-C1* и *XAGE1* — с благоприятным.

**Ключевые слова:** мРНК раково-тестикулярных генов; рак толстой кишки.

### Cancer-testis genes in colon cancer

N.R. HILAL<sup>1</sup>, D.V. NOVIKOV<sup>1</sup>, V.V. NOVIKOV<sup>1</sup>, A.V. KARAULOV<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>N.I. Lobachevsky Nizhny Novgorod National Research University, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The expression of cancer-testis (CT) genes varies with tumor type. There are tumors with high, low, and intermediate gene expressions. Tumor cells of different origin are characterized by ST gene co-expression. The expression of ST genes increases in later stages of tumor development in the presence of metastases. In colon cancer, the tumor samples showed most frequently *MAGE-A* and *SSX* mRNA. The peripheral blood samples displayed most commonly *XAGE*, *MAGE-C*, and *SSX* mRNA. In patients with colon cancer, the expression of *TSP50*, *MAGE-A(1-6)*, and *SSX1,2,4* genes was associated with a poor prognosis, that of *MAGE-C1* and *XAGE1* was related to a favorable prognosis.

**Keywords:** mRNA, cancer-testis genes, colon cancer.

CT-гены — раково-тестикулярные (cancer-testis) гены

РТК — рак толстой кишки

В начале 90-х годов XX века обнаружен уникальный класс белков, ассоциированных с опухолями, для генов которых характерна экспрессия в зародышевых клетках яичка и плаценты, а также экспрессия в клетках многих злокачественных новообразований. На основе сходства профилей экспрессии для обозначения данной группы генов предложен термин «раково-тестикулярные» (cancer-testis, или CT-гены). В первоначальном варианте в группу CT-генов вошли те из них, для которых продемонстрирована экспрессия только в мужских половых клетках и в злокачественных опухолях различных гистологических типов, а также способность вызывать ответную реакцию иммунной системы. Однако в настоящее время исходно предложенные критерии нельзя распространить на всех представителей этой группы. Для многих из недавно открытых генов, имеющих схожую кодирующую последовательность, до сих пор не описано ни продуктов со схожим профилем экспрессии, ни антигенов, способных распознаваться Т-клетками. Часть CT-генов экспрессируется в

норме повсеместно. За исключением генов, принадлежащих семействам *MAGE-A*, *B*, *C*, *E* и генов семейств *GAGE*, *XAGE* и *PAGE*, не существует общих эволюционных связей между разными представителями CT-генов. Кроме того, белковые продукты только 50% CT-генов вызывают иммунный ответ у человека. Поэтому в последние годы CT-гены рассматриваются как группа генов, связанных общей картиной экспрессии [1].

В настоящее время насчитывается более 80 семейств, включающих не менее 150 CT-генов и отличающихся профилем экспрессии, функциональными и структурными особенностями. В зависимости от хромосомной локализации CT-генов выделено две группы: X-ассоциированные и X-независимые. Половина известных CT-генов расположена на X-хромосоме, а остальные распределены по всему геному. Эти две группы обладают рядом различий, которые проявляются как в профиле экспрессии, так и в спектре выполняемых функций. Большая часть CT-генов, локализованных на X-хромосоме, классифицируется как гены, ассоциированные опухолями. Их белковые продукты

### Сведения об авторах:

Хилал Надежда Рязардиевна — аспирант

Новиков Дмитрий Викторович — в.н.с.

Новиков Виктор Владимирович — дир. Центра молекулярной биологии и биомедицины, зав. каф. молекулярной биологии и биомедицины ННГУ им. Н.И. Лобачевского

### Контактная информация:

Карaulов Александр Викторович — д.м.н., чл.-корр. РАН, зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии; Москва, ул. Малая трубная, 8, стр. 2; тел.: +7(967)635-1373; e-mail: drkaraulov@mail.ru

иммуногенны. X-ассоциированные СТ-гены представляются наиболее перспективными для отбора новых опухолевых биомаркеров [2].

По особенностям строения СТ-гены разделяют на две группы: процессированные гены и гены, имеющие типичное экзон-интронное строение. К первым относятся СТ-гены, имеющие открытую рамку считывания, закодированную в последнем экзоне, например семейства СТ-генов *MAGE-A*, *-B* и *-C*. Во вторую группу входят СТ-гены, открытая рамка считывания которых разделена на несколько экзонов, например гены *MAGE-D*, *F*, *E*, магфинины и трофинин [3].

В норме СТ-гены экспрессируются в репродуктивных тканях взрослого человека на разных стадиях сперматогенеза, в эмбриональных тканях, а также в стволовых клетках. Например, гены *MAGE-A3*, *MAGE-A10*, *MAGE-A8*, *XAGE-2* и *XAGE-3* экспрессируются в плаценте, *GAGE*, *MAGE-A1* и *NY-ESO* — в яичниках [4]. Особенности экспрессии СТ-генов на разных этапах сперматогенеза представляют интерес, поскольку могут пролить свет на механизмы, злокачественного перерождения клеток. СТ-гены экспрессируются неоднородно на разных стадиях сперматогенеза и в различных клеточных компартментах семенников [5]. Белковые продукты СТ-генов принимают участие в регуляции митотического деления в сперматогониях, мейотического цикла в сперматоцитах и созревании сперматозоидов [6].

Показано, что экспрессия СТ-генов наблюдается в делящихся клетках зародыша, а также в активно пролиферирующих опухолевых клетках. Обнаружена экспрессия СТ-генов *NY-ESO1*, *MAGE-A*, *GAGE*, *RAGE* и *SSX* в мезенхимальных стволовых клетках печени плода и в постнатальный период в стволовых клетках костного мозга. По мере дифференцировки клеток наблюдается заметное снижение уровня экспрессии СТ-генов. Поскольку СТ-гены экспрессируются в стволовых клетках с безграничным потенциалом к делению и распространению, то начало их экспрессии в опухолях считают признаком перерождения обратно в стволовые клетки и изменения программы регенерации [7].

В здоровом организме экспрессия СТ-генов характерна только для иммунопривилегированных органов, таких как семенники, плацента, трофобласт, яичники, и подавлена в соматических клетках [5]. Причиной молчания СТ-генов в соматических клетках является метилирование островков CpG, что приводит к запрету транскрипции, а ключевым моментом в индукции экспрессии X-ассоциированных СТ-генов является деметилирование промоторных участков CpG, что приводит к индукции экспрессии СТ-генов в клетках, не экспрессирующих их ранее.

Для неопластических клеток характерен дисбаланс метилирования. Он заключается в общем гипометилировании генома и локальном гиперметилировании промоторов ряда генов, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла, процессы дифференцировки и апоптоз. Существует связь между прогрессией опухоли и снижением общего уровня метилирования генома [8]. Обнаружена положительная корреляция между деметилированием промоторных участков СТ-генов и экспрессией этих генов [9].

На экспрессию СТ-генов могут влиять мутации в регуляторных генах. Ряд работ указывают на роль мутантных регуляторных белков как возможных факторов, при-

водящих к экспрессии СТ-генов. Примером служит миелоидный лейкоз, при котором наблюдается экспрессия большого количества СТ-генов [10]. Структура хроматина также может играть важную роль в регуляции экспрессии генов. Хроматин, содержащий в гистонах гипоацетилированные остатки лизина, имеет компактную структуру, обеспечивающую ингибирование транскрипции [11]. Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) вызывают гиперацетилирование гистонов и, таким образом, конвертируют хроматин к развернутой структуре, активируя транскрипцию генов, ингибирующих рост опухоли. Считается, что злокачественная трансформация запускает гаметогенную программу, вследствие чего начинают экспрессироваться СТ-гены [1].

На основе тканевой специфичности экспрессии выделено 3 группы СТ-генов:

1. Testis-Restricted (TR-CT) — гены, экспрессия которых ограничивается семенниками и плацентой: 35 X-ассоциированных генов (экспрессируются только в тестикулах) и 4 X-независимых гена.

2. Testis/Brain-Restricted (TBR-CT) — гены, экспрессия которых ограничивается тестикулами и тканями мозга: 12 X-ассоциированных и 2 X-независимых гена.

3. Testis-Selective (TS-CT) — гены, экспрессия которых встречается в различных нормальных тканях: 26 X-ассоциированных и 59 X-независимых генов.

Экспрессия еще 7 генов (2 X-ассоциированных и 5 X-независимых) не зарегистрирована ни в одной из протестированных тканей [3].

Один из критериев, на основании которого гены относят к группе СТ, — наличие aberrантной экспрессии в опухолях различного генеза. Показано, что распространенность мРНК СТ-генов сильно варьирует между опухолями различных типов [12]. Так, при гепатоцеллюлярной карциноме и меланоме, раке яичников, мочевого пузыря и раке легкого зафиксирована частая экспрессия множества СТ-генов. Эти опухоли относят к группе «СТ-богатых» опухолей. При гемопоэтических опухолях, включая лимфомы и лейкозы, при раке почки, раке желудка, раке поджелудочной железы, регистрируется экспрессия ограниченного количества СТ-генов [1]. Опухоли молочной железы, простаты имеют промежуточный характер экспрессии СТ-генов [13]. Однако существуют исключения. Показан высокий уровень мРНК гена *NY-ESO1* при синовиальной саркоме, гена *CT7* при множественной миеломе [14], гена *CT45* при классической лимфоме Ходжкина [15].

Матричная РНК СТ-генов обнаруживается в периферической крови онкологических больных, что свидетельствует о наличии в кровяном русле метастазирующих раковых клеток или внеклеточных везикул (экзосом), содержащих нуклеиновые кислоты раковой клетки. Экспрессия СТ-генов в периферической крови наблюдается в разных сочетаниях и с разной частотой. Для всех типов опухолей наблюдается тенденция к повышению уровня экспрессии мРНК СТ-генов на более поздних стадиях заболевания, а также в ходе снижения степени дифференцировки клеток. Обычно частота обнаружения мРНК СТ-генов увеличивается при наличии метастазов. Еще одной особенностью СТ-генов является их коэкспрессия. Так, опухоль, положительная на СТ-гены, часто экспрессирует больше одного наименования СТ-генов [16, 17].

## Экспрессия СТ-генов при РТК

СТ-ген	Распространенность, %	Особенности экспрессии	Ссылка
<i>MAGE-A3</i>	8 опухолевые очаги	—	[21]
<i>MAGE-C1</i>	—	Ассоциирована с благоприятным прогнозом	[24]
<i>MAGE-A(1-6)</i>	51—56 образцы опухолевых очагов и периферической крови	Коррелирует с метастазированием в печень или легкие, сочетанная экспрессия с другими СТ-генами, ассоцииро- вана с неблагоприятным прогнозом	[19, 22—24]
<i>SSX</i>	59 опухолевые очаги	—	[22]
<i>SSX(1-9)</i>	32	Корреляция с метастазированием в печень	[23]
<i>SSX1, 2, 4</i>	—	Ассоциирована с неблагоприятным прогнозом	[25]
<i>NY-ESO-1</i>	6 (обнаружена мРНК гена и сам белок)	—	[6, 21]
<i>XAGE-1</i>	—	Ассоциирована с благоприятным прогнозом	[24]
<i>SPAG9</i>	—	Ассоциирована с ранней стадией новообразования	[25, 26]
<i>TSP50</i>	—	Ассоциирована с неблагоприятным прогнозом	[26, 27]

Обнаружена корреляция между уровнем экспрессии СТ-генов и степенью дифференцировки клеток меланомы человека [18]. При раке толстой кишки (РТК) с метастазами в печени экспрессия как минимум 1 гена из семейства генов *MAGE-A* обнаружена в 79% случаев. На поздних стадиях РТК, когда наблюдается распространение опухоли на соседние структуры и образование метастазов в регионарных лимфатических узлах или отдаленных органах, почти всегда экспрессируется как минимум один из СТ-генов, в частности гены *MAGE-A(1-6)* [19]. Показано участие раково-тестикулярных белков в регуляции клеточного цикла, работе транскрипционных комплексов, ингибировании апоптоза [20]. В частности, белки *MAGE-A* являются транскрипционными факторами, которые регулируют процессы ацетилирования гистонов и убиквитинилирования белков, и таким образом способствуют защите клеток от апоптоза и как следствие развитию злокачественных новообразований.

Продемонстрированы частая и высокая экспрессия СТ-генов и большая распространенность их белковых продуктов как в опухолевых очагах, так и в периферической крови больных РТК (см. таблицу). Наличие 6 антигенов *MAGE* (*MAGE-A1, A3, A4, A6, A10* и *A12*) показано почти в 50% образцов крови и в клетках 4 линий, полученных от больных РТК. При исследовании экспрессии 9 СТ-генов в образцах опухолей от 121 больного РТК больше 50% образцов экспрессировали как минимум один СТ-ген и около 25% образцов — 2 СТ-гена или больше [21].

Анализ экспрессии СТ-генов в образцах опухолевых очагов и периферической крови больных РТК до и после хирургического вмешательства показал, что в опухолевых очагах чаще других выявлялась мРНК семейств генов *SSX* и *MAGE-A* (59 и 55% соответственно). Гены *NY-ESO-1*, *PAGE*, *GAGE1-8* и *XAGE1* экспрессировались в 30% случаев, а ген *MAGE-C* лишь в 10%. В периферической крови до операции выявлялась мРНК только одного из СТ-генов (чаще всего *XAGE1*). Одновременная экспрессия более одного СТ-гена обнаружена в 50% образцов. При этом экспрессия гена *MAGE-C* более характерна для образцов крови, чем для клеток опухолевых очагов. После удаления

опухоли в образцах периферической крови тех же больных наблюдалась экспрессия от 2 до 4 наименований мРНК СТ-генов (чаще других генов семейства *SSX*), что совпадает с результатами, полученными для опухолевого очага. Вероятно, хирургическое удаление опухоли способствует попаданию опухолевых клеток в кровяное русло и повышает содержание мРНК СТ-генов в периферической крови [17, 22].

Экспрессия генов *MAGE-A(1-6)* и *SSX(1-9)* коррелирует с наличием метастазов в печени при РТК. Частота комбинированной экспрессии для генов *MAGE* составляла 51%, а для генов *SSX* — 32% [23]. Изучена связь экспрессии СТ-генов с метастазированием опухоли. Обнаружено, что наличие мРНК гена *SPAG9* ассоциировано с ранней стадией РТК, но не с наличием метастазов, обнаружение мРНК гена *TSP50* ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [25, 26]. Оценена частота экспрессии генов *PAGE4*, *SCP-1* и *SPANXA/D* при РТК с метастазами в печени. Частота экспрессии генов *PAGE4* и *SCP-1* значительно выше при наличии метастазов в сравнении с опухолями без метастазирования [27].

Проведенное нами исследование показало экспрессию мРНК генов *MAGE-A(1-6)* в 18 из 32 обследованных образцов крови вне зависимости от стадии развития опухоли. У 9 больных, положительных по мРНК *MAGE-A(1-6)*, наблюдались метастазы в печени или легких. Кроме того, в ряде случаев наблюдалась экспрессия генов *MAGE-A(1-6)* в тандеме с другими СТ-генами, такими как *NY-ESO1* (5 из 32 случаев), *TRAG3* (2 из 32 случаев), *SSX* и *RAGE* (по одному из 32 случаев) [19]. Экспрессия генов *MAGE-C1* и *XAGE1* наблюдалась при благоприятном течении заболевания. В то же время экспрессия генов *MAGE-A(1-6)* и *SSX1, 2, 4* связана с неблагоприятным прогнозом [24].

Обнаружена высокая частота экспрессии гена *STK31* в образцах опухоли больных РТК, раком желудка и пищевода. Ген *STK31* кодирует серин/тирозинкиназу, экспрессируется в норме в сперматогониях и яичниках. Ген *STK31* экспрессируется также в 50% случаев при аденокарциноме прямой кишки. На клеточных культурах показано, что нокаун гена *STK31* приводит к более дифференцированному фенотипу опухоли и снижению уровня пролифера-

ции клеток [28]. Функциональная роль гена заключается в регуляции клеточного цикла [29].

Возможным кандидатом в опухолевые биомаркеры является СТ-ген *OY-TES-1*, кодирующий акрозинсвязывающий белок ACRBP. В норме *OY-TES-1* экспрессируется в сперматогониях и яичниках, участвуя в сперматогенезе. В соматических тканях обнаружены лишь следы мРНК *OY-TES-1*, тогда как в различных опухолях мРНК этого гена обнаруживалась с высокой частотой в опухолях толстой кишки, мочевого пузыря, молочной железы, легкого, печени и яичников [30, 31].

Для изучения частоты экспрессии белка, кодируемого геном *OY-TES-1* в образцах опухоли яичников, использована технология тканевых микрочипов. Наличие антигена *OY-TES-1* выявлено в 81% (87 из 107) образцов опухолевой ткани и в 56% (27 из 48) образцов ткани, смежной с опухолью. Статистически значимой зависимости между экспрессией *OY-TES-1*, стадией развития опухоли и гистологической формой не обнаружено [32]. Тем не менее показано, что высокая экспрессия *OY-TES-1* ассоциирована с низкой выживаемостью и высокой вероятностью рецидива у больных раком яичников [33]. Обнаружена статистически значимая связь между экспрессией белка, кодируемого геном *OY-TES-1*, и степенью дифференцировки и инвазии опухоли [34]. Выявлена высокая экспрессия гена *OY-TES-1* в мезенхимальных стволовых клетках. Нокдаун

гена *OY-TES-1* привел к ингибированию клеточного роста, индукции апоптоза, сбоям в клеточном цикле и ослаблению способности клеток к миграции [35]. Схожие результаты получены при изучении экспрессии гена в опухолевых клетках при гепатоцеллюлярной карциноме. Нокдаун гена *OY-TES-1* привел к снижению скорости роста и способности клеток к миграции, повышению экспрессии каспазы-3 и понижению экспрессии циклина E. Показана роль *OY-TES-1* в регуляции митоза и пролиферации раковых клеток [33, 36].

У больных РТК регистрируется высокая частота экспрессии *OY-TES-1* в опухолевых клетках. Так, мРНК гена *OY-TES-1* выявлялась в 73% случаев, белок *OY-TES-1* — в 43% [34]. Продемонстрирована корреляция между экспрессией белка, кодируемого геном *OY-TES-1*, и степенью опухолевой инвазии. Кроме того, белок *OY-TES-1* при низкодифференцированных опухолях выявлялся чаще, чем при умеренно или сильно дифференцированных опухолях [34, 37]. Представленные данные свидетельствуют о возможности применения *OY-TES-1* в качестве мониторингового маркера при РТК.

Таким образом, анализ экспрессии СТ-генов информативен при мониторинге РТК и других онкологических заболеваний.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Simpson AJ, Caballero OL, Jungbluth A, Chen YT, Old LJ. Cancer/testis antigens, gametogenesis and cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2005;5:615-625.
2. Otavia L, Yao-Tseng Ch. Cancer/testis (CT) antigens: Potential targets for immunotherapy. *Cancer Science*. 2009;100(11):2014-2021.
3. Hofmann O, Caballero OL, Stevenson BJ. Genome-wide analysis of cancer/testis gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*. 2008;105(51):20422-20427.
4. Мисюрин В.А. X-хромосомные раково-тестикулярные гены. *Российский биотерапевтический журнал*. 2014;13(2):3-9.
5. Zendman JW, Ruiter JD, Van Muijen GN. Cancer/Testis-Associated Genes: Identification, Expression Profile, and Putative Function. *Journal Cellular Physiology*. 2003;194:272-288.
6. Jungbluth AA, Chen YT, Stockert E, Busam KJ, Kolb D. Immunohistochemical analysis of NY-ESO-1 antigen expression in normal and malignant human tissues. *International Journal of Cancer*. 2001;92:856-860.
7. Cronwright G, Le Blanc K, Gotherstrom C, Darcy P, Ehnman M, Brodin V. Cancer/testis antigen expression in human mesenchymal stem cells: down-regulation of SSX impairs cell migration and matrix metalloproteinase 2 expression. *Cancer Research*. 2005;65:2207-2215.
8. Kulis M, Esteller M. DNA methylation and cancer. *Advances in Genetics*. 2010;70:27-56. doi:10.1016/B978-0-12-380866-0.60002-2
9. Gjerstorff M, Kock K, Nielsen O. MAGE-A1, GAGE and NY-ESO-1 cancer/testis antigen expression during human gonadal development. *Human Reproduction*. 2007;1:1-8.
10. Мисюрин А.В. Молекулярный патогенез миелолифолиферативных заболеваний. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2009;2(3):211-9.
11. Smet C, Lorient A, Boon T. Promoter-dependent mechanism leading to selective hypomethylation within the 5' region of gene MAGE-A1 in tumor cells. *Molecular and Cellular Biology*. 2004;24:4781-4790.
12. Новиков Д.В., Белова Т.В., Пегов Р.Г. Частота обнаружения мРНК MAGE-A1-A6 в крови онкологических больных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009;4:25-27.
13. Sharma P, Gnjatic S, Jungbluth A, Williamson B, Herr H, Stockert E. et al. Frequency of NY-ESO-1 and LAGE-1 expression in bladder cancer and evidence of a new NY-ESO-1 T-cell epitope in a patient with bladder cancer. *Cancer Immunology*. 2003;3:19-25.
14. Jungbluth A, Andrew JG, Otavia LC, Chen YT, Old LJ. Cancer/testis antigens, gametogenesis and cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2005;5:615-625.
15. Heidebrecht HJ. Characterization and expression of CT45 in Hodgkin's lymphoma. *Clinical Cancer Research*. 2006;12:4804-4811.
16. Гуррам Н., Новиков Д.В., Алясова А.В., Новиков В.В. Экспрессия раково-тестикулярных генов у больных раком почки. *Вестник ННГУ им. Лобачевского*. 2012;2(3):183-186.
17. Новиков Д.В., Белова Т.В., Плеханова Е.С., Янченко О.С., Новиков В.В. Ранняя детекция мРНК раково-тестикулярных генов в опухолевых клетках, циркулирующих в периферической крови больных колоректальным раком. *Молекулярная биология*. 2012;46(5):1-7.
18. Михайлова И.Н., Ковалевский Д.А., Бузова О.С., Голубева В.А., Морозова Л.Ф., Воронина Е.С. и др. Экспрессия раково-тестикулярных антигенов в клетках меланомы человека. *Сибирский онкологический журнал*. 2010;1(37):30-39.
19. Хилал Н.Р., Калугин А.В., Новиков Д.В., Пегов Р.Г., Кашанова А., Новиков В.В. Анализ экспрессии раково-тестикулярных генов в крови больных раком толстой кишки в зависимости от клинических показателей. *Заочные исследования*. 2014;3:295-296.

20. Soudeh GF, Modarressi MH. Cancer-Testis Antigens: Potential Targets for Cancer. *Immunotherapy*. 2009;12:395-404.
21. Sammut J, Wakeman JA, Stuart N and McFarlane RJ. Cancer/ Testis Antigens and Colorectal Cancer. *Genetic Syndrome and Gene Therapy*. 2013;4(5):1-10.
22. Белова Т.В., Новиков Д.В., Калутин А.В., Плеханова Е.С., Гурам Н., Алясова А.В. и др. Встречаемость мРНК раково-тестикулярных генов у больных раком толстого кишечника до и после резекции опухоли. *Вестник ННГУ им. Лобачевского*. 2010;2(2):486-489.
23. Choi J, Chang H. The expression of MAGE and SSX, and correlation of COX2, VEGF, and survivin in colorectal cancer. *Anticancer Research*. 2012;32:559-564.
24. Гольшико П.В., Новиков Д.В., Ананьев С.В. Раково-тестикулярные гены в крови и опухоли больных колоректальным раком. *Российский биотерапевтический журнал*. 2015;14(1):19-24.
25. Kanojia D, Garg M, Gupta S, Gupta A, Suri A. Sperm-associated antigen 9 is a novel biomarker for colorectal cancer and is involved in tumor growth and tumorigenicity. *The American Journal of Pathology*. 2011;178:1009-1020.
26. Zheng L, Xie G, Duan G, Yan X, Li Q. High expression of testes-specific protease 50 is associated with poor prognosis in colorectal carcinoma. *Open Access journal PLOS ONE*. 2011;6(7):e22203. doi:10.1371
27. Molania R, Mahjoubi F, Mirzaei R, Khatami S, Mahjoubi B. A Panel of Cancer Testis Antigens and Clinical Risk Factors to Predict Metastasis in Colorectal Cancer. *Journal of Biomarkers*. 2014;Article ID 272683:1-8.
28. Alves PM, Lévy N, Bouzourene H, Viatte S, Bricard G, Ayyoub M. et al. Molecular and immunological evaluation of the expression of cancer/testis gene products in human colorectal cancer. *Cancer Immunology and Immunotherapy*. 2007;56:839-847.
29. Kuo PL, Huang YL, Hsieh CJ, Lee JC, Lin BW, Hung LY. STK31 Is a Cell-Cycle Regulated Protein That Contributes to the Tumorigenicity of Epithelial Cancer Cells. *Open Access journal PLOS ONE*. 2014;9(3):e93303. doi:10.1371
30. Tammela J, Uenaka A, Ono T, Noguchi Y, Jungbluth AA, Mhawech-Fauceglia P. et al. OY-TEST-1 expression and serum immunoreactivity in epithelial ovarian cancer. *International Journal of Oncology*. 2006;29:903-910.
31. Kanemori Y, Ryu JH, Sudo M, Niida-Araida Y, Kodaira K, Takenaka M et al. Two functional forms of ACRBP/sp32 are produced by pre-mRNA alternative splicing in the mouse. *Biology of Reproduction*. 2013;88:105.
32. Fan R, Huang W, Luo B, Zhang QM, Xiao SW, Xie XX. Cancer testis antigen OY-TEST-1: analysis of protein expression in ovarian cancer with tissue microarrays. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2015;36(3):298-303.
33. Whitehurst AW, Xie Y, Purinton SC, Cappell KM, Swanik JT, Larson B. et al. Tumor antigen acrosin binding protein normalizes mitotic spindle function to promote cancer cell proliferation. *Cancer Res*. 2010;70:7652-7661.
34. Bin L, Xiang Y, Rong F, Yong-Da L, Shu-Jia H, Qing-Mei Zh et al. Cancer testis antigen OY-TEST-1 expression and serum immunogenicity in colorectal cancer: its relationship to clinicopathological parameters. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2013;6(12):2835-2845.
35. Cen YH, Guo WW, Luo B, Lin YD, Zhang QM, Zhou SF et al. Knockdown of OY-TEST-1 by RNAi causes cell cycle arrest and migration decrease in bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Cell Biology International*. 2012;36:917-922.
36. Fu J, Luo B, Guo WW, Zhang QM, Shi L, Hu QP. et al. Down-regulation of cancer/testis antigen OY-TEST-1 attenuates malignant behaviors of hepatocellular carcinoma cells in vitro. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015; 8(7):7786-7797.
37. Ianoși G, Mercuț D, Neagoe D, Ianoși S, Drighiciu C, Resceanu A. et al. Histopathological factors as predictors for survival in colon and rectal cancers. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2008;49:365-369.

Поступила 22.08.16