

ОПУХОЛЕВЫЕ АНТИГЕНЫ

© *И. И. Тюряева*

*Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург;
электронный адрес: tii@mail.cytspb.rssi.ru*

Антигенные отличия злокачественно трансформированной клетки от нормальной — ключевой вопрос иммунологии опухолей. Исследования в этом направлении не только позволяют выяснять механизмы малигнизации клетки, прогрессии опухоли и ускользания ее от иммунного надзора организма, но и вносят существенный вклад в клиническую онкоиммунологию и иммунотерапию. В настоящее время в мире накоплен громадный фактический материал об антигенах опухолевых клеток. В представленном обзоре даны классификация и описание опухолевых антигенов. Опухولةассоциированные антигены, свойственные нормальным тканям, не гомологичным опухоли, предлагается объединить в группу гетероорганннх антигенов. В эту группу, согласно определению, включены такие известные антигены, как раково-тестикулярные и онконевральные.

Ключевые слова: опухолевые антигены, мутантные антигены, вирусные опухолевые антигены, дифференцировочные антигены, онконевральные антигены, раково-тестикулярные антигены.

При неопластической трансформации в клетке происходят значительные изменения, позволяющие ей приобрести такие свойства, которые определяют ее возможность образовать злокачественную опухоль. Эти события выражаются в становлении новых антигенных свойств малигнизированных клеток, которые в значительной степени определяются антигенами клеточной поверхности. Исследования, направленные на выявление опухолевых антигенов и их идентификацию, не только приводят к пониманию клеточных и молекулярных механизмов опухолевой трансформации, прогрессии опухоли и механизмов избегания опухолью иммунного ответа, но и являются одним из важнейших направлений в онкоиммунологии. Прежде всего речь идет об иммунодиагностике опухолей, уже ставшей привычной практикой в клинике. Кроме того, активно развиваются еще две области онкологии — иммунопрофилактика некоторых опухолей вирусной этиологии и иммунотерапия, на которую возлагаются большие надежды; некоторые противоопухолевые вакцины уже проходят клинические испытания. Прогресс иммунотерапии опухолей связан прежде всего с увеличением числа идентифицированных опухолевых антигенов, а также с созданием их более иммуногенных форм.

В настоящем обзоре предпринята попытка осветить современное состояние научных знаний относительно опухолевых антигенов, что, наверное, было бы невозможно без исторической ретроспективы данного вопроса, которая тоже представлена в некоторых главах. Не претендуя на абсолютную полноту сведений и перечисления всех идентифицированных к настоящему времени опухолевых антигенов, данный обзор охватывает тем не менее все аспекты проблемы.

Антигенные перестройки опухолевых клеток и методы их выявления

В числе первых исследователей в мире, разработавших иммунологические методы выявления опухолеассоциированных антигенов и представивших доказательства существования антигенных отличий опухолевых клеток от нормальных, были Л. А. Зильбер и его сотрудники (Зильбер, Абелев, 1962). Интенсивная работа в этой области уже к 1965 г. позволила обобщить типичные изменения нормальных клеточных антигенов, связанные с опухолевой трансформацией (Day, 1965). Они выражаются в антигенном упрощении опухолевых клеток в результате утраты или значительного снижения синтеза некоторых нормальных клеточных антигенов; в антигенной реверсии, т. е. ресинтезе эмбриоспецифических антигенов, характерных для эмбрионального этапа развития данной ткани; в антигенной дивергенции — появлении антигенов, свойственных нормальным тканям, не гомологичным опухолевой. Для таких антигенов был предложен термин «гетероорганннх антигены» (Фель, Швембергер, 1968).

Методические подходы выявления антигенных отличий опухолевых клеток от нормальных эволюционировали с развитием науки и технических возможностей. Иммунологический подход с использованием антител — это наиболее ранний и остающийся до сих пор самым простым и убедительным способ идентификации опухолевых антигенов. Самым первым и не утратившим свою актуальность по сей день был метод получения антител к опухолевым антигенам путем иммунизации экспериментальных животных опухолевым материалом с последующим удалением антител, реагирующих с антигенами нормальной ткани (абсорбция, истощение). Применение этого метода позволило идентифицировать, например, такие антигены, как α -фетопроtein — сывороточный маркер карци-

номы печени и тератобластом (Abelev et al., 1963) и раково-эмбриональный антиген (СЕА) — маркер опухолей толстой и прямой кишок и некоторых других злокачественных эпителиальных опухолей (Рогальский, 1964; Gold, Freedman, 1965).

Появление гибридных технологий позволило идентифицировать новые опухолевые антигены человека и животных. Некоторые из этих антигенов, выявленные моноклональными антителами, оказались специфичными опухолевыми маркерами: СА-125 — маркер рака яичников (Bast et al., 1983), СА19-9 — маркер рака поджелудочной железы человека (Masson et al., 1990), МGAgS — маркер рака желудка (Li et al., 1994). Секвенирование человеческого генома открыло новые возможности и существенно облегчило обнаружение и идентификацию опухолевых антигенов благодаря расширяющейся базе данных известных и еще неизвестных белков — продуктов определенных генов. Иммунная система является чувствительным биодетектором и может отражать структурные и регуляторные изменения. На этом свойстве иммунной системы основаны две современные стратегии выявления иммуногенных опухолевых антигенов, т. е. тех антигенов, на которые в организме онкологического больного вызывается гуморальный и (или) Т-клеточный ответ (последний регистрируется в основном при таких относительно иммуногенных типах рака, как меланома, рак почки, злокачественные новообразования, ассоциированные с вирусом Эпштейна—Барр, и некоторых других). Первая стратегия, использующая репертуар антител пациента для молекулярного определения антигенов, была названа SEREX — «serological identification of antigens by recombinant expression cloning» (Sahin et al., 1995). Этот подход уже позволил обнаружить более 2500 опухолевых антигенов различных типов злокачественных новообразований. Вторая стратегия основана на молекулярном клонировании эпитопов для опухолеспецифических Т-лимфоцитов пациента (сDNA expression cloning with tumor reactive T cells) с целью выявления мишеней клеточного иммунного ответа данного индивидуума. Совокупность методических подходов, сочетание выявленных антигенов и реакций на них иммунной системы уже сейчас могут дать прогноз и тем самым определить выбор лечения онкологического заболевания.

В настоящее время все выявленные опухолевые антигены можно классифицировать следующим образом.

Опухолеспецифические антигены. К ним относятся уникальные и общие мутантные антигены, синтезирующиеся только в неопластических клетках и происходящие из-за изменения собственного нормального белка в результате генных мутаций, транслокаций, транскрипций со сдвигом рамки считывания, или альтернативных рамок считывания, или посттрансляционных нарушений, таких как нарушения сплайсинга, а также вирусные опухолевые антигены, появление которых связано с инфицированием вирусами, способствовавшими возникновению опухоли.

Опухولةассоциированные антигены можно разделить на три группы. Первая группа — это дифференцировочные (тканеспецифические) антигены, т. е. антигены соответствующей нормальной ткани, характерные для определенного этапа ее развития, экспрессия которых обычно повышается в опухолевых клетках. К этому типу относят и эмбриоспецифические или онкофетальные антигены, в норме характерные для эмбрионального периода развития. Вторая группа — это гетероорганные антиге-

ны, т. е. нормальные клеточные антигены, являющиеся специфичными для других тканей, не гомологичных опухолевой. Такие антигены возникают в результате активации генов, «молчащих» в нормальных клетках. Третью группу составляют амплифицированные/гиперэкспрессируемые генные продукты и универсальные опухолевые антигены; экспрессия генов последних наблюдается в большинстве злокачественных новообразований и является необходимой для онкогенного процесса.

Каковы причины и роль подобного спектра антигенных изменений в опухолевой трансформации клетки и прогрессии опухоли? Случайны ли такие проявления или являются необходимым условием становления опухоли? Для решения этих вопросов необходимо детальнее остановиться на характеристике групп антигенов, а для понимания сути происходящих процессов будет целесообразно предварить это описанием современных представлений о базовых механизмах канцерогенеза.

Механизм превращения нормальной клетки в опухолевую

К настоящему времени сформулирована унифицированная теория, согласно которой трансформация клеток с последующим формированием опухолевого фенотипа возникает в результате изменений структурных компонентов генома клетки (Татосян, 2004). К этим компонентам относят протоонкогены, гены-супрессоры и мутаторные гены.

Протоонкогены — это нормальные клеточные гены, усиление или модификация функции которых превращает их в онкогены (процесс называется активацией). Протоонкогены участвуют в ключевых процессах жизнедеятельности клетки: регуляция транскрипции, пролиферации, клеточного цикла, передачи сигнала и т. д. В результате их активации (причинами которой могут стать мутации протоонкогена, его амплификация или хромосомные транслокации, затронувшие структуру протоонкогена) нарушается контроль нормального клеточного роста и дифференцировки, что приводит к трансформации клетки. Онкогены могут быть эндогенного и экзогенного (привнесенные в клетку вирусом) происхождения.

Опухолевые супрессоры (антионкогены, рецессивные опухолевые гены) — клеточные гены, инактивация которых резко увеличивает вероятность возникновения новообразований, а восстановление функции, наоборот, может подавить рост опухолевых клеток. Большинство из них участвуют в регуляции клеточного цикла, апоптоза или репарации ДНК и тем самым предотвращают накопление в организме клеток с генетическими и некоторыми иными аномалиями. Часть опухолевых супрессоров контролирует морфогенетические реакции клеток и ангиогенез (Копнин, 2004).

Мутаторные гены — клеточные гены, нарушение функции которых ускоряет темп возникновения мутаций и (или) других генетических изменений, и это настолько увеличивает вероятность различных онкогенных мутаций, что образование опухоли становится лишь делом времени (Копнин, 2000). Многие из опухолевых супрессоров являются одновременно и мутаторными генами. Некоторые врожденные аномалии систем генетического контроля являются фактором, предопределяющим неизбежное возникновение новообразования.

Концепция онкогенов и опухолевых супрессоров позволила объединить все направления исследований кан-

церогенеза. Выявленные ранее канцерогенные факторы — химические, физические, вирусные и наследственные — в конечном итоге приводят к изменению протоонкогенов, генов-супрессоров и их функций. Надо отметить, что эти изменения могут быть как генетическими, так и эпигеномными (т. е. не затрагивающими структуру гена), влияющими на экспрессию ключевых для канцерогенеза генов. Некоторые эпигеномные изменения (например, нарушения метилирования ДНК) могут приводить к генетическим повреждениям. Направленность этих изменений должна быть такова, чтобы обеспечить трансформированную клетку определенной совокупностью свойств, необходимых для опухолевой прогрессии, таких как самодостаточность в пролиферативных сигналах, нечувствительность к ростсупрессирующим сигналам, отсутствие репликативного старения (иммортализация), ослабление индукции апоптоза, блокирование клеточной дифференцировки, генетическая нестабильность, изменения морфологии и локомоции, стимуляции неоангиогенеза.

Таким образом, процесс канцерогенеза — это процесс накопления мутаций и других генетических и эпигенетических изменений, приводящих вначале к приобретению таких свойств клетки, которые определяют ее способность образовывать злокачественную опухоль, а затем в силу высокой генетической изменчивости и селекции, происходящей под давлением со стороны организма, к возникновению и отбору все более и более автономных и агрессивных субклонов. Эти события приводят в свою очередь к изменению антигенных свойств клеток, которые выражаются в появлении опухолеспецифических и опухолеассоциированных антигенов.

Опухолеспецифические антигены

1. Мутантные антигены. Еще в конце XIX—начале XX в. были выдвинуты предположения о том, что в опухолях имеются антигены, распознаваемые организмом как «чужие», а успехи микробиологии того времени вызвали надежду на создание «вакцины» против опухолей. Пауль Эрлих, в частности, выдвигал гипотезу, согласно которой опухолевые клетки экспрессируют антигены, отсутствующие в нормальных клетках, и антиопухолевые антитела к ним могли бы стать теми «волшебными пулями», которые уничтожили бы опухоль, не повреждая нормальные ткани (Himmelweit, 1957). Результаты иммунизации беспородных крыс и мышей против спонтанных опухолей нативными опухолевыми клетками поначалу окрылили экспериментаторов, пока не обнаружилось, что иммунизация нормальными клетками тоже вызывает отторжение последующей прививки опухоли. После открытия антигенов гистосовместимости и создания на этой основе инбредных линий мышей (Gorer, 1956) были снова предприняты попытки иммунизации против злокачественных опухолей. Использование химически индуцированных опухолей позволило создать иммунитет к опухолевым клеткам у сингенных мышей, т. е. при инокуляции опухолевых клеток у предварительно иммунизированных против этой опухоли животных опухолевые клетки отторгались, тогда как нормальные ткани от опухолевого донора — нет. Последующие исследования показали, что подобные вакцины были эффективны исключительно для той же самой опухоли, которой иммунизировали. Клетки же, взятые от другой опухоли, индуцированной тем же

канцерогеном, одного и того же гистологического типа, той же самой линии мышей, такими протективными свойствами не обладали (Basombrio, 1970; Basombrio, Prehn, 1972). Таким образом, был сделан вывод о том, что экспериментально индуцированные опухоли синтезируют специфические антигены, которые были названы (по аналогии с трансплантационными антигенами гистосовместимости) специфическими трансплантационными опухолевыми антигенами (СТОА). Подобные СТОА были выявлены и в опухолях, индуцированных УФ-облучением (Klipke, 1974). Эти антигены считаются уникальными для каждой опухоли, распознаются цитотоксическими Т-лимфоцитами и являются ответственными за развитие специфического противоопухолевого иммунитета. Надо отметить, что антигены, подобные СТОА, были обнаружены и в опухолях, индуцированных ДНК- и РНК-содержащими онкогенными вирусами. Однако в отличие от СТОА опухолей, вызванных химическими канцерогенами или УФ-облучением, эти антигены являются общими для всех опухолей, вызванных данным конкретным вирусом, и поэтому мы их выделили в отдельный тип антигенов и будем обсуждать ниже.

Генетическое происхождение некоторых уникальных антигенов было идентифицировано — все они оказались следствием соматических мутаций, т. е. СТОА можно охарактеризовать как мутантные опухолеспецифические антигены. Именно поэтому эпитопы, содержащие «неправильные» мутированные последовательности, распознаются как «чужие» и способны стимулировать иммунный ответ. Первым выделенным антигеном, для которого были получены прямые доказательства того, что это уникальный распознаваемый Т-клетками СТОА происходит в результате соматической мутации, стал мутантный антиген L9 из опухоли 6132A-PRO мыши, индуцированной УФ-облучением (Monsch et al., 1995). Антигенный пептид получился в результате точечной мутации гена рибосомного белка L9. Другой опухолевый антиген был изолирован из мышинной клеточной линии спонтанной карциномы легкого 3LL, и его наличие являлось результатом точечной мутации гена коннексина 37 (Mandelboim et al., 1994). Однако принадлежность этого антигена к СТОА не могла быть установлена, так как нормальные соматические клетки мыши, носителя исходной опухоли, были недостаточны.

Однако среди спонтанных опухолей животных (а подавляющее большинство опухолей человека относится именно к их числу) СТОА почти никогда не выявлялись. Спонтанные опухоли в отличие от вирусных или вызванных химическими канцерогенами оказались либо низкоиммуногенными, либо вовсе не индуцирующими иммунитета. Такие опухоли называли «безантигенными». Цитотоксические тесты *in vitro* в аутологичной системе позволяют обнаруживать опухолевые антигены, но не позволяют идентифицировать их в качестве СТОА (Дейчман, 2004). Ведь для того чтобы причислить выявленный опухолевый антиген к СТОА, должна быть удовлетворена совокупность строгих критериев: 1) опухоль должна хорошо прививаться на неиммунизированных животных и животных, иммунизированных нормальной тканью донора опухоли, и значительно хуже прививаться на животных, иммунизированных опухолевыми клетками; 2) необходим контроль сингенности животных (кожный лоскут донора, носителя опухоли, не должен отторгаться неиммунизированными и иммунизированными животными-реципиентами); 3) поскольку в опухолях невирусного

происхождения СТОА появляются в результате мутации генов, необходим анализ других нормальных соматических клеток донора опухоли, чтобы исключить герминальную (т. е. наследуемую в поколениях) мутацию; 4) должны быть проведены тесты на специфичность обнаруженного СТОА — анализ наличия подобного антигена у ряда других опухолей (Дейчман, 2000). Понятно, что применение этой схемы не всегда возможно, тем более исключено в отношении человека. Но, к сожалению, во множестве опубликованных статей и обзоров употребляют термин «трансплантационные опухолевые антигены» или «tumor rejection antigen» без доказательств того, что описываемые антигены приводят к отторжению опухоли. Этим термином часто называют опухолевый антиген, узнаваемый цитологическими Т-лимфоцитами *in vitro*. Поэтому, говоря о специфических опухолевых антигенах человека, корректно употреблять термин «опухолеспецифические антигены» или «мутантные опухолеспецифические антигены» (Mumberg et al., 1996). Можно лишь предполагать, что антигены, подобные СТОА, могут экспрессироваться в опухолях человека, вызванных УФ-облучением, онкогенными вирусами или химическими канцерогенами при некоторых видах профессионального рака.

Уникальность некоторых мутантных опухолеспецифических антигенов имеет относительный характер. Буквально, опухолевый антиген может называться уникальным, если он никогда не был обнаружен в других опухолях, хотя на практике этот термин применяют к антигенам, которые просто редко выявляются в различных опухолях. Например, уникальный антиген меланомы, распознаваемый Т-лимфоцитами CD8⁺, обнаруживался в 2 из 29 тестируемых меланом (Wölfel et al., 1995), а появление определенной части мутантных опухолеспецифических антигенов становится облигатным шагом неопластической трансформации клетки и поэтому довольно часто может обнаруживаться в опухолях. Например, мутации гена p53 обнаруживаются в 50—60 % новообразований различных типов. Эти мутации различны, но в основном (90 %) это точечные мутации, приводящие к замене одной аминокислоты на другую, чаще всего — в 6 «горячих» точках. Что интересно, вероятность той или иной мутации гена p53 носит тканеспецифический характер (Копнин, 2004).

Первый выявленный мутантный опухолевый антиген человека кодировался тогда еще неизвестным геном MUM-1 (Coulie et al., 1995). Эта точечная мутация была обнаружена в меланоме и в клеточной линии, происходящей от нее, но отсутствовала в аутологичных нетрансформированных клетках и не обнаруживалась в других 15 клеточных линиях меланом. Затем были выявлены также в меланомах человека еще два мутантных опухолевых антигена, узнаваемых цитотоксическими лимфоцитами. Один происходил в результате точечной мутации в гене белка β-катенина (Robbins et al., 1996), а второй — из-за точечной мутации в гене циклинзависимой киназы cdk4 (Wölfel et al., 1995). Некоторые мутантные опухолеспецифические антигены представлены в табл. 1 (Kawakami et al., 2004; Li et al., 2004; Novelino et al., 2005).

Кроме того, выявлен ряд мутантных опухолеспецифических антигенов, являющихся химерными белками, получившимися в результате хромосомных транслокаций и процесса слияния фрагментов генов в точках соединения хромосом с образованием нового уникального химерного гена. Синтез таких химерных белков характерен для определенных видов заболеваний. Например, продук-

том *BCR-ABL* (кодируемым частям генов breakpoint cluster region — Abelson) является один из двух вариантов слитного белка (в зависимости от точного положения транслокации) — p210 или p190. Первый выявляется при хроническом миелоидном лейкозе и считается его маркером (Buzyn et al., 1997; ten Bosch et al., 1999), а второй ассоциирован с острым лимфатическим лейкозом (Korsmeyer, 1992). Антигены DEK-CAN и TEL/AML1 обнаруживаются при остром миелоидном лейкозе (Ohminami et al., 1999; Yun et al., 1999), ETV6/AML и NPM/ALK — при остром лимфобластном лейкозе (Yotnda et al., 1998; Passoni, 2002), pml-RARα — при остром промиелоцитарном лейкозе (Gambacorti-Passerini et al., 1993) и SYT/SSX — при синовиальных саркомах. Среди этой группы антигенов только LDLR/FUT, выявленный в меланоме, может считаться уникальным антигеном (Wang et al., 1999b).

Какова же роль мутантных опухолевых антигенов? Как уже обсуждалось выше, инактивация генов опухолевых супрессоров и появление в клетке активного функционирующего онкогена рассматриваются в настоящее время как основной механизм превращения нормальной клетки в опухолевую. Из перечисленных антигенов, продуктов мутировавших генов, гены *KRAS*, *NRAS*, *ABL*, *DEK*, *AML1* и *RARα* являются протоонкогенами, специфические точечные мутации и хромосомные транслокации которых превращают нормальные клеточные гены в активированные онкогены, что и приводит к трансформации клетки. Активирующие мутации в протоонкогенах семейства *RAS*, например, обнаруживаются в широком спектре опухолей человека. Доля опухолей с такими мутациями варьирует от единичных случаев при раке молочной железы и раке желудка до 95 % случаев при раке поджелудочной железы. Белки *RAS* через активацию своих мишеней (Raf, PI3K и RalGDS) играют ключевую роль в регуляции деления, выживаемости и дифференцировки клеток, их взаимодействия с внеклеточным матриксом и локомоции. Поэтому мутации *RAS* позволяют за один шаг преодолеть несколько важных этапов опухолевой прогрессии и придать неопластической клетке сразу несколько необходимых свойств.

Классическая реципрокная транслокация протоонкогена *ABL* на хромосому 22 в зону местонахождения гена *BCR*, приводящая к активации онкогена, регистрируется в 95 % случаев хронического миелоидного лейкоза. При этом продукт *BCR-ABL* блокирует апоптоз и стимулирует автономную пролиферацию (Cambier et al., 1999).

Компоненты сигнального пути, опосредующие влияние TGFβ на регуляцию размножения клеток, дифференцировку и взаимодействие с соседними клетками и внеклеточным матриксом, классифицируют в качестве опухолевых супрессоров. Инактивирующие мутации компонентов этого сигнального пути, а именно TGFβRII, характерны для опухолей толстого кишечника, рака поджелудочной железы, желчного пузыря и легкого. Герминальные мутации в гене TGFβRII ассоциированы с развитием семейных форм рака толстого кишечника и желудка. Ген p53 также относится в опухолевым супрессорам. Мутации p53 значительно увеличивают частоту появления в популяции делящихся клеток с генетическими изменениями, с чем прежде всего и связывают онкогенный потенциал аномалий p53. Кроме того, мутации p53 могут приводить к подавлению p53-зависимого апоптоза, что повышает жизнеспособность опухолевых клеток при попадании их в кровотоки, а также могут стимулировать неоангиогенез. Герминальные мутации p53 приводят к

Т а б л и ц а 1

Мутантные опухолеспецифические антигены человека

Антиген	Причина появления	Экспрессия в опухолях	Литературный источник
Уникальные			
α -Актинин-4	Точечная мутация	Карцинома легких	Echchakir et al., 2001
β -Катенин	» »	Меланома	Robbins et al., 1996
Каспаза-8	Нарушения сплайсинга	Опухоли головы и шеи	Mandrizzato et al., 1997
Миозин	Точечная мутация	Меланома	Zorn, Hercend, 1999
Фибронектин	» »	»	Wang et al., 2002
CDC27 (cell division cycle 27)	» »	»	Wang et al., 1999a
CDK4 (cyclin-dependent kinase 4)	» »	»	Wölfel et al., 1995
ELF2 (elongation factor 2)	» »	Сквамозно-клеточная карцинома легких	Hogan et al., 1998
HLA-A*0201-R1701	» »	Карцинома почки	Brändle et al., 1996
HSP-70-2M	» »	» »	Gaudin et al., 1999
KIAA 0205 (по имени гена в базе)	» »	Рак мочевого пузыря	Gueguen et al., 1998
Malic enzyme	» »	Карцинома легких	Karanikas et al., 2001
MART-2 (melanoma antigen recognized by T-cell-1)	» »	Меланома	Kawakami et al., 2001
MUM-1 (melanoma ubiquitous mutated)	» »	»	Coulie et al., 1995
MUM-2	» »	»	Chiari et al., 1999
MUM-3	» »	»	Baurain et al., 2000
Neo-PAP (neo-poly(A) polymerase)	» »	»	Topalian et al., 2002
OS-9	» »	»	Vigneron et al., 2002
PTPRK (receptor-type protein-tyrosine phosphatase kappa)	» »	»	Novellino et al., 2003
TPI (triosephosphate isomerase)	» »	»	Pieper et al., 1999
Общие			
BING-4	Альтернативно открытая рамка считывания	Меланома	Rosenberg et al., 2002
B-RAF	Точечная мутация	»	Sharkey et al., 2004
K-RAS	» »	Аденокарциномы поджелудочной железы и прямой кишки	Gjertsen et al., 1997
N-RAS	» »	Меланома	Linard et al., 2002
OGT (O-linked N-acetyl-glucosamine transferase)	Сдвиг рамки трансляции	Карциномы толстого кишечника	Ripberger et al., 2003
P53	Точечная мутация	Карциномы легких, печени, толстого кишечника, лимфома	Scanlan et al., 1998; Soussi, 2000
TGF α RII (transforming growth factor α receptor II)	Сдвиг рамки трансляции	Карциномы толстого кишечника	Linnebacher et al., 2001
TGF β RII (transforming growth factor β receptor II)	То же	То же	Saeterdal et al., 2001
TRP-2/INT2 (tyrosinase-related protein 2/intron 2)	Нарушения сплайсинга	Меланома, мультиформная глиобластома	Lupetti et al., 1998
TRP-2-6b (tyrosinase-related protein 2/novel exon 6b)	То же	То же	Khong, Rosenberg, 2002

Т а б л и ц а 2

Опухоли человека, ассоциированные с вирусом

Вирус	Опухоль
Вирусы папиллом (HPV) типов 3, 6, 11, 32, 72 и 73	Доброкачественные: папилломы, кондиломы кожи и слизистых
Вирусы папиллом типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 70	Злокачественные: опухоли ано-генитальной области (в том числе при раке шейки матки HPV различных типов выявляются в 90 % случаев), кожи и других органов
Вирус гепатита В (HBV)	Первичный рак печени
Вирус гепатита С (HCV) ^a	То же
Вирус HTLV	Т-клеточный лейкоз
Вирусы герпеса: вирус Эпштейна—Барр (EBV)	Лимфома Бэркитта, болезнь Ходжкина, Т- и В-клеточные лимфомы, лимфогранулематоз, рак носоглотки, желудка, легких, слюнных, околоушных и молочных желез
вирус KSHV	Саркома Капоши (повышение вероятности заболевания при ВИЧ-инфекции, СПИДе или на фоне иммуносупрессивной терапии)
Вирус контагиозного моллюска	Доброкачественные опухоли кожи

^a Не является онкогенным, но вызываемая клиническая картина предрасполагает к развитию опухолей.

врожденной предрасположенности к различным новообразованиям, в первую очередь саркомам, раку молочной железы, лимфолейкозам, нередко обнаруживаются и первично-множественные опухоли. Мутация каспазы-8 приводит к снижению ее апоптоз-индуцирующей активности. Циклинзависимая киназа CDK4 связывается с прото-онкобелком циклином-D, этот комплекс фосфорилируется и инактивирует белок опухолевого супрессора pRb, тем самым продвигая клетку в S-фазу. Таким образом, данные генетические изменения, в том числе и нарушения сплайсинга TRP-2/INT2 и TRP-2-6b, считаются онкогенными, и некоторые из них могут стать облигатным шагом в неопластической трансформации клетки.

Наличие уникальных опухолеспецифических антигенов, как правило, ассоциировано с благоприятным прогнозом для пациентов (Baurain et al., 2000; Karanikas et al., 2001; Novellino et al., 2003). Мутантные антигены являются наиболее специфичными мишенями для иммунотерапии и потому наиболее привлекательными. Но в их уникальности кроется и главный недостаток — трудоемкость идентификации каждого уникального антигена для индивидуального пациента. Однако сейчас создаются новые иммунотерапевтические стратегии конструирования в короткие сроки персонализированных вакцин, содержащих все возможные опухолевые антигены, продуцируемые опухолевыми клетками данного пациента, в том числе и уникальные (Belli et al., 2002; Weinschenk et al., 2002).

2. Вирусные антигены. Первые вирусные опухолеспецифические антигены были обнаружены в опухолях животных, индуцированных ДНК-содержащими вирусами полиомы мышей и SV40 обезьян. Оба вируса принадлежат к одному роду полиомавирусов (*Polyomavirus*). В начале 1960-х годов в двух лабораториях независимо (Sjögren et al., 1961; Nabel, 1962) было обнаружено, что мыши, иммунизированные живым вирусом полиомы или опухолями, индуцированными вирусом полиомы, способны отторгать последующие трансплантаты сингенных

полиома-индуцированных опухолей, но не опухолей, индуцированных другими вирусами или химическими канцерогенами, что доказывало наличие в них СТОА. Кроме того, противоопухолевый иммунитет мог быть создан у нативных животных путем переноса иммунокомпетентных клеток селезенки и лимфатических узлов от экспериментальных животных, но не с помощью гуморальных антител к структурным вирусным белкам. Этот классический пример развития специфического противоопухолевого иммунитета у иммунологически компетентных животных стал известен как «феномен индуцированной вирусом резистентности». Не удалось обнаружить ни одного варианта опухоли, индуцированной вирусом полиомы, являющейся СТОА-негативной (Sjögren, 1964). Этот факт позволил сделать предположение о том, что ген, кодирующий СТОА таких опухолей, вовлекается в превращение нормальной клетки в опухолевую. Аналогичные наблюдения были сделаны в ходе исследований опухолей, индуцированных вирусом SV40. Когда *in vitro* путем представления опухолевых клеток SV40-специфическим цитолитическим Т-клеткам были отобраны антиген-негативные клоны, оказалось, что такие клетки утратили способность образовывать опухоли (Flyer et al., 1983). Было обнаружено, что специфическим трансплантационным опухолевым антигеном опухолей, индуцированных SV40, является большой Т-антиген (Chang et al., 1979), наличие которого оказалось необходимым, но недостаточным условием малигнизации клетки (Livingston, Bradley, 1987). Этот антиген выявляется в ядре, но также в небольших количествах присутствует на клеточной поверхности.

Ген *hr-t* вируса полиомы, который является существенным для трансформации клеток полиомных опухолей мышей (саркомы, нейроглиомы и др.), кодирует два антигена — средний Т-антиген и малый Т-антиген, оба локализованы в ядре. В качестве СТОА таких опухолей выступает средний Т-антиген (Ramquist et al., 1988).

В результате исследований экспериментальных вирусных опухолей было обнаружено, что СТОА являются общими для всех типов опухолей, индуцированных данным конкретным ДНК- или РНК-содержащим вирусом.

Открытие вирусиндуцированной трансформации сыграло решающую роль в переходе исследований на молекулярно-генетический уровень, благодаря чему были открыты онкогены, белковый продукт которых ответствен за превращение нормальных клеток в опухолевые. Происхождение онкогенов РНК-содержащих вирусов является клеточным. В процессе репликации вирус захватывает из клеточного генома протоонкоген и активирует его. ДНК-содержащие вирусы, оказалось, имеют в составе генома собственные онкогены, не гомологичные клеточным. Внедрение опухолеродного вируса в геном клетки, приводящее к нарушению контроля клеточной пролиферации, является одним из иницирующих шагов многоступенчатого процесса канцерогенеза. При этом заражение онкогенным вирусом не означает однозначно, что последующим шагом будет образование злокачественной опухоли, но сформирует вероятность ее появления.

К настоящему времени выявлено несколько групп онкогенных ДНК- и РНК-содержащих вирусов животных и человека. К числу ДНК-содержащих онкогенных вирусов относятся рассмотренные выше SV40 и вирус полиомы, а также вирусы папилломы, аденовирусы (эффективно вызывают экспериментальные опухоли только у сирийских хомячков, но не у собственных природных хозяев), вирусы герпеса, поксвирусы и вирусы гепатита В. К РНК-содержащим онкогенным вирусам (ретровирусам) принадлежат вирусы лейкоза-саркомы млекопитающих, птиц, вирусы бычьего лейкоза, Т-клеточного лейкоза человека, вирус рака молочной железы мышей и вирус гепатита С. Выявленные для человека опухоли, связанные с инфицированием вирусами, представлены в табл. 2.

Основными онкобелками (продуктами онкогенов) вирусов папилломы являются белки Е6 и Е7 (Киселев, 2000). Мишенями иммунного ответа на заражение вирусом гепатита В становятся вирусные антигены НВсAg и НВsAg, в генах которых, однако, в результате генетических реаранжировок происходят делеции, антигены исчезают и тем самым зараженные гепатоциты уходят от иммунологического надзора (Киселев, 2000б). Цитотоксические Т-лимфоциты распознают антигены EBNA-2, EBNA-3 и LMP-1 герпес-вируса Эпштейна—Барр, а гуморальный ответ вызывают EBNA-1 и VCA (структурный капсидный белок) (Гурцевич, 2004а). Сывороточные антитела к вирусному белку капсида *vp19/ORF 65* выявляются примерно у 80 % больных СПИДом с саркомой Капоши и у 85—90 % больных классической формой саркомы Капоши (Гурцевич, 2004б). Маркером вируса Т-клеточного лейкоза взрослых (HTLV-1) является высокий титр антител к широкому спектру белков вирусных генов *gag* и *env*.

Развитие опухолей, инициирование которых связано с вирусной инфекцией, можно предупредить противовирусной вакцинацией в эндемичных для каждого вируса районах. В отношении вируса гепатита В такие работы уже проводятся ВОЗ с 1970 г. В стадии разработки находятся вакцины против вирусов папиллом человека 16-го и 18-го типов и вируса Эпштейна—Барр.

Опухолеассоциированные антигены

1. Дифференцировочные антигены. В табл. 3 представлены примеры дифференцировочных опухолеассоциированных антигенов (Абелев, 2004; Kawakami et al., 2004; Li et al., 2004; Novelino et al., 2005). Практически все опухолевые маркеры, используемые для диагностики опухолей, являются дифференцировочными антигенами, т. е. тканеспецифическими белками или гликопротеинами, синтезируемыми нормальной тканью данного гистогенеза на определенных этапах своего развития. По таким антигенам, например, четко может быть установлена стадия дифференцировки клетки-предшественницы, давшей начало тому или иному типу гемобластоза (опухолевое заболевание крови), так как при этих новообразованиях опухолевые клетки оказываются как бы замороженными на той или иной стадии созревания (Абелев, 2000). Эта закономерность соблюдается настолько строго, что некоторые стадии развития лимфоцитов были обнаружены только благодаря соответствующим острым лейкозам. Так, общий антиген острых лимфатических лейкозов человека CALLA (CD10) был вначале охарактеризован как специфический лейкозный антиген и только позднее обнаружился на одной из переходных стадий нормальной дифференцировки В-лимфоцита (Greaves, Janossy, 1978). Иммунофенотипирование бластозов по дифференцировочным антигенам позволило в настоящее время диагностировать и классифицировать гематологические новообразования и определять прогноз их течения и тактику лечения. К дифференцировочным антигенам относят и серологические маркеры плазмцитомы — моноклональные иммуноглобулины (mIg) и белок Бенс-Джонса, являющийся моноклональной легкой цепью иммуноглобулинов, которые также могут быть выявлены и при В-клеточных лейкозах. Поскольку природа плазмцитом, как и других опухолей, моноклональна (предшественник — плазмцит), то и их моноклональный продукт заметно отличается от высокогетерогенных иммуноглобулинов нормальной сыворотки крови (Абелев, 2004).

Сохранение дифференцировочного статуса гемобластозами представляется нелогичным с биологической точки зрения. Ведь опухолевая прогрессия подразумевает отбор наиболее автономных от регулирующего воздействия организма опухолевых клонов, поэтому такие клетки должны утрачивать «лишние» элементы, не являющиеся необходимыми для выживания и агрессии. Очевидно, что и продукция иммуноглобулинов плазмцитомами не нужна для пролиферации клеток и их диссеминации, однако не утрачивается.

Изучение этого вопроса показало, что при гемобластозах механизмы дифференцировки участвуют в создании опухолевого фенотипа (Абелев, 2000). Экспрессия дифференцировочных генов, определяющих специфичность каждого типа клеток, осуществляется в результате взаимодействия тканеспецифических транскрипционных факторов с промоторами и энхансерами этих генов (Албертс и др., 1994). Активируют соответствующие транскрипционные факторы «мастер-гены». В каждой линии дифференцировки (миелоидной, эритроидной или лимфоидной) действуют либо специфические мастер-гены, либо сочетание мастер-генов более общего характера (Doshkind, 1994; Rabbits, 1998). Начиная со стадии пре-В-лимфоцита в ходе дифференцировки гены, кодирующие варибельные участки тяжелых (V_H) и легких (V_L) цепей иммуноглобулинов, перестраиваются таким обра-

Опухолеассоциированные дифференцировочные антигены

Антиген	Нормальная ткань/опухоль
Миеломный Ig, белок Бенс-Джонса ^a	Моноклональные плазматические клетки и клоны В-лимфоцитов/плазмоцитома и В-клеточные лейкозы
Дифференцировочные антигены гемопоэтических клеток (CD-антигены)	Стадии дифференцировки клеток гемопоэтического ряда/опухоли кроветворной ткани
АФП ^a (α-фетопротейн)	Висцеральная эндодерма желточного мешка/герминальные опухоли
CEA ^a (раково-эмбриональный антиген)	Гепатобласты и фетальные гепатоциты/гепатобластомы и гепатоцеллюлярные карциномы соответственно
PSA ^a (специфический антиген простаты)	Гликокаликс фетального и взрослого кишечного эпителия/опухоли толстой и прямой кишки и другие аденокарциномы
CA-125 ^a (мукопротеидный АГ)	Предстательная железа/карцинома простаты
Хорионический гонадотропин (β-цепь)	Целомический эпителий/рак яичников
Ер-САМ (эпителиальная клеточная адгезионная молекула)	Хорион/герминальные опухоли, хорионэпителиомы
Mammaglobulin	Эпителий/опухоли прямой кишки и другие аденокарциномы
Gp100 (гликоген 100 кДа)	Молочная железа/рак молочной железы
MART-1/Melan-A (антиген меланомы, распознаваемый Т-клетками антиген меланомы А)	Меланоцит/меланома
ОА1 (белок глазного альбинизма 1-го типа)	То же
TYR (тирозиназа)	» »
TRP1 (gp75) (tyrosinase-related protein 1)	» »
TRP2 (tyrosinase-related protein 2)	» »

^a Антигены, используемые в качестве серологических маркеров в клинике.

зом, что из пространственно разделенных они оказываются частями одного и того же гена, транскрибируемого как целое (генетические рекомбинации). При этом могут возникать ошибки, когда в район активированных в В-клетках Ig-энхансеров попадет, например, протоонкоген *c-MYC*, имеющий сходные последовательности с сигнальными последовательностями Ig-генов (Korsmeyer, 1992). Такая транслокация протоонкогена в зону активных энхансеров обеспечит ему непрерывную экспрессию. Сходная ситуация имеет место и при транслокации протоонкогена *BCL-2* в районе действия IgH-энхансера, и его активация удерживает В-клетки от апоптоза, что, с одной стороны, обеспечивает длительную жизнь В-клеткам памяти (Vieta et al., 1991), а с другой — формирует риск злокачественного перерождения клетки (Showe, Croce, 1987; Kossa et al., 1996). Так же и при клеточной лимфоме человека: *c-MYC* активируется в результате его транслокации в локус α-цепи распознающего антиген рецептора Т-клеток (Finger et al., 1986). Кроме активации онкогенов таким же образом могут быть активированы транскрипционные факторы, контролирующие процессы дифференцировки и принимающие участие в опухолевой трансформации при лимфатических лейкозах (Showe, Croce, 1987; Korsmeyer, 1992; Look, 1997), что блокирует дальнейшую дифференцировку Т-клеток, но не отменяет уже достигнутой стадии. Таким образом, для трансформации клеток кроветворной системы «используются» специфические дифференцировочные клеточные механизмы.

При описании опухолеспецифических антигенов выше уже упоминалось о слитных белках — продуктах

химерных генов. Так вот, появление некоторых из этих белков является причиной определенного дифференцировочного статуса клетки, которое выражается в наличии определенных дифференцировочных антигенов. При остром пре-В-клеточном детском лейкозе слитный белок E2a/Prl заменяет нормальный продукт мастер-гена E2A и блокирует тем самым клетку на стадии пре-В-лимфоцита (Kamps et al., 1990; Korsmeyer, 1992). Слитный продукт гена *PML/RARα*, являющийся аналогом рецептора ретиновой кислоты (РА) *RARα* (РА — один из наиболее активных и универсальных индукторов дифференцировки), обладает очень низким сродством к своему лиганду — РА — и не связывает его при физиологических концентрациях, что блокирует дифференцировку клетки на стадии промиелоцита (Tenen et al., 1997; Guidez et al., 1998; Stunnenberg et al., 1999). На основе *PML-RARα*-положительной популяции клеток в результате действия дополнительных факторов возникает промиелоцитарный острый лейкоз. Трансформирующий эффект *Bcr-Abl p210* при хроническом миелоидном лейкозе может реализоваться только в миелоидной линии дифференцировки (Daley et al., 1990), при этом *Bcr-Abl* блокирует апоптоз, стимулирует автономную пролиферацию и индуцирует макрофагальную дифференцировку. Благодаря этому происходит неограниченное накопление миелоидных клеток, созревающих, но не уходящих в апоптоз. Однако хронический миелоидный лейкоз близок к доброкачественным опухолям по характеру течения заболевания и истинно злокачественные свойства приобретает лишь в результате дополнительных генетических изменений в

клоне клеток, в котором дифференцировка уже будет блокирована (бластный криз) (Копнин, 2000).

При гемобластозах имеет место тесное взаимодействие трансформации и дифференцировки. Та стадия дифференцировки, на которой произошла опухолевая трансформация клетки-предшественницы, сохраняется, и в опухоли она продолжает свое существование в том же дифференцировочном статусе. Следует отметить, что в случае гемобластозов меньшая зрелость лейкозных клеток является не следствием дедифференцировки в ходе неопластической трансформации, а результатом блокировки дальнейшей дифференцировки, т. е. отражает их происхождение от незрелых клеток.

Совершенно другая ситуация для клеток эпителиальных опухолей. Злокачественная трансформация эпителиальных клеток сопровождается в отношении дифференцировочных антигенов «антигенным упрощением»: утрачивается часть (а иногда и большая часть) тканеспецифических антигенов, но часто возобновляется синтез эмбриоспецифических антигенов (Абелев, 1979). Однако полной потери признаков тканевой принадлежности в опухолях практически никогда не наблюдается (Абелев, Sell, 1999), что может объясняться тканеспецифичным характером экспрессии некоторых онкогенов или других генов, функционирование которых необходимо для поддержания неопластической трансформации (Копнин, 2000). Причину дедифференцировки видят в преодолении трансформированной клеткой барьера нормального микроокружения (Абелев, 2003). Для гемопоэтических клеток межклеточные взаимодействия не играют существенной роли ни в самой трансформации, ни в прогрессии гемобластозов, и определяющим для их злокачественной трансформации являются, по-видимому, три необходимые составляющие: стимуляция пролиферации, подавление апоптоза и блокирование специфической дифференцировки. В то же время прогрессия опухолевого процесса трансформированной эпителиальной клетки требует нарушения межклеточных взаимодействий. В последние годы были накоплены данные, демонстрирующие сдерживающее действие нормального микроокружения на опухолевый клон. Основными нормализующими факторами являются межклеточные контакты, контакты клетки с внеклеточным матриксом и выделяемые нормальными клетками цитокины. Преодоление влияния этих факторов путем разрушения контактов с соседними клетками и изменения контактов с внеклеточным матриксом неизбежно приводит к дедифференцировке опухолевых клеток, что и выражается в утрате антигенов, характерных для дифференцированного состояния клетки, и ресинтезе эмбриональных антигенов. Примером необходимости таких контактов для поддержания нормального уровня дифференцировки клеток может служить тот факт, что перфузия печени раствором коллагеназы, разрушающая межклеточные контакты и взаимодействие с внеклеточным матриксом (ВКМ), приводит к дедифференцировке гепатоцитов: утрачиваются кубоидальная форма, полигональность и полярность клеток — морфологическая и антигенная, снижаются специфические для печени синтез сывороточного альбумина и цитохрома P450 и реэкспрессируется эмбриональный α -фетопротейн (Gleibetman, Abelev, 1985). Однако если поместить такие гепатоциты (in vitro) в трехмерный матрикс (матригель) или культивировать их вместе с непаренхимными клетками печени, то к гепатоцитам вернутся все морфологические, физиологические и антигенные признаки зрелого гепатоцита.

Возрастание в крови уровня раково-эмбрионального антигена и специфического антигена простаты предположительно также связывают с «деполяризацией» опухолевых клеток из-за нарушений клетко-клеточного и клетко-матриксного взаимодействий и как следствие — изменением направления секреции (в кровь) (Абелев, 2003).

Как осуществляются эти нарушения? Они могут произойти либо в результате изменения микроокружения — действии химических веществ-промоторов, воспаления (Weinberg, 1989; Kinzler, Vogelstein, 1998; Ren et al., 1998), либо из-за изменений в самих трансформированных клетках, приводящих к разрушению плотных межклеточных контактов, щелевых коммуникаций и интегриновых контактов с ВКМ. В основе таких изменений могут лежать мутации и делеции в генах, кодирующих молекулы межклеточной адгезии (например, E-кадгерина) или другие молекулы, участвующие в межклеточных контактах (α - и β -катенины) (Rudisky et al., 2000), мутации коннексинов (Krutovskikh, 2002), мутации, ослабление экспрессии и (или) снижение аффинности интегриновых рецепторов (Howe et al., 1998; Dudisky et al., 2000; Ровенский, Васильев, 2004), отвечающих за контакт с внеклеточным матриксом, а также повышенная продукция опухолевыми клетками металлопротеиназ, разрушающих ВКМ. Взаимодействие с ВКМ обеспечивает создание и поддержание дифференцировки эпителия, и прекращение этого взаимодействия немедленно приводит к утрате дифференцировочного статуса ткани. Поскольку это основано не на разрушении дифференцировочных генов, то и в случае гемобластозов, и в случае эпителиальных злокачественных новообразований дифференцировочные потенции клетки сохраняются. Эта способность лежит в основе разрабатываемой терапии лейкозов путем индукции у них терминальной дифференцировки (Smith et al., 1991; Vedantham et al., 1992; Charrad et al., 1999).

Дифференцировочные антигены меланомы связаны в основном с синтезом меланина (Anichini et al., 1993). Наиболее часто синтезируемыми клетками меланомы и иммуногенными являются антигены TYR, TRP-2 и MART-1 (Kawakami et al., 1994; Wang et al., 1996; Huang et al., 1998). Однако в процессе опухолевой прогрессии и особенно во вторичных узлах меланомы (метастазах) наблюдается утрата или снижение экспрессии этих дифференцировочных антигенов, что отражает опухолевую прогрессию в направлении к более «недифференцированной» меланоме. Данные изменения коррелируют с плохим прогнозом и низкой выживаемостью пациентов с меланомой (Takeuchi et al., 2003). Есть все основания полагать, что опухолевые клетки со сниженной экспрессией или утратой части дифференцировочных антигенов обладают селективным преимуществом в результате повышенной способности к прогрессу и ускользанию от иммунного надзора организма (Maeurer et al., 1996; Seliger et al., 2000).

Таким образом, экспрессия дифференцировочных генов в опухолевых клетках, выражающаяся в наличии определенных дифференцировочных антигенов, является следствием: 1) определенных генетических нарушений, приводящих к трансформации клетки; 2) эпигеномных изменений, вызванных нарушениями нормального взаимодействия клетки с ее микроокружением.

2. Амплифицированные/гиперэкспрессируемые генные продукты и универсальные опухолевые антигены. Антигены, выявляемые благодаря гиперэкспрессии соответствующих генов, часто обнаруживаются в опухо-

лях. В нормальных тканях такие антигены обычно экспрессируются на низком уровне, их можно регистрировать лишь методом обратной полимеразной цепной реакции (RT-PCR), тогда как нозерн-блот-анализ оказывается обычно недостаточно чувствительным, но в опухолевых клетках они могут быть экспрессированы до стократного превышения нормального уровня. Примерами могут служить НОМ-RCC-3.1.3 — углеродная ангидраза (СА XII), которая гиперэкспрессирована в 10 % случаев почечно-клеточного рака (Türeci et al., 1998a), и BAX inhibitor protein 1, гиперэкспрессированный в глиомах (Schmits et al., 2002). Каково функциональное значение этих белков в опухолевом процессе? Гиперэкспрессия СА XII нарушает контроль клетки над внутриклеточным и внеклеточным рН, сдвигая последний в более кислую сторону, что способствует опухолевой прогрессии (Ivanov et al., 1998). К увеличенной продукции СА XII могут приводить как амплификация соответствующего локуса, так и инактивация гена опухолевого супрессора фон Хиппеля-Линдау (*VHL*), которая наблюдается примерно в 80 % случаев светлоклеточного рака почки (Копнин, 2000), причем восстановление экспрессии гена *VHL* в клетках этих опухолей подавляет их туморогенность. Опухолевый супрессор BAX inhibitor protein 1 является антиапоптотической молекулой (BAX — протоапоптотический белок семейства bcl-2) (Schmits et al., 2002).

В результате амплификации активируются онкогены. В некоторых случаях амплификация онкогена коррелирует с определенным новообразованием, однако скорее всего амплификация онкогена является лишь вспомогательным механизмом, имеющим селективные преимущества. В большинстве случаев в опухолях человека в амплифицированном состоянии встречаются онкогены семейства *тус*. Существует прямая зависимость между высоким пролиферативным статусом, низким уровнем дифференцировки клеток и гиперэкспрессией *тус*-генов. Такие опухоли являются наиболее агрессивными, активно метастазирующими и характеризуются низким показателем выживаемости. При нейробластомах и ретинобластомах онкоген *N-MYC* может насчитывать до 200 копий на гаплоидный геном клетки. Обычно же амплификация онкогенов не превышает нескольких десятков копий.

Высокая экспрессия онкогена *C-SRC* коррелирует с развитием метастатических поражений и низкой дифференцировкой опухолей при плоскоклеточном раке легкого и может служить показателем плохого прогноза. По-видимому, это обусловлено способностью продукта данного гена фосфорилировать белки цитоскелета — актин, фибрин, винкулин и тубулин, что усиливает морфологическую атипичность клеток, изменяет параметры клеточной адгезии в эпителиальных клетках и облегчает образование метастазов. Есть основания полагать, что тирозин-специфичная киназная активность этого гена связана с нейроэндокринной природой клеток мелкоклеточного рака легкого, о чем свидетельствует факт специфичной экспрессии *c-src* в дифференцирующихся нервных клетках.

При гемобластозах 30—60-кратная амплификация онкогена *MYB* приводит к генерализации процесса.

Гиперэкспрессия/амплификация онкогена *Her-2/neu* наблюдается в различных типах карцином — рак молочной железы, кишечника, желудка, поджелудочной железы, щитовидной железы, яичника и др. (Goebel et al., 2002) — и ассоциирована с плохим прогнозом течения заболевания и резистентностью опухоли к химиотерапии и

лучевой терапии (Choudhury, Kiessling, 2004). Продукт этого гена — трансмембранный белок с мол. массой 185 кДа — обладает тирозин-киназной активностью и является членом семейства рецепторов эпидермального фактора роста. Гиперэкспрессия этого белка коррелирует с низкой выживаемостью, повышенной инвазивностью и агрессивным ростом опухоли (Goebel et al., 2002). В настоящее время в лечении больных с *HER-2/neu*⁺ метастатическим раком молочной железы применяются гуманизированные мышиные моноклональные антитела против *Her-2/neu* (медицинский препарат Herceptin), эффективность которых основана на непосредственной блокировке пролиферации, стимулировании апоптоза и способности вызывать антитело- и комплементзависимую цитотоксичность (McKeage, Perry, 2002).

Антигены, высокая экспрессия которых обнаружена в подавляющем большинстве опухолей, объединены в особую группу антигенов — универсальные антигены. Поиск универсальных антигенов, появление которых отражало бы общие закономерные события, позволяющие опухолевым клеткам проявлять свои злокачественные свойства — избегание апоптоза, неограниченную пролиферацию (бессмертие), независимость от ростконтролирующих сигналов, самодостаточность в пролиферативных сигналах, инвазию и метастазирование — и которые поэтому были бы свойственны злокачественным опухолям любого типа и только опухолевым клеткам, является особенно важным для онкотерапии, в частности для иммунотерапии рака. Поскольку экспрессия таких антигенов была бы необходима для выживания и прогрессии опухоли, то иммунотерапевтические мероприятия, направленные к клеткам, несущим такие антигены, могли бы быть весьма успешными. В группу выявленных универсальных опухолеассоциированных антигенов вошли биомолекулы, синтезирующиеся более чем в 50 % опухолей с редкой встречаемостью или низким уровнем экспрессии соответствующих им генов в нормальных тканях: *TERT*, *CYP1B1*, сюрвивин и *MDM2* (Gordan, Vonderheide, 2002).

TERT кодируется геном *TERT*; это одна из трех субъединиц теломеразы, а именно каталитическая субъединица этого фермента с обратнотранскриптазной активностью (Vonderheide et al., 1999). Теломеразная активность была обнаружена более чем в 85 % злокачественных опухолей человека, что делает теломеразу одним из наиболее часто синтезируемых антигенов среди всех прочих опухолевых антигенов (Kim et al., 1994; Ramakrishnan et al., 1998). Функция теломеразы уже достаточно хорошо изучена: именно этот фермент достраивает теломерные последовательности хромосом при каждом делении, делая тем самым клетки «бессмертными». В нормальных тканях теломеразной активностью обладают репродуктивные ткани, стволовые клетки крови и быстрообновляющиеся ткани, такие как кишечный эпителий, кератиноциты и эндометрий, но даже в этих популяциях клеток уровень активности этого фермента существенно ниже, чем в опухолевых. Активация генов теломеразы играет ключевую роль в иммортализации трансформированных клеток и происходит без каких-либо изменений в структуре генов теломеразы, демонстрируя классический пример эпигенетических изменений на ранних этапах канцерогенеза. Роль теломеразы в прогрессии опухоли подтверждена наблюдениями, согласно которым ингибирование теломеразы в теломераза-положительных опухолях человека приводит к тотальной гибели клеток *in vitro*, не оставляя

никаких устойчивых клеток (Ramakrishnan et al., 1998; Hahn et al., 1999; Herbert et al., 1999).

Другой универсальный антиген — сюрвивин (survivin) — был впервые идентифицирован в опухолевых клетках как ингибитор апоптоза (Ambrosini et al., 1997), взаимодействующий с митотическим веретеном в ходе клеточного деления (Li et al., 1998); тем самым он напрямую участвует в процессе канцерогенеза. Сюрвивин синтезируется в большинстве типов опухолей, таких как рак мозга, легких, печени, кишечника, молочной железы, поджелудочной железы, предстательной железы и мочевого пузыря (Ambrosini et al., 1997; Velculescu et al., 1999), хотя в некоторых нормальных тканях также может наблюдаться некоторая экспрессия этого антигена. Ингибирование функций сюрвивина приводило к гибели клеток *in vitro* (Li et al., 1999) и подавляло рост опухоли (меланома мыши) *in vivo* (Grossman et al., 2001).

MDM2 также считается кандидатом на универсальный опухолевый антиген (Gordan, Vonderheide, 2002). *MDM2* является протоонкогеном, продукт которого играет ключевую роль в поддержании низкого уровня активности p53 вне стрессов. *MDM2* связывается и репрессирует транскрипционную активность гена опухолевого супрессора p53, кроме того, выводит p53 из ядра и направляет его в протеасомы, где оба белка подвергаются убиквитин-зависимой деградации (Чумаков, 2000). Этот антиген часто характеризуется повышенным синтезом в опухолях, включая рак молочной железы, лимфомы и лейкозы (Deb, 2002), но низкий уровень экспрессии его гена выявляется и в нормальных тканях. Неясно, является ли гиперэкспрессия *MDM2* необходимым условием для пролиферации опухолевых клеток, но вероятность этого есть.

CYP1B1 — энзим, член семейства цитохромов P450. Ген *CYP1B1* гиперэкспрессирован (выявление гистохимическими методами) в более чем 95 % опухолей (Murtagh et al., 1997; Maecker et al., 1999). В некоторых нормальных тканях обнаружен невысокий уровень мРНК CYP1B1, но не сам белок (Gordan, Vonderheide, 2002; Gibson et al., 2003). CYP1B1 причастен к процессу канцерогенеза при тех типах рака, которые возникли в результате либо активации канцерогенов при окислении токсинов, катализируемом CYP1B1 (Roos, Boltz, 2005), либо эстрогензависимого канцерогенеза при раке молочной железы или матки (Sasaki et al., 2003).

3. Гетероорганные антигены. Феномен антигенной дивергенции — появление в малигнизированных клетках антигенов, свойственных нормальным тканям, не гомологичным опухоли, впервые был охарактеризован Дзем (Day, 1965), который обнаружил в клетках первичных гепатом крыс антигены, присущие нормальным тканям почки и селезенки, но не печени.

Независимо от Дзя данный феномен был обнаружен и в Институте цитологии РАН (Фель и др., 1965, 1966), что послужило началом последующих многолетних исследований. Антигены, за счет которых осуществляется антигенная дивергенция, были обозначены как гетероорганные антигены, т. е. антигены, присущие тканям, не гомологичным опухоли. Этот тип антигенов был выявлен на мембранах, в цитоплазме и ядре (в составе негистоновых белков хроматина — НГБ) при исследовании индуцированных и перевиваемых гепатоцеллюлярных, почечных и миогенных опухолей крыс. Так, в экстрактах цитоплазматических белков некоторых гепатом были обнаружены органоспецифические антигены почек (у 10 из 23) и скелетных мышц (у 3 из 21), а в экстрактах аденокарцино-

мы почки (у 2 из 12) — органоспецифические антигены скелетных мышц (Фель, Швембергер, 1968). Во многом сходные сведения о цитоплазматических гетероорганных антигенах опухолей крыс и мышей были получены и в работах других авторов (Baldwin, Barker, 1967; Satoh, 1972).

При изучении мембранных антигенов некоторых гепатоцеллюлярных опухолей крыс, в частности перевиваемой асцитной гепатомы Зайдела, также было выявлено наличие органоспецифических антигенов почки крысы (Иванов и др., 1975). Эти гетероорганные антигены были обнаружены в печени уже в 1-е сут после однократного канцерогенного воздействия на крыс и регистрировались в печени крыс в течение 21—50 сут в зависимости от вида канцерогена (Иванов и др., 1979; Ivanov, Fel, 1980). Антигены почечной специфичности были выявлены в печени эмбрионов крыс и новорожденных крысят (Ivanov et al., 1986), а также обнаруживались в течение 12 сут пролиферативных процессов в печени крыс после операций частичной гепатэктомии (Иванов, Фель, 1979). Методом двойной иммунодиффузии в агаре при использовании иммуносыворотки против «клеточных теней» почек крысы было обнаружено, что один из опухолеассоциированных мембранных антигенов гепатомы Зайдела идентичен одному из органоспецифических антигенов почки. Позднее этот антиген, локализованный на клеточной поверхности гепатомных клеток, был идентифицирован масс-спектрометрическим методом как белок внеклеточного матрикса — ламинин, по составу цепей соответствующей изоформе ламинина-8/9 (Тюряева и др., 2005).

Гетероорганные антигены были выявлены также при исследовании опухолей легкого человека, в частности антигены, характерные для почек (Rosen et al., 1984), мочевого пузыря (Bernal, Speak, 1984), поджелудочной железы, селезенки и головного мозга (Nilsson et al., 1986). Ряд специфических моноклональных антител (МКА), полученных к антигенам опухолей различных локализаций, продемонстрировали взаимодействие с некоторыми нормальными тканями, не гомологичными опухоли. Так, МКА к антигенам карциномы молочной железы реагировали также с клетками почечных канальцев и кожных сальных желез (Imam et al., 1985), МКА к антигенам аденокарциномы яичника взаимодействовали с антигенами шейки матки, кишечника и лактирующей молочной железы человека — с антигенами клеток почечных канальцев (Wright et al., 1983), а к антигенам рака мочевого пузыря человека — с антигенами эндотелиальных клеток (Fradet et al., 1984), не обнаруживая реакции с нормальными тканями, гомологичными каждой из этих опухолей соответственно.

Среди гетероорганных антигенов наиболее изученными оказались те, которые проявили иммуногенность, вызывая при этом и ряд характерных клинических симптомов. К таким антигенам можно отнести онкогенеральные антигены. Эти антигены являются нейрональными белками эктопически синтезируемыми клетками некоторых опухолей (мелкоклеточная карцинома легких, тимомы, гинекологические опухоли и нейробластома) и могут вызывать специфические неврологические нарушения, получившие название паранеопластических неврологических синдромов. Одним из синдромов является паранеопластическая дегенерация мозжечка при раке молочной железы или яичников, когда у пациенток обнаруживаются антитела к антигену с мол. массой 52 кДа, представ-

ленному в опухолевой ткани и являющемуся нормальным ДНК-связывающим белком клеток Пуркинье мозжечка (Cunningham et al., 1986; Peterson et al., 1992). Другой синдром — опухолеассоциированная ретинопатия (дегенерация сетчатки, приводящая к слепоте) — проявляется у пациентов с мелкоклеточным раком легкого и с наличием антител против опухолеассоциированного антигена с мол. массой около 23 кДа, являющегося фоторецепторным белком (Thirkill et al., 1989). Опсоклонус-миоклонус синдром, проявляющийся в произвольных движениях глаз (танцующие глаза) и атаксии (танцующие ноги) у больных со злокачественными опухолями молочной железы, фаллопиевых труб или с мелкоклеточным раком легкого, определяется наличием антител к опухолевому антигену с мол. массой около 55 кДа, представленному как в этих опухолях, так и в ядрах нейронов (Luque et al., 1991; BUCKANOVICH et al., 1993). У пациентов с мелкоклеточным раком легкого, имеющим антитела к антигену с мол. массой 35—40 кДа, представленному в ядрах нейронов и клетках опухоли, проявляется синдром, обозначенный как паранеопластический энцефаломиелит/сенсорная нейропатия, симптомы которого заключаются в потере памяти, дисфункция мозжечка, различных двигательных и сенсорных дисфункциях, которые типично прогрессируют в мультисистемную нейрональную дегенерацию (Graus et al., 1986). Кроме перечисленных синдромов есть еще два нарушения, вызываемые взаимодействием аутоантител с нервно-мышечными синапсами, — миастения (*myasthenia gravis*) и миастенический синдром Ламберта—Итона, часто ассоциированные со злокачественной опухолью и с продукцией антител к ацетилхолиновому рецептору и пресинаптическому кальциевому каналу соответственно (Darnell, 1996). Причиной развития подобных нарушений является индукция иммунного ответа против антигенов, которые в норме синтезируются в иммунологически привилегированных зонах организма (мозговая ткань, глаза и яички) и не выходят за их пределы. Будучи же продуцируемыми злокачественно трансформированными клетками вне иммунологически привилегированных зон, эти компоненты воспринимаются иммунной системой как чужеродные, подлежащие уничтожению, и против таких белков формируется гуморальный аутоиммунный ответ и, возможно, Т-клеточный ответ. В результате иммунной атаки подвергаются и нормальные белки нервной системы, идентичные онкогематологическим антигенам, что в конечном итоге может приводить к разрушению нейронов и развитию того или иного неврологического синдрома. Онкогематологические антигены по их функциям можно классифицировать по 4 категориям (Darnell, 1996; табл. 4).

Интерес к онкогематологическим антигенам вызван тем, что антитела против них могут появляться в крови задолго до того, как у пациента будет диагностирован рак, и тем самым могут служить сверхранным диагностическим признаком, побуждающим к тщательному обследованию и наблюдению за таким пациентом. Надо отметить, что наличие антител к онкогематологическим антигенам не обязательно приводит к развитию неврологического синдрома.

Наиболее интенсивно изучаемыми являются РНК-связывающие онкогематологические антигены. Ну-белки, высокоомологичные белку ELAV (*embryonic lethal abnormal vision*) дрозофилы, экспрессируются в подавляющем большинстве случаев мелкоклеточного рака легкого и нейробластом (Dalmau et al., 1992, 1995), и часть таких

опухолей способна вызывать иммунный ответ против Ну-антигенов. 15 % случаев мелкоклеточного рака легкого ассоциировано с наличием антител с низким титром к Ну-антигенам при отсутствии неврологических заболеваний. У таких пациентов, как правило (более 90 %), регистрируются начальные стадии опухоли, тогда как у пациентов с тем же заболеванием, но не имеющих Ну-антител, в 60—70 % случаев отмечаются опухоли с распространенными метастатическими поражениями (Dalmau et al., 1990). Предполагается, однако, что в случае внутриклеточных белков (в большинстве своем показано для NOVA и Ну-антигенов) иммунитет к онкогематологическим антигенам является вторичным после выработки успешного противоопухолевого иммунитета вследствие разрушения опухолевых клеток (например, через апоптоз) и получения доступа к внутриклеточным антигенам (Darnell, 1996). Апоптотические клетки способны «упаковывать» свои внутриклеточные антигены в маленькие мембранные тельца. Как было показано, и в случае вирусного заражения клеток, и у пациентов с паранеопластическими синдромами такие апоптотические тельца (от умирающих вирусинфицированных или опухолевых клеток) способны переносить внутриклеточные антигены к дендритным клеткам, которые мигрируют затем в лимфатические узлы и активируют антиген-специфический иммунный ответ (Darnell, 2004). Таким образом, в иммунопатогенез паранеопластических неврологических синдромов (кроме миастенического синдрома Ламберта—Итона и *myasthenia gravis*), по-видимому, вовлекаются эффекторные клетки иммунитета. В случае же паранеопластических синдромов, вызванных иммунологическим ответом на белки нервно-мышечного синапса, когда появления антител достаточно для вызывания неврологического нарушения, нет никаких доказательств того, что присутствие антител связано с противоопухолевым иммунитетом, и в данном случае иммунитет таких онкогематологических антигенов, по-видимому, первичен.

Причины активации «молчащих» онкогематологических антигенов в опухолевых клетках остаются пока неизвестными. Возможно, они обладают общим согласованным транскрипционным контролем с клеточным онкогеном. В случае мелкоклеточного рака легкого появление таких антигенов может быть связано с его нейроэктодермальным происхождением.

Еще одной интенсивно исследуемой группой антигенов, поддающихся под определение гетероорганов, являются раково-тестикулярные антигены (*cancer/testis antigens*). Эти антигены, часто выявляемые в опухолях различных типов, в норме синтезируются в яичках в сперматогониях, сперматидеях и сперматозоидах (Jungbluth et al., 2000), а также выявлены в трофобласте (Rimoldi et al., 1999; Simpson et al., 2005) и в незрелых герминальных клетках в фетальных яичниках (Simpson et al., 2005). Надо отметить, что спектр раково-тестикулярных антигенов (РТ-антигенов) в эмбриональном развитии и в женских гаметах только начинает исследоваться, пока большинство исследований проводится на мужских половых клетках. К настоящему времени каталог РТ-антигенов содержит 44 семейства, некоторые из которых имеют несколько членов, такие как семейство MAGEA или GAGE1, а также сплайсинговые формы, такие как XAGE1 и XAGE1b, что в итоге суммируется в 89 членов группы раково-тестикулярных антигенов (табл. 5; Scanlan et al., 2004; Simpson et al., 2005). Гены 22 из 44 семейств РТ-антигенов локализованы на X-хромосоме (РТ-X-антигены),

Т а б л и ц а 4

Онконевральные антигены		
Антиген	Тип опухоли, синтезирующей данный антиген	Паранеопластический синдром, вызываемый аутоиммунной реакцией организма
Белки, ассоциированные с синаптическими пузырьками пресинаптических нервных окончаний: амфифизин glutamic acid decarboxylase β-NAP	Рак молочной железы, тимомы Опухоль не выявлена То же	Синдром «скованного человека» То же Паранеопластическая дегенерация мозжечка
синаптотагмин	Мелкоклеточная карцинома легких, тимомы	Миастенический синдром Ламберта—Итона
Нейрон-специфические РНК-связывающие белки (ядерная локализация и в меньшей степени — в цитоплазме): семейство NOVA-антигенов (NOVA-1 и NOVA-2)	Рак молочной железы, гинекологические опухоли и мелкоклеточная карцинома легких	Синдром опсоклонус-миоклонус
семейство Nu-антигенов (не менее 4 членов)	Мелкоклеточная карцинома легких	Паранеопластический энцефаломиелит/сенсорная нейропатия
Нейрональные белки, участвующие в передаче сигнала: рековерин (сетчатка глаза и эпифиз; в сетчатке функционирует как фоторецепторный белок, регулирующий фосфорилирование родопсина)	То же	Паранеопластическая ретинопатия
Y ₀ -антиген (цитоплазматический белок, содержащий helix-leucine zipper домен; идентифицированы три типа этого антигена — cdr 34, cdr 62-1 и cdr 62-2)	Рак молочной железы, рак яичников	Паранеопластическая регенерация мозжечка
Белки нервно-мышечного синапса: α-субъединица ацетилхолинового рецептора	Тимомы	Миастения (myasthenia gravis)
Ca ²⁺ -канал (β-субъединица)	Мелкоклеточная карцинома легких	Миастенический синдром Ламберта—Итона

Т а б л и ц а 5

Раково-тестикулярные (РТ) антигены

РТ-антиген; семейство генов	Число генов в семействе	Экспрессия в ходе созревания мужских половых клеток	Функция
-----------------------------	-------------------------	---	---------

Кодируемые генами X-хромосомы

CAGE	1	Сперматиды, сперматозоиды	Возможно, геликаза
CSAGE	2	Не определена	Неизвестна
CTp11/SPANX	4	Сперматиды	»
E2F-like/HCA661	1	Не определена	Транскрипционный фактор
FATE1	1	» »	Неизвестна
FTHL17	1	Сперматогонии	Возможно, белок, подобный тяжелому полипептиду ферритина
GAGE1	8	Не определена	Неизвестна
НОМ-ТЭС-85	1	» »	Возможно, белок, регулирующий транскрипцию
IL13RA1	1	» »	Рецептор интерлейкина-13
MAGEA	12	Сперматогонии	Трансляционный корепрессор
MAGEB	4	Мигрирующие примордиальные зародышевые клетки	Неизвестна
MAGEC1	2	Не определена	»
MAGEC2	1	» »	»

Таблица 5 (продолжение)

РТ-антиген; семейство генов	Число генов в семействе	Экспрессия в ходе созревания мужских половых клеток	Функция
Кодируемые генами X-хромосомы			
NA88	1	Не определена	Неизвестна
NXF2	1	Сперматогонии	Экспорт мРНК в цитоплазму
NY-ESO1	3	»	Неизвестна
NY-SAR-35	1	Не определена	»
PAGE5	2	» »	»
SAGE1	1	» »	»
SSX	5	» »	Репрессор транскрипции
TAF7L	1	Сперматогонии	TAF7-подобная РНК-полимераза II
XAGE1/GAGED	8	Не определена	Неизвестна
Кодируемые генами не X-хромосомы			
ADAM2	1	Сперматоциты, сперматиды	Связывание мембран сперматозоида и яйцеклетки
AF15q14	1	Не определена	Возможно, супрессор клеточной пролиферации
BAGE	5	Сперматогонии	Неизвестна
BORIS	1	Сперматоциты	Возможно, регулятор транскрипции
BRDT	1	Не определена	То же
CTAGE1	2	» »	Неизвестна
DSCR8	2	» »	»
HAGE	1	» »	АТФ-зависимая РНК-геликаза
LDHC	1	Сперматоциты	Лактатдегидрогеназа, катализирует превращения L-лактата и NAD из пирувата и NADF
LIP1		Не определена	Фосфолипаза
MORC	1	Сперматогонии	Участует в сперматогенезе, возможно, запускает апоптоз
OY-TES-1	1	Сперматоциты, сперматиды	Связывается с проакрозином, опосредуя его упаковку и конденсацию в акросомальном матриксе
PLU-1	1	Сперматогонии	Репрессор транскрипции
SCP1	1	Сперматоциты	Структурный компонент синаптомембранного комплекса
SGY1	1	Не определена	Участует в передаче сигнала
SPA17	1	Сперматоциты, сперматиды	Связывание сперматозоида с zona pellucida яйцеклетки и другие клетко-клеточные адгезионные функции
SPO11	1	Сперматоциты	Образование двунитевых разрывов гомологичных хромосом
TDRD1	2	Сперматогонии	Связывается с РНК
TEX15	1	»	Неизвестна
TPTE	1	Сперматоциты II порядка и(или) пресперматиды	Трансмембранная тирозинфосфатаза
TPX1	1	Сперматоциты	Опосредует связывание сперматогенных клеток к клеткам Сертоли
TSP50	1	»	Специфическая тестикулярная протеаза

остальные распределены по всему геному в виде отдельных генных представителей.

В яичниках РТ-Х-антигены синтезируются главным образом в сперматогониях, т. е. пролиферирующих половых клетках (Jungbluth et al., 2000), тогда как остальные РТ-антигены присущи более поздним стадиям дифференцировки (сперматоцитам) (Türeci et al., 1998b; Grizzi et al., 2003; Tapperel et al., 2003; Xu et al., 2004).

Согласно данным RT-PCR анализа, РТ-Х-антигены часто синтезируются такими опухолями, как рак мочевого пузыря, немелкоклеточный рак легких, рак яичников, рак молочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома, карциномы головы и шеи, глиома и меланома. Реже их синтез наблюдается в опухолях почки, прямой кишки, желудка и при лимфомах/лейкозах. Часто при опухолях гены РТ-Х соэкспрессируются, т. е. опухолевые клетки несут более одного РТ-Х-антигена (Sahin et al., 1998; Tajima et al., 2003). Ключевым событием в индукции экспрессии генов РТ-Х, по-видимому, является деметилирование. Метилирование CpG-островков генных промоторов определяет транскрипционную неактивную структуру хроматина, т. е. отвечает за «молчащее» состояние гена (Киселева, Киселев, 2000). «Эпигенетическое репрограммирование», состоящее в изменении метилирования ДНК и реструктуризации хроматина, происходит в норме в двух фазах жизненного цикла человека: при гаметогенезе и в раннем эмбриогенезе (Kimmins, Sassone-Corsi, 2005). В нормальных соматических тканях CpG-островки всех РТ-Х-генов метилированы, тогда как в течение сперматогенеза наблюдается реактивация этих генов деметилированием (Weber et al., 1994; De Smet et al., 1996, 1999; Gure et al., 2002). Экспериментально вызываемое деметилирование промоторов РТ-Х-генов индуцирует их экспрессию в тех клетках, которые в норме не продуцируют РТ-Х-антигенов (Weber et al., 1994; De Smet et al., 1996; Coral et al., 2002; Gure et al., 2002). В процессе канцерогенеза наблюдаются общее гипометилирование ДНК, генноспецифическое гипометилирование и региональное гиперметилирование; общее гипометилирование ДНК в опухолях коррелирует с экспрессией РТ-Х-генов.

Отличительной особенностью РТ-антигенов является их синтез, как правило, лишь небольшой частью клеток опухоли (Jungbluth et al., 2000). Этот феномен еще не полностью осмыслен, но предполагается к рассмотрению в свете представления об опухоли как «квантиткани», которая, как и большинство тканей организма, содержит «стволовые» и дифференцирующиеся клетки. Поскольку РТ-Х-антигены синтезируются в сперматогониях, часть которых является стволовыми клетками, возможно, РТ-антигены служат маркерами клеток со свойствами стволовых клеток в опухолевой ткани (Simpson et al., 2005). В нормальных тканях, образуемых соматическими клетками, стволовые клетки (как показано иммуногистохимическими методами) не синтезируют РТ-антигенов.

Функция РТ-Х-антигенов и в гаметах, и в опухолевых клетках еще плохо изучена, несмотря на то что эта группа антигенов активно используется для создания противоопухолевых вакцин. Эти антигены являются идеальными мишенями для направления иммунных атак, так как нет опасности развития аутоиммунных реакций вследствие отсутствия на мужских половых клетках антигенов гистосовместимости I и II классов. До сих пор остается невыясненным, является ли синтез РТ-Х-антигенов определенным вкладом в процесс канцерогенеза или их появление — функционально не связанный побочный продукт

трансформации клетки, например вследствие глобальных изменений хроматина. Ряд исследований позволяет предположить, что некоторые из этих антигенов, например MAGE-антигены, являющиеся, по-видимому, многофункциональными регуляторными молекулами, могут играть основополагающую роль в процессе канцерогенеза у человека. Недавние исследования показали, что экспрессия генов семейства MAGE вносит вклад в злокачественный фенотип и восприимчивость клеток к противоопухолевой терапии. На клеточных линиях было показано, что опухолевые клетки, экспрессирующие хотя бы один из трех генов семейства MAGEA—MAGEA1, MAGEA2 или MAGEA3 — оказываются менее чувствительными к Т-клеточной цитотоксичности, опосредованной через фактор некроза опухоли (Park et al., 2002). Повышенная экспрессия гена MAGEA2 или MAGEA6 приводит к устойчивости клеток к таким широко применяемым в химиотерапии рака препаратам, как паклитаксел и доксорубин (Glynn et al., 2004), а лекарственная устойчивость является типичным свойством агрессивных злокачественных опухолей. Кроме того, клетки, трансфицированные одним из этих генов (MAGEA2 или MAGEA6), приобретают пролиферативные преимущества (Duan et al., 2003). Синтез антигена семейства GAGE — GAGE7C или GAGE7B — придает клеткам устойчивость к апоптозу, индуцируемому интерфероном- γ или через Fas (Cilensek et al., 2002).

Функции других (не локализованных на X-хромосоме) РТ-антигенов достаточно разнообразны. Экспрессия части таких генов в мужских гаметах совпадает с мейозом, и некоторые из продуктов этих генов функционируют в течение этого процесса. Например, РТ-антигены SCP1 и SPO11 являются компонентами синаптонемного комплекса (белковой структуры, формируемой между двумя гомологичными хромосомами в мейозе, опосредующей конъюгацию и рекомбинацию хромосом) (Kenney et al., 1997; Pousette et al., 1997). Появление таких мейотических белков в митотических опухолевых клетках может приводить к сегрегации хромосом и анеупloidии, являющихся признаками опухолевых клеток, и порождать генетическую нестабильность. РТ-антиген PLU-1 является транскрипционным сорепрессором, согласованно функционирующим с транскрипционными факторами BF-1 и PAX-9 при регуляции генной экспрессии в зародышевых клетках (Tan et al., 2003). *PLU-1* и *PAX-9* также повышено экспрессируются в опухолях и лимфатических узлах, содержащих опухолевые клетки. РТ-антиген TPX-1 служит для присоединения сперматогенных клеток к клеткам Сертоли в яичках (Busso et al., 2005), а металлопротеиназа ADAM2, также являющаяся РТ-антигеном, участвует в связывании сперматозоида с яйцеклеткой (Evans, 2001). Предполагается, что aberrантная экспрессия генов РТ-антигенов в опухолевых клетках может придавать последним ряд фенотипических черт, существенных для выживания и функционирования гамет и их потомков. Такие гаметоспецифичные продукты могли оказаться вредными для нормального функционирования соматических клеток, но весьма выгодными для опухолевых клеток. Вероятно, ответственными за «включение» таких генов являются мастер-гены, контролирующие гаметогенез, их активация может привести к широкой экспрессии гаметоспецифических генов в соматических клетках, и, возможно, наиболее важными кандидатами таковых будут гены, напрямую контролирующие деметилирование генома (Simpson et al., 2005).

Таким образом, идентификация опухолевых антигенов, проведенная за все годы исследований опухолей, а особенно за последние 15 лет, привела к лучшему пониманию процессов малигнизации и механизмов, позволяющих опухолевым клеткам ускользать от иммунного надзора. Следует отметить, что антигенный профиль опухоли не является стабильным ни качественно, ни количественно на различных этапах опухолевого роста, и метастазы могут иметь отличающийся от первичной опухоли набор опухолевых антигенов. Это является серьезной проблемой в иммунотерапии опухолей. Тем не менее более 100 белков в настоящее время являются кандидатами на создание противоопухолевых вакцин. Наиболее перспективной стратегией иммунотерапии опухоли сейчас считаются идентификация индивидуального антигенного спектра опухоли и создание персональной вакцины для каждого конкретного пациента, что даст возможность формирования направленного иммунного ответа.

Список литературы

- Абелев Г. И. 1979. Эмбриональные антигены в опухолях. Анализ в системе альфа-фетопротеина. В кн.: Опухолевый рост как проблема биологии развития. М.: Наука. 148—173.
- Абелев Г. И. 2000. Механизмы дифференцировки и опухолевой рост. Биохимия. 65 (1) : 127—138.
- Абелев Г. И. 2003. Дифференцировочные антигены в опухолях — зависимость от механизмов канцерогенеза и прогрессии (гипотеза). Молекуляр. биол. 37 (1) : 4—11.
- Абелев Г. И. 2004. Иммунология опухолей человека. В кн.: Канцерогенез. М.: Медицина. 474—482.
- Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж. 1994. Контроль генной экспрессии. В кн.: Молекулярная биология клетки. М.: Мир. 176—253.
- Гурцевич В. Э. 2004а. ДНК-содержащие вирусы: герпесвирусы. В кн.: Канцерогенез. М.: Медицина. 303—314.
- Гурцевич В. Э. 2004б. Вирус герпеса человека 8-го типа. В кн.: Канцерогенез. М.: Медицина. 314—325.
- Дейчман Г. И. 2000. Специфические трансплантационные опухолевые антигены. В кн.: Канцерогенез. М.: Научный мир. 420 с.
- Дейчман Г. И. 2004. Опухолевые антигены и противоопухолевый иммунитет (врожденный и приобретенный). В кн.: Канцерогенез. М.: Медицина. 448—473.
- Зильбер Л. А., Абелев Г. И. 1962. Вирусология и иммунология рака. М.: Медгиз.
- Иванов В. А., Белшьева Н. К., Якобидзе В. Э., Фель В. Я. 1979. К оценке изменений антигенной структуры печени крыс после однократного канцерогенного воздействия. Цитология. 21 (7) : 836—842.
- Иванов В. А., Фель В. Я. 1979. Исследование мембранных гетероорганических антигенов регенерирующей печени крыс. Цитология. 21 (1) : 115—117.
- Иванов В. А., Фель В. Я., Оленов Ю. М. 1975. О мембранных антигенах клеток асцитной гепатомы Зайдела. Цитология. 17 (1) : 24—29.
- Киселев Ф. Л. 2000. Вирус-ассоциированные опухоли человека: рак шейки матки и вирусы папиллом. Биохимия. 65 (1) : 79—91.
- Киселев Ф. Л. 2004. Роль вируса гепатита в развитии рака печени. В кн.: Канцерогенез. М.: Медицина. 297—303.
- Киселева Н. П., Киселев Ф. Л. 2000. Эпигенетические изменения и канцерогенез (роль теломеразы и роль метилирования ДНК). В кн.: Канцерогенез. М.: Научный мир. 93—105.
- Копнин Б. П. 2000. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза. Биохимия. 65 (1) : 5—33.
- Копнин Б. П. 2004. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены. В кн.: Канцерогенез. М.: Медицина. 125—157.
- Ровенский Ю. А., Васильев Ю. М. 2004. Морфогенетические реакции клеток и их нарушения при опухолевой трансформации. В кн.: Канцерогенез. М.: Медицина. 376—414.
- Рогальский В. Я. 1964. Изучение антигенных различий раковой и нормальной ткани прямой кишки. Бюл. эксперим. биол. 58 (10) : 82—84.
- Татосян А. Г. 2004. Онкогены. В кн.: Канцерогенез. М.: Медицина. 103—124.
- Тюряева И. И., Миргородская О. А., Черепанова О. А., Подольская Е. П., Новиков А. В., Ходорковский М. А., Иванов В. А. 2005. Выявление и идентификация ламинина в составе плазматических мембран клеток асцитной гепатомы Зайдела крысы. Цитология. 47 (2) : 150—162.
- Фель В. Я., Швембергер И. Н. 1968. Морфологическое и иммунологическое изучение цитодифференцировки экспериментальных опухолей. Л.: Наука. 208 с.
- Фель В. Я., Швембергер И. Н., Иванов В. А. 1965. К исследованию специфических антигенов, вызванных у крыс введением N-нитроздиэтиламина. Цитология. 7 (3) : 416—420.
- Чумаков П. М. 2000. Функция гена p53: выбор между жизнью и смертью. Биохимия. 65 (1) : 34—47.
- Abelev G. I., Perova S. D., Khramkova N. I., Postnikova Z. A., Irlin I. S. 1963. Production of embryonal alphaglobulin by transplantable mouse hepatomas. Transplantation. 1 : 174—180.
- Abelev G. I., Sell S. 1999. Tumor markers. Introduction. Semin. Cancer Biol. 9 : 61—65.
- Ambrosini G., Adida C., Altieri D. C. 1997. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. Nat. Med. 3 : 917—921.
- Anichini A., Maccalli C., Mortarini R., Salvi S., Mazzocchi A., Squarcina P., Herlyn M., Parmiani G. 1993. Melanoma cells and normal melanocyte share antigens recognized by HLA-A2-restricted cytotoxic T cell clones from melanoma patients. J. Exp. Med. 177 : 989—998.
- Baldwin R. W., Barker C. R. 1967. Antigenic composition of transplanted rat hepatomas originally induced 4-dimethylaminoazobenzene. Brit. J. Cancer. 21 : 338—345.
- Basombrio M. A. 1970. Search for common antigenicity among twenty-five sarcomas induced by methylcholanthrene. Cancer Res. 30 : 2458—2462.
- Basombrio M. A., Prehn R. T. 1972. Studies on the basis of diversity and time of appearance of chemically-induced tumors. Nat. Cancer Inst. Monogr. 35 : 117—124.
- Bast R. C., Jr., Klug T. L., St John E., Jenison E., Nilo J. M., Lazarus H., Berkowitz R. S., Leavitt T., Griffiths C. T., Parker L., Zurawski V. R., Jr., Knapp R. C. 1983. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 309 : 883—887.
- Baurain J. F., Colau D., van Baren N., Landry C., Martelange V., Vikkula M., Boon T., Coulie P. G. 2000. High frequency of autologous anti-melanoma CTL directed against an antigen generated by a point mutation in a new helicase gene. J. Immunol. 164 : 6057—6066.
- Belli F., Testori A., Rivoltini L., Maio M., Andreola G., Sertoli M. R., Gallino G., Piris A., Cattelan A., Lazzari I., Carrabba M., Scita G., Santantonio C., Pilla L., Tragni G., Lombardo C., Arienti F., Marchiano A., Queirolo P., Bertolini F., Cova A., Lamaj E., Ascani L., Camerini R., Corsi M., Cascinelli N., Lewis J. J., Srivastava P., Parmiani G. 2002. Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous tumor-derived heat shock protein gp96-peptide complexes: clinical and immunologic findings. J. Clin. Oncol. 20 : 4169—4180.
- Bernal S. D., Speak J. A. 1984. Membrane in small cell carcinoma of the lung defined by monoclonal antibody SMI. Cancer Res. 44 : 265—270.
- Brändle D., Bresseur F., Weynants P., Boon T., Van den Eynde B. 1996. A mutated HLA-A2 molecule recognized by autologous cytotoxic T lymphocytes on a human renal cell carcinoma. J. Exp. Med. 183 : 2501—2508.
- Bosch G. J., ten, Kessler J. H., Joosten A. M., Bres-Vloemans A. A., Geluk A., Godthelp B. C., van Bergen J., Melief C. J., Leeksa O. C. 1999. A BCR-ABL oncoprotein p210b2a2 fusion re-

gion sequence is recognized by HLA-DR2a restricted cytotoxic T lymphocytes and presented by HLA-DR matched cells transfected with an Ii(b2a) construct. *Blood*. 94 : 1038—1045.

Buckanovich R., Posner J. B., Darnel R. B. 1993. Nova, the paraneoplastic Ri antigen, is homologous to an RNA-binding protein and is specifically expressed in the developing motor system. *Neuron*. 11 : 657—672.

Busso D., Cohen D. J., Hayashi M., Kasahara M., Cuasnicu P. S. 2005. Human testicular protein TPX1/CRISP-2: localization in spermatozoa, fate after capacitation and relevance for gamete interaction. *Mol. Hum. Reprod.* 11 : 299—305.

Buzyn A., Ostankovitch M., Zerbib A., Kemula M., Connan F., Varet B., Guillet J. G., Choppin J. 1997. Peptides derived from the whole sequence of BCR-ABL bind to several class I molecules allowing specific induction of human cytotoxic T lymphocytes. *Eur. J. Immunol.* 27 : 2066—2072.

Cambier N., Zhang Y., Vairo G., Kosmopoulos K., Metcalf D., Nocola N., Elefanti A. 1999. Expression of BCR-ABL in M1 myeloid leukemia cells induced differentiation without arresting proliferation. *Oncogene*. 18 : 343—352.

Chang C. R., Martin R. G., Livingston D. M., Luborsky S. W., Hu C.-P., Mora P. T. 1979. Relationship between T-antigen and tumor-specific transplantation antigen in simian virus 40-transformed cells. *J. Virol.* 29 : 69—75.

Charrad R.-S., Li Y., Delpech B., Balitrand B., Clay D., Jamin C., Chominne Ch., Smadya-Ioffe F. 1999. Ligation of the CD44 adhesion molecule reverses blockage of differentiation in human acute myeloid leukemia. *Nature Med.* 5 : 669—676.

Chiari R., Foury F., De Plaen E., Baurain J. F., Thonnard J., Coulie P. G. 1999. Two antigens recognized by autologous cytolytic T lymphocytes on a melanoma result from a single point mutation in an essential housekeeping gene. *Cancer Res.* 59 : 5785—5792.

Choudhury A., Kiessling R. 2004. Her-2/Neu as a paradigm of a tumor-specific target for therapy. *Breast Disease*. 20 : 25—31.

Cilensek Z. M., Yehiely F., Kular R. K., Deiss L. P. 2002. A member of the GAFE family of tumor antigens is anti-apoptotic gene that confers resistance to Fas/CD95/APO-1, interferon- γ , taxol and γ -irradiation. *Cancer Biol. Ther.* 1 : 380—387.

Coral S., Sigalotti L., Altomonte M., Engelsberg A., Colizzi F., Cattarossi I., Maraskovsky E., Jager E., Seliger B., Maio M. 2002. 5-aza-2'-deoxycytidine-induced expression of functional cancer testis antigens in human renal cell carcinoma: immunotherapeutic implications. *Clin. Cancer Res.* 8 : 2690—2695.

Coulie P. G., Lehmann F., Lethe B., Herman J., Lurquin C., Andrawiss M., Boon N. 1995. A mutated intron sequence codes for an antigenic peptide recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 92 : 7976—7980.

Cunningham J., Graus F., Anderson N., Posner J. 1986. Partial characterization of the Purkinje cell antigens in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neurology*. 36 : 1163—1168.

Daley G., van Etten R., Baltimore D. 1990. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science*. 247 : 824—830.

Dalmau J., Furneaux H. M., Cordon-Cardo C., Posner J. B. 1992. The expression of the Hu (paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy) antigen in human normal and tumor tissues. *Amer. J. Pathol.* 141 : 881—886.

Dalmau J., Furneaux H. M., Gralla R. J., Kris M. G., Posner J. B. 1990. Detection of the anti-Hu antibody in the serum of patients with small cell lung cancer — a quantitative western blot analysis. *Ann. Neurol.* 27 : 544—552.

Dalmau J., Graus F., Cheung N. V., Rosenblum M. K., Ho A., Canete A., Depatire J. Y., Thompson S. J., Posner J. B. 1995. Major histocompatibility proteins, anti-Hu antibodies, and paraneoplastic encephalomyelitic in neuroblastoma and small cell lung cancer. *Cancer*. 75 : 99—109.

Darnell R. B. 1996. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity and brain. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 93 : 4529—4536.

Darnell R. B. 2004. Paraneoplastic neurologic disorders. *Arch. Neurol.* 61 : 30—32.

Day E. D. 1965. Antigenic diversion in cancer. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 6 : 13—17.

Deb S. P. 2002. Function and dysfunction of the human oncoprotein MDM2. *Front Biosci.* 7 : 235—243.

De Smet C., De Backer O., Faraoni I., Lurquin Ch., Brasseur F., Boonet T. 1996. The activation of human gene MAGE-1 in tumor cells is correlated with genome-wide demethylation. *Proc. Nat. Acad. USA.* 93 : 7149—7153.

De Smet C., Lurquin C., Lethe B., Martelange V., Boon T. 1999. DNA methylation is the primary silencing mechanism for a set of germ line- and tumor-specific genes with a CpG-rich promoter. *Mol. Cell. Biol.* 19 : 7237—7335.

Dorshkind K. 1994. Transcriptional control points during lymphopoiesis. *Cell*. 79 : 751—753.

Duan Z., Duan Y., Lamendola D. E., Yusuf R. Z., Naeem R., Penson R. T., Seiden M. V. 2003. Overexpression of MAGE/GAGE genes in paclitaxel/doxorubicin-resistant human cancer cell lines. *Clin. Cancer Res.* 9 : 2778—2785.

Echchakir H., Mami-Chouaib F., Vergnon I., Baurain J. F., Karanikas V., Chouaib S., Coulie P. G. 2001. A point mutation in the alpha-actinin-4 gene generates an antigenic peptide recognized by autologous cytolytic T lymphocytes on a human lung carcinoma. *Cancer Res.* 61 : 4078—4083.

Evans J. P. 2001. Fertilin b and other ADAMs as integrin ligands: insights into cell adhesion and fertilization. *Bioessays*. 23 : 628—639.

Finger I. R., Harvey R. C., Moore R. C., Showe L. C., Croce C. M. 1986. A common mechanism of chromosomal translocation in T- and B-cell neoplasia. *Science*. 234 : 982—985.

Flyer D. C., Pretell J., Campbell A. E., Liao W. S. L., Tevethia M. J., Taylor J. M., Tevethia S. S. 1983. Biology of simian virus (SV40) transplantation antigen (TrAg). X. Tumorigenic potential of mouse cells transformed by SV40 in high responder C58BL/6 mice and correlation with the persistence of SV40 TrAg, early proteins and viral sequences. *Virology*. 131 : 207—220.

Fradet Y., Gordon-Cardo C., Thomson T., Daly M. E., Whitmore W. F., Lloyd K. O., Melamed M. R., Old L. J. 1984. Cell surface antigens of human bladder cancer defined by mouse monoclonal antibodies. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 81 : 224—228.

Gambacorti-Passerini C., Grignani F., Arienti F., Pandolfi P. P., Pelicci P. G., Parmiani G. 1993. Human CD4 lymphocytes specifically recognize a peptide representing the fusion region of the hybrid protein pml/RAR alpha present in acute promyelocytic leukemia cells. *Blood*. 81 : 1369—1375.

Gaudin C., Kremer F., Angevin E., Scott V., Triebel F. 1999. A hsp70-2 mutation recognized by CTL on a human renal cell carcinoma. *J. Immunol.* 162 : 1730—1738.

Gibson P., Gill J. H., Khan P. A., Seargent J. M., Martin S. W., Batman Ph. A., Griffith J., Bradley Ch., Double J. A., Bibby M. C., Loadman P. M. 2003. Cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) is overexpressed in human colon adenocarcinomas relative to normal colon: implications for drug development. *Mol. Cancer Ther.* 2 : 527—534.

Gjertsen M. K., Bjorheim J., Saeterdal I., Myklebust J., Gaudernack G. 1997. Cytotoxic CD4+ and CD8+ T lymphocytes, generated by mutant p21-ras (12Val) peptide vaccination of a patient, recognize 12Val-dependent nested epitopes present within the vaccine peptide and kill autologous tumour cells carrying this mutation. *Int. J. Cancer.* 72 : 784—790.

Gleiberman A., Abelev G. 1985. Cell position and cell interactions in expression of fetal phenotype of hepatocyte. *Int. Rev. Cytol.* 95 : 229—266.

Glynn S. A., Gammell P., Heenan M., O'Connor R., Liang Y., Keenan J., Clynes M. 2004. A new superinvasive *in vitro* phenotype induced by selection of human breast carcinoma cells with the chemotherapeutic drugs paclitaxel and doxorubicin. *Br. J. Cancer.* 91 : 1800—1807.

Goebel S. U., Iwamoto M., Raffeld M., Gibril F., Hou W., Ser-rano J., Jensen R. T. 2002. HER-2/neu expression and gene amplification in gastrinomas. Correlations with tumor biology, growth, and aggressiveness. *Cancer Res.* 62 : 3702—3710.

Gold P., Freedman S. O. 1965. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J. Exp. Med.* 122 : 467—481.

- Gordan J. D., Vonderheide R. H. 2002. Universal tumor antigens as target for immunotherapy. *Cytotherapy*. 4 : 317—327.
- Gorer P. A. 1956. Some recent work on tumor immunity. *Adv. Cancer Res.* 4 : 149—186.
- Graus F., Elkon K. B., Cordon-Cardo C., Posner J. B. 1986. Sensory neuropathy and small cell lung cancer. Antineuronal antibody that also reacts with the tumor. *Amer. J. Med.* 80 : 45—52.
- Greaves M. F., Janossy G. 1978. Patterns of gene expression and the cellular origins of human leukaemias. *Biochim. biophys. acta.* 516 : 193—230.
- Grisham J. W. 1997. Interspecies comparison of liver carcinogenesis: implications for cancer risk assessment. *Carcinogenesis*. 18 : 59—81.
- Grizzi F., Chiriva-Internati M., Franceschini B., Hermomat P. L., Soda G., Lim S. H., Dioguardi N. 2003. Immunolocalization of sperm protein 17 in human testis and ejaculated spermatozoa. *J. Histochem. Cytochem.* 51 : 1245—1248.
- Grossman D., Kim P. J., Schechner J. S., Altieri D. C. 2001. Inhibition of melanoma tumor growth *in vivo* by survivin targeting. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 98 : 635—640.
- Gueguen M., Patard J. J., Gaugler B., Brasseur F., Renauld J. C., Van Cangh P. J., Boon T., Van den Eynde B. J. 1998. An antigen recognized by autologous CTLs on a human bladder carcinoma. *J. Immunol.* 160 : 6188—6194.
- Guidex F., Ivins S., Zhu J., Soderstrom M., Waxman S., Zelen A. 1998. Reduced retinoic acid-sensitivities of nuclear receptor corepressor binding to PML- and PLZF-RAR α underlie molecular pathogenesis and treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 91 : 2634—2642.
- Gure A. O., Wei I. J., Old L. J., Chen Y. T. 2002. The SXX gene family: characterization of 9 complete genes. *Int. J. Cancer.* 101 : 448—453.
- Habel K. 1962. Immunological determinants of polioma virus oncogenesis. *J. Exp. Med.* 115 : 181—193.
- Hahn W. C., Stewart S. A., Brooks M. W., York S. G., Eaton E., Kurachi A., Beijersbergen R. L., Knoll J. H., Meyerson M., Weinberg R. A. 1999. Inhibition of telomerase limits the growth of human cancer cells. *Nat. Med.* 5 : 1164—1170.
- Herbert B.-S., Pitts A. E., Baker S. L., Hamilton S. E., Wright W. E., Shay J. W., Corey D. R. 1999. Inhibition of human telomerase in immortal human cells leads to progressive telomere shortening and cell death. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 96 : 14 276—14 281.
- Himmelweit B. 1957. The collection papers of Paul Ehrlich. Oxford, England: Pergamon Press.
- Hogan K. T., Eisinger D. P., Cupp S. B. III, Lekstrom K. J., Deacon D. D., Shabanowitz J., Hunt D. F., Endelhard V. H., Slingluff C. L., Jr., Ross M. M. 1998. The peptide recognized by HLA-A68.2-restricted, squamous cell carcinoma of the lung-specific cytotoxic T lymphocytes is derived from a mutated elongation factor 2 gene. *Cancer Res.* 58 : 5144—5150.
- Howe A., Aplin A., Alahari S., Juliano R. 1998. Integrin signaling and cell growth control. *Curr. Opin. Cell Biol.* 10 : 220—231.
- Huang S. K., Okamoto T., Morton D. L., Hoon D. S. 1998. Antibody responses to melanoma/melanocyte autoantigens in melanoma patients. *J. Investig. Dermatol.* 111 : 662—667.
- Imam A., Drushella M., Taylor C. R., Tokes Z. A. 1985. Generation and immunohistochemical characterization of human monoclonal antibodies to mammary carcinoma cells. *Cancer Res.* 45 : 263—271.
- Ivanov S. V., Kuzmin I., Wei M.-H., Pack S., Geil L., Johnson B. E., Stanbridge E. J., Lerman M. I. 1998. Down-regulation of transmembrane carbonic anhydrases in renal cell carcinoma cell lines by wild-type von Hippel—Lindau transgenes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 95 : 12 596—12 601.
- Ivanov V. A., Fel V. Ja. 1980. On some similarity between membrane antigens of the cell of Zajdela hepatoma and liver of rats subjected to a single 4-dimethylaminoazobenzene injection. *Neoplasma.* 27 : 745—750.
- Ivanov V. A., Kushner V. P., Fel V. Ja. 1986. Antigenic diversion of rat liver cells characteristic of hepatocellular tumors after a single carcinogenic treatment and partial hepatectomy. *Acta biol. hung.* 36 : 225—227.
- Jungbluth A. A., Stockert E., Chen Y. T., Kolb D., Iversen K., Coplan K., Williamson B., Altorki N., Busam K. J., Old L. J. 2000. Monoclonal antibody MA454 reveals a heterogeneous expression pattern of MAGE-1 antigen in formalin-fixed paraffin embedded lung tumors. *Br. J. Cancer.* 83 : 493—497.
- Kamps M. A., Murre C., Sun X.-H., Baltimore D. 1990. A new homeobox gene contributes the DNA binding domain of the t(1;19) translocation protein in pre-B ALL. *Cell.* 60 : 547—555.
- Karanikas V., Colau D., Baurain J. F., Chiari R., Thonnard J., Gutierrez-Roelens I., Goffinet C., Van Schastingen E. V., Weynants P., Boon T., Coulie P. G. 2001. High frequency of cytolytic T lymphocytes directed against a tumor-specific mutated antigen detectable with HLA tetramers in the blood of a lung carcinoma patients with long survival. *Cancer Res.* 61 : 3718—3724.
- Kawakami Y., Eliyahu S., Delgado C. H., Robbins P. F., Rivoltini L., Topalian S. L., Miki T., Rosenberg S. A. 1994. Cloning of the gene coding for a shared human melanoma antigen recognized by autologous T cells infiltrating into tumor. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 91 : 3515—3519.
- Kawakami Y., Fujita N., Matsuzaki Y., Sakurai N., Tsukamoto M., Toda M., Sumimoto H. 2004. Identification of human tumor antigens and its implications for diagnosis and treatment of cancer. *Cancer Sci.* 95 : 784—791.
- Kawakami Y., Wang X., Shofuda T., Sumimoto H., Tupesis J., Fitzgerald E., Rosenberg S. 2001. Isolation of a new melanoma antigen, MART-2, containing a mutated epitope recognized by autologous tumor-infiltrating T lymphocytes. *J. Immunol.* 166 : 2871—2877.
- Keeney S., Giroux C. N., Kleckner N. 1997. Meiosis-specific DNA double-strand breaks are catalyzed by Spo11, a member of a widely conserved protein family. *Cell.* 88 : 375—384.
- Khong H. T., Rosenberg S. A. 2002. Pre-existing immunity to tyrosinase-related protein (TRP)-2, a new TRP-2 isoform, and the NY-ESO-1 melanoma antigen in a patient with a dramatic response to immunotherapy. *J. Immunol.* 168 : 951—956.
- Kim N. W., Piatyszek M. A., Prowse K. R., Harley C. B., West M. D., Ho P. L., Coviello G. M., Wright W. E., Weinrich S. L., Shay J. W. 1994. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science.* 266 : 2011—2015.
- Kimmins S., Sassone-Corsi P. 2005. Chromatin remodeling and epigenetic features of germ cells. *Nature.* 434 : 583—589.
- Kinzler K. W., Vogelstein B. 1998. Landscaping the cancer terrain. *Science.* (Wash. DC). 280 : 1036—1037.
- Klipke M. L. 1974. Antigenicity of murine skin tumors induced by ultraviolet light. *J. Natl. Cancer Inst.* 53 : 1333—1336.
- Korsmeyer S. J. 1992. Chromosomal translocations in lymphoid malignancies reveal novel proto-oncogenes. *Ann. Rev. Immunol.* 10 : 785—806.
- Kossa N., Lucero G., Koziner B. 1996. Granulocyte-colony stimulating factor, granulocyte-macrophage colony stimulating factor and interleukin 4 induce differentiation in the U-937 human monocytic leukemia cell line. *Leuk. Lymphoma.* 1—2 : 163—171.
- Krutovskikh V. 2002. Implication of direct host-tumor intracellular interactions in non-immune host resistance to neoplastic growth. *Semin. Cancer Biol.* 12 : 267—276.
- Li F., Ackermann E. J., Bennett C. F., Rothermel A. L., Plescia J., Tognin S., Villa A., Marchisio P. C., Altieri D. C. 1999. Pleiotropic cell-division defects and apoptosis induced by interference with survivin function. *Nat. Cell Biol.* 1 : 461—466.
- Li F., Ambrosini G., Chu E. Y., Plescia J., Tognin S., Marchisio P. C., Altieri D. C. 1998. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin. *Nature.* 396 : 580—584.
- Li G., Miles A., Line A., Rees R. C. 2004. Identification of tumor antigens by serological analysis of cDNA expression cloning. *Cancer Immunol. Immunother.* 53 : 139—143.
- Li G., Zhang X. Y., Fan D. M., Hu J. L. 1994. Detection of antigen specific immune complexes in sera of gastric and esophageal cancer patients. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 107 : 189—191.
- Linard B., Bezieau S., Benlalam H., Labarriere N., Guilloux Y., Diez E., Jotereau F. 2002. A ras-mutated peptide targeted by

- CTL infiltrating a human melanoma lesion. *J. Immunol.* 168 : 4802—4808.
- Linnebacher M., Gebert J., Rudy W., Woerner S., Yan Y. P., Bork P., von Knebel Doeberitz M. 2001. Frameshift peptide-derived T-cell epitopes: a source of novel tumor-specific antigens. *Int. J. Cancer.* 93 : 6—11.
- Livingston D. M., Bradley M. K. 1987. The simian virus 40 large T antigen. A lot packed into little. *Mol. Biol. Med.* 4 : 63—80.
- Look A. Th. 1997. Oncogenic transcription factors in the human acute leukemias. *Science.* 278 : 1059—1065.
- Lupetti R., Pisarra P., Verrecchia A., Farina C., Nicolini G., Anichini A., Bordignon C., Sensi M., Parmiani G., Traversari C. 1998. Translation of a retained intron in tyrosinase-related protein (TRP) 2 mRNA generates a new cytotoxic T lymphocytes (CTL)-defined and shared human melanoma antigen not expressed in normal cells of the melanocytic lineage. *J. Exp. Med.* 188 : 1005—1016.
- Luque F., Furneaux H., Ferziger R., Rosenblum M., Wray S., Schold S. C., Jr., Glantz M. J., Jaeckle K. A., Biran H., Lesser M. 1991. Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann. Neurol.* 29 : 241—251.
- Maecker B., Sherr D.-H., Shen C. et al. 1999. Targeting universal tumor antigens with cytotoxic T cells: potential of CYP1B1 for broadly applicable antigen-specific immunotherapy. *Blood.* 94 : 438.
- Maeurer M. J., Gollin S. M., Martin D., Swaney W., Bryant J., Castelli C., Robbins P., Parmiani G., Storkus W. J., Lotze M. T. 1996. Tumor escape from immune recognition: lethal recurrent melanoma in a patient associated with downregulation of the peptide transporter protein TAP-1 and loss of expression of the immunodominant MART-1/Melan-A antigen. *J. Clin. Investig.* 98 : 1633—1641.
- Mandelboim O., Berke G., Fridkin M., Feldman M., Eisenstein M., Eisenbach L. 1994. CTL induction by a tumor-associated antigen octapeptide derived from murine lung carcinoma. *Nature.* 369 : 67—71.
- Mandrizzato S., Brasseur F., Andry G., Boon T., van der Bruggen P. 1997. A CASP-8 mutation recognized by cytolytic T lymphocytes on a human head and neck carcinoma. *J. Exp. Med.* 186 : 785—793.
- Masson P., Palsson B., Adren-Sandberg A. 1990. Cancer-associated tumor markers CA 19-9 and CA-50 in patients with pancreatic cancer with special reference to the Lewis blood cell status. *Br. J. Cancer.* 62 : 118—121.
- McKeage K., Perry C. M. 2002. Trastuzumab. A review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Drugs.* 62 : 209—243.
- Monach P. A., Meredith S. C., Siegel C. T., Schreiber H. 1995. A unique tumor antigen produced by a single amino acid substitution. *Immunity.* 2 : 45—59.
- Mumberg D., Wick M., Schreiber H. 1996. Unique tumor antigens redefined as mutant tumor-specific antigens. *Seminars in Immunology.* 8 : 289—293.
- Murray G. I., Taylor M. C., McFadyen M. C., McKay J. A., Greenlee W. F., Burke M. D., Melvin W. T. 1997. Tumor-specific expression of cytochrome P450 CYP1B1. *Cancer Res.* 57 : 3026—3031.
- Nilsson O., Brezicka F. T., Holmgren J., Sorenson S., Svennerholm L., Yngvason F., Lindholm L. 1986. Detection of a ganglioside antigens associated with small cell lung carcinomas using monoclonal antibodies directed against fucosyl-GM1. *Cancer Res.* 46 : 1403—1407.
- Novelino L., Castelli C., Parmiani G. 2005. A listing of human tumor antigens recognized by T cells: March 2004 update. *Cancer Immunol. Immunother.* 54 : 187—207.
- Novellino L., Renkvist N., Rini F., Mazzocchi A., Rivoltini L., Greco A., Deho P., Squarcina P. F., Parmiani G., Castelli C. 2003. Identification of a mutated receptor-like protein tyrosine phosphatase kappa as a novel, class II HLA-restricted melanoma antigen. *J. Immunol.* 170 : 6363—6370.
- Ohnami H., Yasukawa M., Kaneko S., Yakushihin Y., Abe Y., Kasahara U.Y., Ishida Y., Fujita S. 1999. Fas-independent and nonapoptotic cytotoxicity mediated by a human CD4(+) T-cell clone directed against an acute myelogenous leukemia-associated DEK-CAN fusion peptide. *Blood.* 93 : 925—935.
- Park J., Kong G. H., Lee S. W. 2002. hMAGE-A1 overexpression reduces TNF- α cytotoxicity in ME-180 cells. *Mol. Cells.* 14 : 122—129.
- Passoni L., Scardino A., Bertazzoli C., Gallo B., Coluccia A. M., Lemonnier F. A., Kosmatopoulos K., Gambacorti-Passerini C. 2002. ALK as a novel lymphoma-associated tumor antigen: identification of 2 HLA-A2.1-restricted CD8+ T-cell epitopes. *Blood.* 99 : 2100—2106.
- Peterson K., Rosenblum M. K., Kotanides H., Posner J. B. 1992. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology.* 42 : 1931—1937.
- Pieper R., Christian R. E., Gonzales M. I., Nishimura M. I., Gupta G., Settlege R. E., Shabanowitz J., Rosenberg S. A., Hunt D. F., Topalian S. L. 1999. Biochemical identification of a mutated human melanoma antigen recognized by CD4(+) T cells. *J. Exp. Med.* 189 : 757—766.
- Pousette A., Leijonhufvud P., Arver S., Kvist U., Pelttari J., Hoog C. 1997. Presence of synaptonemal complex protein 1 transverse filament-like protein in human primary spermatocytes. *Hum. Reprod.* 12 : 2414—2417.
- Rabbits T. H. 1998. LMO T-cell translocation oncogenes typically genes activated by chromosomal translocation that alter transcription and developmental processes. *Genes and Development.* 12 : 2651—2657.
- Ramakrishnan S., Eppenberger U., Mueller H., Shinkai Y., Narayanan R. 1998. Expression profile of the putative catalytic subunit of the telomerase gene. *Cancer Res.* 58 : 622—625.
- Ramquist T., Pallos D. O., DeAnda J., Ahrlund-Richter L., Reinholdsson G., Roberts T. M., Schaffhausen B. S., Dalianis T. 1988. Immunization against the polyoma tumor-specific transplantation antigen (TSTA) with polyoma T-antigen. *Int. J. Cancer.* 42 : 123—128.
- Ren P., Mehta P., Rush R. 1998. Inhibition of gap junctional intercellular communication by tumor promoters in connexin 43 and connexin 32-expressing liver cells: cell specificity and role of protein kinase C. *Carcinogenesis.* 19 : 160—175.
- Rimoldi D., Salvi S., Reed D., Coulie P., Jongeneel V. C., De Plaen E., Brasseur F., Rodriguez A. M., Boon T., Cerottini J. C. 1999. cDNA and protein characterization of human MAGE-10. *Int. J. Cancer.* 82 : 901—907.
- Ripberger E., Linnebacher M., Schwitalle Y., Gebert J., von Knebel Doeberitz M. 2003. Identification of an HLA-A0201-restricted CTL epitope generated by a tumor-specific frameshift mutation in a coding microsatellite of the OGT gene. *J. Clin. Immunol.* 23 : 415—423.
- Robbins P. F., El-Gamil M., Li Y. F., Kawakami Y., Lofius D., Appella E., Rosenberg S. A. 1996. A mutated β -catenin gene encodes a melanoma-specific antigen recognized by tumor-infiltrating lymphocytes. *J. Exp. Med.* 183 : 1185—1190.
- Roos P. H., Bolt H. M. 2005. Cytochrome P450 interactions in human cancers: new aspects considering CYP1B1. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology.* 1 : 187—202.
- Rosen S. T., Mulshine J., Guttitta F., Fedorco J., Carneau D., Gazdar A., Minna J. 1984. Analysis of human small lung cancer differentiation antigens using a panel of rat monoclonal antibodies. *Cancer Res.* 44 : 2052—2061.
- Rosenberg S. A., Tong-On P., Li Y., Riley J. P., El-Gamil M., Parkhurst M. R., Robbins P. F. 2002. Identifications of BING-4 cancer antigen translated from an alternative open reading frame of a gene in the extended MHC class II region using lymphocytes from a patient with a durable complete regression following immunotherapy. *J. Immunol.* 168 : 2402—2407.
- Rudisky D., Hagios C., Bissel M. 2002. Tumors are unique organs defined by abnormal signaling and contact. *Semin. Cancer Biol.* 11 : 87—95.
- Saeterdal I., Bjorheim J., Lislirud K., Gjertsen M. K., Bukholm I. K., Olsen O. C., Nesland J. M., Eriksen J. A., Moller M., Lindblom A., Gaudernack G. 2001. Frameshift-mutation-derived

peptides as tumor-specific antigens in inherited and spontaneous colorectal cancer. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 98 : 13 255—13 260.

Sahin U., Türeci Ö., Chen Y. T., Seitz G., Villena-Heinsen C., Old L. J., Pfreundschuh M. 1998. Expression of multiple cancer/testis (CT) antigens in breast cancer and melanoma: basis for polyvalent CT vaccine strategies. *Int. J. Cancer.* 78 : 387—389.

Sahin U., Türeci Ö., Schmitt H., Cochlovius B., Johannes T., Schmits R., Stenner F., Luo G., Schobert I., Pfreundschuh M. 1995. Human neoplasms elicit multiple specific immune responses in the autologous host. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 92 : 11 810—11 813.

Sasaki M., Kleinman H. K., Huber H., Deutzmann R., Yamada Y. 1988. The A chain has a unique globular domain and homology with the basement membrane proteoglycan and the laminin B chains. *J. Biol. Chem.* 263 : 16 536—16 544.

Sato S. 1972. A hetero-organic antigens of rat ascites hepatoma. *Gann.* 63 : 579—590.

Scanlan M. J., Chen Y. T., Williamson B., Gure A. O., Stockert E., Gordan J. D., Türeci Ö., Sahin U., Pfreundschuh M., Old L. J. 1998. Characterization of human colon cancer antigens recognized by autologous antibodies. *Int. H. Cancer.* 76 : 652—658.

Scanlan M. J., Sompson A. J., Old L. J. 2004. The cancer/testis genes: review, standardization, and commentary. *Cancer Immunol.* 4 : 1—15.

Schmits R., Cochlovius B., Treitz G., Regitz E., Ketter R., Preuss K. D., Romeike B. F., Pfreundschuh M. 2002. Analysis of the antibody repertoire of astrocytoma patients against antigens expressed by gliomas. *Int. J. Cancer.* 98 : 73—77.

Seliger B., Maeurer M. J., Ferrone S. 2000. Antigen-processing machinery breakdown and tumor growth. *Immunol. Today.* 21 : 455—464.

Sharkey M. S., Lizee G., Conzalez M. I., Patel S., Topalian S. L. 2004. CD4(+) T-cell recognition of mutated B-RAF in melanoma patients harboring the V599E mutation. *Cancer Res.* 64 : 1595—1599.

Shay J. W., Bacchetti S. 1997. A survey of telomerase activity in human cancer. *Eur. J. Cancer.* 33 : 787—791.

Showe L. C., Croce C. M. 1987. The role of chromosomal translocations in B- and T-cell neoplasia. *Ann. Rev. Immunol.* 5 : 253—277.

Simpson A. J. G., Cballero O. L., Jungbluth A., Chen Y.-T., Old L. J. 2005. Cancer/testis antigens, gametogenesis and cancer. *Nature Rev. Cancer.* 5 : 615—625.

Sjögren H. O. 1964. Transplantation methods as a tool for detection of tumor-specific antigens. *Prog. Exp. Tumor Res.* 6 : 259—322.

Sjögren H. O., Hellström I., Klein G. 1961. Transplantation of polioma virus induced tumors in mice. *Cancer Res.* 21 : 329—337.

Smith J. W., Longo D. L., Urba W. J., Clark J. W., Watson T., Beveridge J., Conlon K. C., Szol M., Creekmore S. P., Alvord W. G. 1991. Prolonged, continuous treatment of hairy cell leukemia patients with recombinant interferon-alpha 2a. *Blood.* 78 : 1664—1667.

Stunnenberg H. G., Garcia-Jimenez C., Betz J. L. 1999. Leukemia: the sophisticated subversion of hematopoiesis by nuclear receptor oncoproteins. *Biochim. biophys. acta.* 11423 : F15—F33.

Tagliabue E., Menard S., Della Torre G., Barbanti P., Mariani-Constantini R., Porro G., Colnaghi M. 1985. Generation of monoclonal antibodies reacting with human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res.* 45 : 379—385.

Tajima K., Obata Y., Tamaki H., Yoshida M., Chen Y. T., Scanlan M. J., Old L. J., Kuwano H., Takahashi T., Takahashi T., Mitsudomi T. 2003. Expression of cancer/testis (CT) antigens in lung cancer. *Lung Cancer.* 42 : 23—33.

Takeuchi H., Kuo C., Morton D. L., Wang H.-J., Hoon D. S. B. 2003. Expression of differentiation melanoma-associated antigen genes is associated with favorable disease outcome in advanced-stage melanomas. *Cancer Res.* 63 : 441—448.

Tan K., Shaw A. L., Madsen B., Jensen K., Taylor-Papadimitriou J., Freemont P. S. 2003. Human PLU-1 Has transcription repression properties and interact with the developmental transcription factors BF-1 and PAX-9. *J. Biol. Chem.* 278 : 20 507—20 513.

Tapparel C., Reymond A., Girardet C., Guillou L., Lyle R., Lammon C., Hutter P., Antonarakis S. E. 2003. The TPTE gene family: cellular expression, subcellular localization and alternative splicing. *Gene.* 323 : 189—199.

Tenen D. G., Hromas R., Licht J. O., Zang D. E. 1997. Transcription factors, normal myeloid development, and leukemia. *Blood.* 90 : 489—519.

Thirkill C. E., Fitzgerald R. C., Sergott A. M., Roth N. K., Tyler N. C., Keltner J. L. 1989. Cancer-associated retinopathy (CAR syndrome) with antibodies reacting with retinal, optic-nerve, and cancer cells. *N. Engl. J. Med.* 321 : 1589—1594.

Topalian S. L., Gonzales M. I., Ward Y., Wang X., Wang R. F. 2002. Revelation of a cryptic major histocompatibility complex class II-restricted tumor epitope in a novel RNA-processing enzyme. *Cancer Res.* 62 : 5505—5509.

Türeci Ö., Sahin U., Vollmar E., Siemer S., Göttert E., Seitz G., Parkkila A.-K., Shah G. N., Grubb J. H., Pfreundschuh M., Sly W. S. 1998a. Human carbonic anhydrase XII. cDNA cloning, expression, and chromosomal localization of a carbonic anhydrase gene that is overexpressed in some renal cell cancers. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 95 : 7608—7613.

Türeci Ö., Sahin U., Zwick C., Koslowski M., Seitz G., Pfreundschuh M. 1998b. Identification of a meiosis-specific protein as a member of the class of cancer/testis antigens. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 95 : 5211—5216.

Vedantham S., Camille H., Colomb H. 1992. Mechanism of interferon action in hairy cell leukemia: a model of effective cancer biotherapy. *Cancer Res.* 52 : 1056—1096.

Velculescu V. E., Madden S. L., Zhang L. et al. 1999. Analysis of human transcriptomes. *Nat. Genet.* 23 : 387—388.

Vieta E., Berton M., Burger C., Kepron M., Lee W., Yin X. 1991. Memory B and T cells. *Ann. Rev. Immunol.* 9 : 193—217.

Vigneron N., Ooms A., Morel S., Degiovanni G., Van Den Eynde B. J. 2002. Identification of a new peptide recognized by autologous cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Cancer. Immun.* 2 : 9—13.

Vonderheide R. H., Hahn W. C., Schultze J. L., Nadler L. M. 1999. The telomerase catalytic subunit is a widely expressed tumor-associated antigen recognized by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity.* 10 : 673—679.

Wang H. Y., Zhou J., Zhu K., Riker A. I., Marincola F. M., Wang R. F. 2002. Identification of a mutated fibronectin as a tumor antigen recognized by CD4+ T cells: its role in extracellular matrix formation and tumor metastasis. *J. Exp. Med.* 195 : 1397—1406.

Wang R. F., Appella E., Kawakami Y., Kang X., Rosenberg S. A. 1996. Identification of TRP-2 as a human tumor antigen recognized by cytotoxic T lymphocytes. *J. Exp. Med.* 184 : 2207—216.

Wang R. F., Wang X., Atwood A. C., Topalian S. L., Rosenberg S. A. 1999a. Cloning genes encoding MHC class II-restricted antigens: mutated CDC27 as a tumor antigen. *Science.* 284 : 1351—1354.

Wang R. F., Wang X., Rosenberg S. A. 1999b. Identification of a novel major histocompatibility complex class II-restricted tumor antigen resulting from a chromosomal rearrangement recognized by CD4(+) T cells. *J. Exp. Med.* 189 : 1659—1668.

Weber J., Salgaller M., Samid D., Johnson B., Herlyn M., Lasam N., Treisman J., Rosenberg S. A. 1994. Expression of the MAGE-1 tumor antigen is upregulated by the demethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine. *Cancer Res.* 54 : 1766—1771.

Weinberg R. A. 1989. Oncogenes, antioncogenes, and the molecular bases of multistep carcinogenesis. *Cancer Res.* 49 : 3713—3721.

Weinschenk T., Gouttefangeas C., Schirle M., Obermayr F., Walter S., Schoor O., Kurek R., Loeser W., Bichler K. H., Wernet D., Stevanovic S., Rammensee H. G. 2002. Integration functional genomics approach for the design of patient-individual antitumor vaccines. *Cancer Res.* 15 : 5818—5827.

Wölfel T., Hauer M., Schneider J., Serrano M., Wölfel C., Klehmann-Hieb E., DePlaen E., Hankeln T., Meyer zum Büschenfelde K., Beach D. 1995. A p16INK4a-insensitive CDK4 mutant

targeted by cytolytic T lymphocytes in a human melanoma. *Science*. 269 : 1281—1284.

Wright C. L., Beckett M. L., Starling J. J., Schellhammer P. F., Sieg S. M., Ladaga L. E., Poleskic S. 1983. Immunohistochemical localization of prostate carcinoma-associated antigens. *Cancer Res.* 43 : 5509—5516.

Xu H. P., Yuan L., Shan J., Feng H. 2004. Localization and expression of TSP50 protein in human and rodent testes. *Urology*. 64 : 826—832.

Yotnda P., Garcia G., Peuchmaur M., Grandchamp B., Duval M., Lemonnier F., Vilmer E., Langlade-Demoyen P. 1998. Cytotoxic T cell response against the chimeric ETV6-AML1 protein in

childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Invest.* 102 : 455—458.

Yun C., Senju S., Fujita H., Tsuji Y., Irie A., Matsushita S., Nishimura Y. 1999. Augmentation of immune response by altered peptide ligands of the antigenic peptide in a human CD4+ T-cell clone reacting to TEL/AML1 fusion protein. *Tissue Antigens*. 54 : 153—161.

Zorn E., Hercend T. 1999. A natural cytotoxic T cell response in a spontaneously regressing human melanoma targets a neoantigen resulting from a somatic point mutation. *Eur. J. Immunol.* 29 : 592—601.

Поступила 26 VII 2007

TUMOR ANTIGENS

I. I. Tyuryaeva

Institute Cytology RAS, St. Petersburg; e-mail: tii@mail.cytspb.rssi.ru

Antigenic distinctions between malignant and normal cells are the key problem of cancer immunology. The researches in this direction allow clarifying not only the mechanism of cell malignancy, tumor progression and the way it escapes from immuno-surveillance of an organism, but also introduce a substantial contribution in clinical tumor immunology and immunotherapy. To date, a lot of the facts about antigens of the tumor cells are accumulated. In the introduced review are given classification and description of tumor antigens. We propose to unite tumor-associated antigens which are characteristic of normal nonhomologous to tumor tissues in a group of heteroorganic antigens. According to definition, such well-known antigens as cancer/testis antigens and onconeural antigens are included in this group.

Key words: tumor antigens, mutant tumor-specific antigens, virus-encoded antigens, differentiation antigens, onconeural antigens, cancer/testis antigens.