

УДК 577.29

Изменение экспрессии генов пробелокконвертаз в плоскоклеточных карциномах пищевода человека

А. А. Комиссаров¹, М. В. Зиновьева², А. В. Сасс², Т. В. Виноградова², С. И. Кошечкин¹,
В. В. Демкин¹, И. Б. Зборовская³, С. В. Костров¹, И. В. Демидюк^{1*}

¹Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, 123182 Россия

²Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, 117997 Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, 115478 Россия

*E-mail: ilyaduk@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.05.2024

Принята к печати 07.11.2024

DOI: 10.32607/actanaturae.27437

РЕФЕРАТ Пробелокконвертазы (ПБК) – это семейство белков, включающее девять высокоспецифичных субтилизинподобных сериновых эндопептидаз человека. Известно, что уровни мРНК генов ПБК изменяются в опухолях, а сами ферменты участвуют в канцерогенезе, что позволяет рассматривать их как потенциальные маркеры для типирования и прогнозирования течения заболевания, а также как потенциальные терапевтические мишени. С использованием количественной ПЦР в реальном времени проанализированы уровни экспрессии генов ПБК в парных образцах опухолевой и окружающей нормальной ткани, полученных от 19 пациентов с диагнозом плоскоклеточная карцинома пищевода. Обнаружено достоверное повышение представленности мРНК генов *PCSK6*, *PCSK9*, *MBTPS1* и *FURIN* в опухолевой ткани, что может указывать на вовлеченность данных ПБК в формирование и прогрессию злокачественных новообразований пищевода. С использованием кластерного анализа паттернов изменений экспрессии генов ПБК в опухолевой ткани по сравнению с окружающей нормальной (образцы пищевода и ранее проанализированные образцы легкого) было установлено, что эти изменения имеют ограниченный набор сценариев. Такие сценарии реализуются при злокачественной трансформации как клеток легкого, так и пищевода, а также, возможно, клеток других органов. Полученные данные указывают на то, что гены ПБК могут быть важными маркерами онкологических заболеваний человека.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА пробелокконвертаза, сериновая протеаза, рак, экспрессия генов, количественная ПЦР. **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** IGF-1R – рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (insulin-like growth factor 1 receptor); ПБК – пробелокконвертазы.

ВВЕДЕНИЕ

Пробелокконвертазы (ПБК) – семейство высокоспецифичных субтилизинподобных сериновых эндопептидаз млекопитающих, ключевой функцией которых является процессинг различных белков и пептидов [1, 2]. У человека идентифицировано девять генов ПБК, эндогенными субстратами этих протеаз являются многочисленные белки и пептиды, в том числе предшественники нейропептидов, пептидные гормоны, факторы роста и дифференцировки, рецепторы и ферменты. Как следствие, ПБК регулируют широкий круг физиологических процессов как в норме, так и при патологиях. В частности, накоплены обширные данные об ассоциации ПБК с возникновением и развитием онкологических заболеваний.

Среди субстратов ПБК обнаружен целый ряд белков, вовлеченных в прогрессию злокачественных опухолей: цитокины, факторы роста и их рецепторы, матриксные металлопротеиназы, молекулы адгезии (подробно обсуждается в [3–5]). Существует достаточно большой объем информации, указывающей на принципиальную роль ПБК в прогрессии и метастазировании опухолей, а также на связь уровней экспрессии ПБК с выживаемостью пациентов [6–12]. Все это позволяет предположить, что данные об уровнях экспрессии генов ПБК могут быть использованы для типирования и прогнозирования течения онкологических заболеваний, а сами ПБК могут служить терапевтическими мишенями для терапии.

Ранее методом количественной ПЦР мы показали, что экспрессия генов ПБК в злокачественных опухолях легкого человека изменена по сравнению с окружающей нормальной тканью. При этом мы впервые обнаружили, что изменение экспрессии происходит по ограниченному числу сценариев: 80% проанализированных образцов распределялись по трем группам, в каждой из которых была значительно изменена экспрессия одного из трех генов – *FURIN*, *PCSK1* или *PCSK6* (здесь и далее использовали символы генов, представленные в рекомендациях комитета по номенклатуре генов человека HGNC, <https://www.genenames.org>, табл. 1). Мы не нашли корреляций между выявленными группами и доступными клиническими данными пациентов [13]. Тем не менее, полученные данные могут указывать на существование неустановленных свойств опухолей легкого человека, ассоциированных с одним из трех выявленных сценариев изменения экспрессии генов ПБК.

В настоящей работе мы провели аналогичное описанному выше исследование злокачественных опухолей пищевода. Методом ПЦР в реальном времени были проанализированы уровни мРНК в опухолевой ткани и окружающей ткани без признаков патологии в образцах, полученных от 19 пациентов с диагнозом плоскоклеточный рак пищевода. Обнаружено значительное повышение экспрессии генов *PCSK6*, *PCSK9*, *MBTPS1* и *FURIN* в опухолевой ткани, что потенциально может указывать на вовлеченность данных ПБК в процессы формирования и прогрессии злокачественных новообразований пищевода. Также мы провели кластерный анализ паттернов изменения экспрессии генов ПБК в образцах рака пищевода и ранее проанализированных образцах рака легкого. В результате был выявлен ограниченный набор сценариев изменения экспрессии генов ПБК при злокачественной трансформации клеток легкого и пищевода, а также, вероятно, клеток других органов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Забор образцов проводили в соответствии с федеральным законом № 180 «О биомедицинских клеточных продуктах» (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11.08.2017 № 517н, приложение 2). Протокол исследования был утвержден этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина).

Образцы опухолевых и прилегающих нормальных тканей пищевода были получены при проведении

хирургических операций пациентов с плоскоклеточной карциномой пищевода (стадии II–III). Пациенты наблюдались в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. От каждого пациента получены письменные информированные согласия. До хирургического вмешательства пациентов не подвергали химио- и радиотерапии. Часть материала из полученных образцов замораживали в жидком азоте для последующего выделения РНК, остальную часть образцов подвергали гистологической верификации в Отделе патологической анатомии опухолей человека НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и характеризовали в соответствии с TNM-классификацией Международного противоракового союза [14]. Все образцы тканей злокачественных опухолей по результатам гистологического исследования содержали не менее 70–80% опухолевых клеток. Для получения контрольных образцов («условная норма») в ходе операции у каждого пациента брали образцы ткани пораженного органа вне зоны патологического роста.

Суммарную РНК выделяли из замороженных и измельченных в жидком азоте образцов нормальных и опухолевых тканей. Очистку РНК проводили с использованием гуанидинизотиоцианата и фенола [15], а затем с помощью набора RNeasy Mini Kit (Qiagen, США) согласно протоколу производителя, после чего обрабатывали ДНКазой I (Promega, США). Концентрацию выделенной РНК определяли по поглощению при 260 нм. Синтез первых цепей кДНК проводили, используя гексануклеотидный праймер (Promega) и обратную транскриптазу Powerscript (Clontech, США).

Количественную ПЦР в реальном времени проводили на приборе CFX96 Touch (Bio-Rad, США) с использованием коммерческих наборов праймеров и зондов (Applied Biosystems, США) (табл. 1). Программа ПЦР: 2 мин – 50°C; 10 мин – 95°C; далее 40 циклов: 15 с – 95°C, 60 с – 60°C. Объем реакционной смеси составлял 20 мкл (6 мкл деионизованной воды, 4 мкл готовой смеси реагентов для ПЦР 5X qPCRmix-HS («Евроген», Россия), 5 мкл раствора праймеров и зондов, 5 мкл образца). Каждый образец анализировали в двух независимых повторях в дубликатах. Обработку результатов ПЦР и определение порогового цикла *Ct* осуществляли с помощью программного обеспечения Bio-Rad CFX Manager 3.1 (Bio-Rad, США).

Уровни мРНК генов ПБК нормировали по уровням мРНК референсного гена *GAPDH* по формуле:

$$\text{нормированная_экспрессия_гена_ПБК} = 2^{Ct(GAPDH) - Ct(ПБК)}$$

В тех случаях, когда экспрессия гена ПБК детектировалась только в опухолевой или нормальной ткани,

Таблица 1. Гены и наборы для ПЦР, использованные в работе

Белок	Ген, символ по HGNC*	Альтернативные обозначения белка	Набор для детекции мРНК гена
Proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 (Пробелокконвертаза субтилизин-кексинового типа 1)	<i>PCSK1</i>	PC1/3, NEC1	Rn00567266_m1
Proprotein convertase subtilisin/kexin type 2 (Пробелокконвертаза субтилизин-кексинового типа 2)	<i>PCSK2</i>	PC2, NEC2	Rn00562543_m1
Proprotein convertase subtilisin/kexin type 4 (Пробелокконвертаза субтилизин-кексинового типа 4)	<i>PCSK4</i>	PC4	Rn00592006_m1
Proprotein convertase subtilisin/kexin type 5 (Пробелокконвертаза субтилизин-кексинового типа 5)	<i>PCSK5</i>	PC5/6	Rn01450819_m1
Proprotein convertase subtilisin/kexin type 6 (Пробелокконвертаза субтилизин-кексинового типа 6)	<i>PCSK6</i>	PACE4, SPC4	Rn00564475_m1
Proprotein convertase subtilisin/kexin type 7 (Пробелокконвертаза субтилизин-кексинового типа 7)	<i>PCSK7</i>	PC7	Rn00570376_m1
Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (Пробелокконвертаза субтилизин-кексинового типа 9)	<i>PCSK9</i>	PC9, NARC-1	Rn01416753_m1
Membrane-bound transcription factor peptidase, site 1 (Связанная с мембраной протеаза сайта-1 фактора транскрипции)	<i>MBTPS1</i>	SKI-1/S1P	Rn00585707_m1
Furin (Фурин)	<i>FURIN</i>	PACE	Rn00570970_m1
Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа)	<i>GAPDH</i>	G3PD	Rn01775763_g1

*HGNC – комитет по номенклатуре генов человека, <https://www.genenames.org>

для расчета нормированной экспрессии гена значение Ct в отсутствующем образце принимали за 42.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью языка программирования R (R Core Team (2023). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>) и программного обеспечения RStudio (Posit team (2023). RStudio: Integrated Development Environment for R. Posit Software, PBC, Boston, MA. URL <http://www.posit.co/>). Разницу в уровнях экспрессии генов ПБК определяли с помощью парного критерия Уилкоксона. Кластерный анализ образцов выполняли методом Уорда с использованием Евклидова расстояния в качестве меры различия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе методом количественной ПЦР в реальном времени проанализировали представленность мРНК всех девяти генов пробелокконвертаз (ПБК) в 19 парах образцов злокачественных опухолей пищевода человека и окружающей ткани без признаков патологии (рис. 1, Приложение табл. П1). Как и ожидалось, экспрессию генов *FURIN*, *PCSK5*, *PCSK6*, *PCSK7* и *MBTPS1*, кодирующих убиквитарные ферменты, мы обнаружили во всех или в подавляющем большинстве образцов как опухолевой, так и нормальной ткани. Экспрессия же генов *PCSK1*, *PCSK2*, *PCSK4* и *PCSK9* считается тканеспецифичной и нехарак-

терной для тканей пищевода [16–18]. Действительно, мРНК *PCSK1* выявлена лишь в двух образцах опухолевой и двух образцах нормальной ткани, а мРНК *PCSK4* – в четырех образцах опухолевой и двух образцах нормальной ткани. В то же время экспрессия гена *PCSK2*, обычно наблюдаемая в нейроэндокринных клетках, показана нами в пяти образцах опухолевой и 11 образцах нормальной ткани. Причины отклонения паттерна экспрессии гена *PCSK2* от общепринятого в тканях пищевода неясны. Также мы детектировали экспрессию гена *PCSK9*, которая в норме наблюдается преимущественно в клетках печени, почек, мозжечка и тонкого кишечника, в 15 образцах опухолевой и 9 образцах нормальной ткани пищевода. Такой результат, однако, не является неожиданным, поскольку экспрессию *PCSK9* в опухолях пищевода обнаруживали и ранее [19]. Возможные причины этого феномена будут обсуждены ниже.

Сравнение уровней экспрессии генов ПБК позволило установить, что экспрессия генов *PCSK6*, *PCSK9*, *MBTPS1* и *FURIN* в ткани опухоли пищевода статистически значимо выше, чем в окружающей опухоль нормальной ткани (рис. 2). При этом наиболее значительным было повышение экспрессии генов *PCSK9* и *PCSK6* – в среднем примерно в 175 и 10 раз соответственно. Повышение экспрессии генов *MBTPS1* и *FURIN* было менее выражено и составляло в среднем примерно 4 и 3 раза. Значительное повышение экспрессии *PCSK9*

на уровне белка в опухолевой ткани пищевода по сравнению с нормальной ранее было обнаружено в работе Wang и соавт.; при этом пациенты с высокими уровнями экспрессии PCSK9 в опухолях имели более низкую выживаемость [19]. А в исследовании Ito и соавт. обнаружено, что высокий титр антител против PCSK9 в крови пациентов с опухолью пищевода коррелирует с более высокой выживаемостью в послеоперационном периоде [20]. Исследований, в которых описано повышение экспрессии гена *MBTPS1* в опухолях пищевода, мы не обнаружили. Что же касается генов *PCSK6* и *FURIN*, то их ассоциация с онкологическими заболеваниями показана в достаточно большом количестве работ [3, 7–9, 11, 21–26].

Примечательно, что два гена ПБК, экспрессия которых оказалась повышенной в клетках рака пищевода, участвуют в липидном гомеостазе. Так, *PCSK9* кодирует ключевой регулятор концентрации комплекса холестерина с липопротеинами низкой плотности в крови, а продукт гена *MBTPS1* играет важную роль в регуляции синтеза холестерина, липидов и жирных кислот. К настоящему времени накоплено достаточно большое количество данных, указываю-

щих на принципиальную роль обмена и биосинтеза липидов в возникновении и прогрессии онкологических заболеваний [27]. Таким образом, результаты нашего исследования позволяют предположить, что PCSK9 и MBTPS1 могут быть вовлечены в прогрессию рака пищевода человека через регуляцию гомеостаза липидов в опухоли.

В последнее время активно изучается роль PCSK9 в избегании иммунного ответа опухолевыми клетками. Так показано, что ингибирование PCSK9 повышает эффективность иммунотерапии ряда опухолей (подробно см. [28]). Тем не менее, первой линией лечения рака пищевода 2–3 стадии является химиорадиотерапия без дополнительных иммунных препаратов. Однако в недавно проведенном исследовании CheckMate 577 показано, что комбинация химиорадиотерапии с неоадьювантным препаратом Ниволумаб приблизительно в 2 раза повышает средний период безрецидивной выживаемости по сравнению с химиорадиотерапией без неоадьюванта [29]. Ниволумаб – моноклональное антитело, специфически инактивирующее белок PD-1 на поверхности клеток, которое входит в группу ингибиторов контрольных точек иммунитета. Белок PD-1 играет важную роль в ингибировании иммунных реакций за счет подавления активности Т-клеток, индукции апоптоза активированных антиген-специфичных Т-клеток и, наоборот, ингибирования апоптоза противовоспалительных регуляторных Т-клеток [30]. Недавно с использованием мышинных моделей была показана обратная зависимость между эффективностью анти-PD-1-терапии и уровнем экспрессии PCSK9, а совместное ингибирование PD-1 и PCSK9 значительно повышает противоопухолевый эффект [31]. В совокупности с обнаруженным нами значительным повышением экспрессии PCSK9 в опухолевой ткани эти данные показывают, что одновременное блокирование PD-1/PCSK9 может рассматриваться как перспективный подход к повышению эффективности терапии опухолей пищевода человека.

Кластерный анализ паттернов изменения экспрессии генов ПБК в образцах опухоли пищевода и в нормальной ткани позволил выявить две группы образцов (рис. 3). В первую группу вошли 9 (47%) образцов, в которых была значительно повышена экспрессия гена *PCSK9* (рис. 3, кластер EC1). Вторая группа была менее гомогенной (рис. 3, кластер EC2), в ее состав входили образцы со значительно повышенной экспрессией генов *PCSK6* (три образца, 16%), *PCSK2* (два образца, 10%), *PCSK1* (один образец, 5%), *PCSK5* (один образец, 5%) либо отсутствовали выраженные изменения какого-либо отдельного гена (три образца, 16%). Выявленные в опухолях пищевода паттерны изменения экспрессии генов ПБК от-

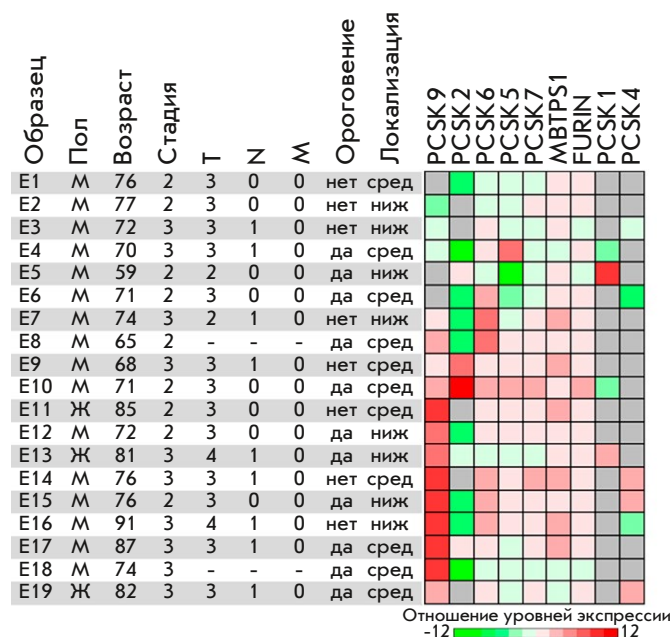


Рис. 1. Характеристики образцов и тепловая карта отношения уровней мРНК генов ПБК в опухолевой и окружающей нормальной ткани пищевода. Тепловая карта приведена в $\log_2$ -шкале. Серым цветом обозначены образцы, в которых мРНК гена не детектировалась ни в опухолевой, ни в нормальной ткани. Указана локализация опухоли: средняя треть (сред) и нижняя треть (ниж) пищевода. «–» – данные отсутствуют. Т, N, M – стадии опухоли по TNM-классификации

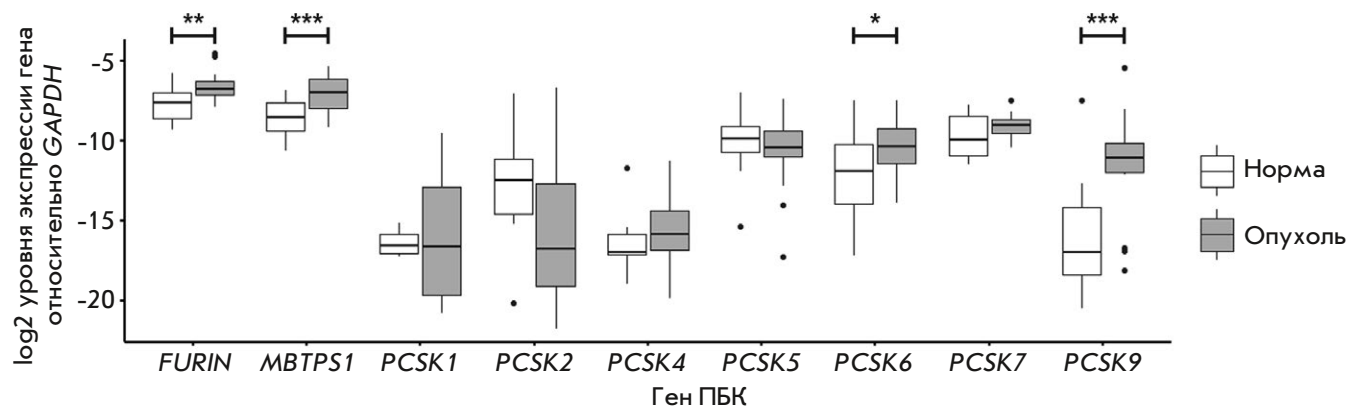


Рис. 2. Экспрессия генов ПБК в нормальных и опухолевых тканях пищевода. Уровни мРНК генов ПБК определяли с помощью ПЦР в реальном времени как указано в «Экспериментальной части», после чего нормировали по уровню мРНК референсного гена *GAPDH*. Статистическую значимость различий в относительных уровнях мРНК генов ПБК в опухолевой и окружающей нормальной ткани оценивали с помощью парного критерия Уилкоксона. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

личаются от выявленных нами в опухолях легкого [13]. Так, в опухолях пищевода отсутствуют кластеры с преобладающим изменением экспрессии генов *FURIN* и *PCSK1*, в которые входило большинство образцов опухолей легкого (18 из 30, 60%). А в опухолях легкого отсутствует наиболее представленный в опухолях пищевода кластер с преобладающим изменением экспрессии гена *PCSK9*. При этом образцы с измененной экспрессией гена *PCSK6* выявляются в обеих нозологиях. Полученные данные указывают на то, что паттерны изменения экспрессии генов ПБК в опухолевой ткани по сравнению с окружающей ее нормальной тканью различаются между разными типами опухолей, однако в каждом конкретном случае выявляется ограниченный набор сценариев изменения экспрессии генов ПБК.

В результате изучения функций ПБК, в том числе с использованием грызунов с нокаутом генов, установлено, что большинство ферментов этой группы имеют перекрывающуюся субстратную специфичность. Показано, что *PCSK1* и *PCSK2* могут действовать на общие субстраты, а субстратная специфичность белков *FURIN*, *PCSK5*, *PCSK6* и *PCSK7* перекрывается настолько, что они могут частично компенсировать отсутствие друг друга в тканях [32, 33]. В то же время ферменты *PCSK4*, *PCSK9* и *MBTPS1* действуют на узкий спектр достаточно специфичных субстратов. В этой связи функционирование шести ПБК – *PCSK1*, *PCSK2*, *PCSK5*, *PCSK6*, *PCSK7* и *FURIN* – потенциально можно рассматривать как единую процессирующую систему. Кластерный анализ паттернов изменения экспрессии генов этих шести ПБК на общей выборке опухолей легкого и пищевода выявил четыре группы образцов (рис. 4). Три группы включали в себя почти три четверти образцов ($n = 36$, 73.5%) и характеризовались преобладающим изменением экспрессии одного

гена ПБК – *PCSK6*, *PCSK1* или *FURIN* (группы соответствуют кластерам С1, С2 и С3 на рис. 4). Группа С3 состояла исключительно из образцов опухолей легкого, в то время как в С1 и С2 входили образцы обеих нозологий. Четвертая группа, соответствующая кластеру С4 на рис. 4, была более гетерогенной и включала в себя оставшуюся четверть образцов ($n = 13$, 26.5%). В этой группе можно выделить три подгруппы, две из которых включают пять образцов со значительно измененной экспрессией генов *PCSK2* или *PCSK5*. Однако большинство образцов (8 из 13) составляют третью подгруппу, которая характеризовалась одновременным повышением экспрессии генов *PCSK6*, *PCSK7* и *FURIN* на фоне отсутствия экспрессии *PCSK1*.

Мы не обнаружили статистически значимых корреляций между выявленными группами образцов и доступными нам клиническими данными пациентов. Для выявления таких корреляций необходимо более подробное исследование на расширенной выборке образцов, вероятно, разных нозологий, включающее анализ дополнительных клинических характеристик, в частности, резистентности пациентов к лекарственным препаратам, частоты рецидивов и выживаемости пациентов. Тем не менее, полученные данные могут указывать на существование ограниченного количества сценариев изменения экспрессии генов ПБК при злокачественной трансформации клеток и формировании опухолей легкого и пищевода, а также, возможно, опухолей других нозологий.

К сожалению, имеющаяся на сегодняшний день информация позволяет лишь предположить природу различий между выявленными группами образцов. Например, высокая экспрессия гена *PCSK6* в группе С1 может указывать на активную перестройку опухолевого микроокружения и тем самым коррелировать с инвазивностью и/или метастатической ак-

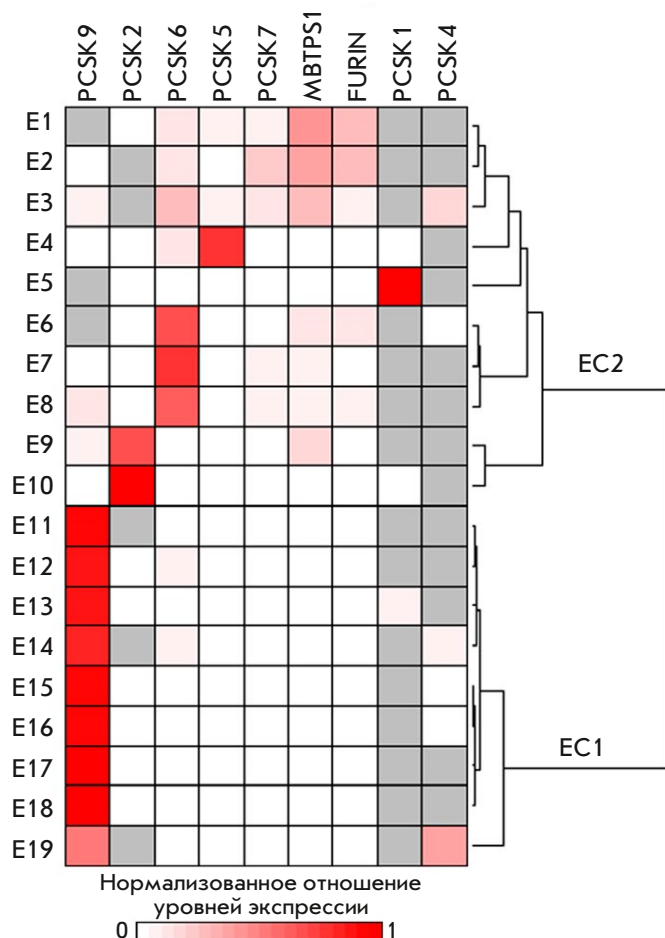


Рис. 3. Анализ паттернов изменения экспрессии генов ПБК при раке пищевода. Отношения уровней мРНК генов ПБК в опухолевой ткани пищевода и в окружающей нормальной ткани были нормированы в каждом образце и представлены как доля от единицы на тепловой карте. Серым обозначены образцы, в которых мРНК гена не детектировалась ни в опухолевой, ни в нормальной ткани. Нормированные данные были кластеризованы как указано в разделе «Экспериментальная часть», дендрограмма показывает расстояния между образцами. Выявленные кластеры обозначены как EC1 и EC2

тивностью опухоли [25, 26]. Увеличенная экспрессия гена *PCSK1* в группе C2 может быть следствием возможного происхождения опухоли из нейроэндокринных клеток [34, 35]. А повышенный уровень мРНК гена *FURIN* в группе C3 может быть ассоциирован с активной экспрессией и процессингом рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) в опухолях, указывая на их повышенную агрессивность [36]. Очевидно, выяснение причин формирования выявленных сценариев изменения экспрессии генов ПБК требует дополнительных исследований.

Необходимо отметить, что настоящее исследование проведено на относительно небольшом количе-

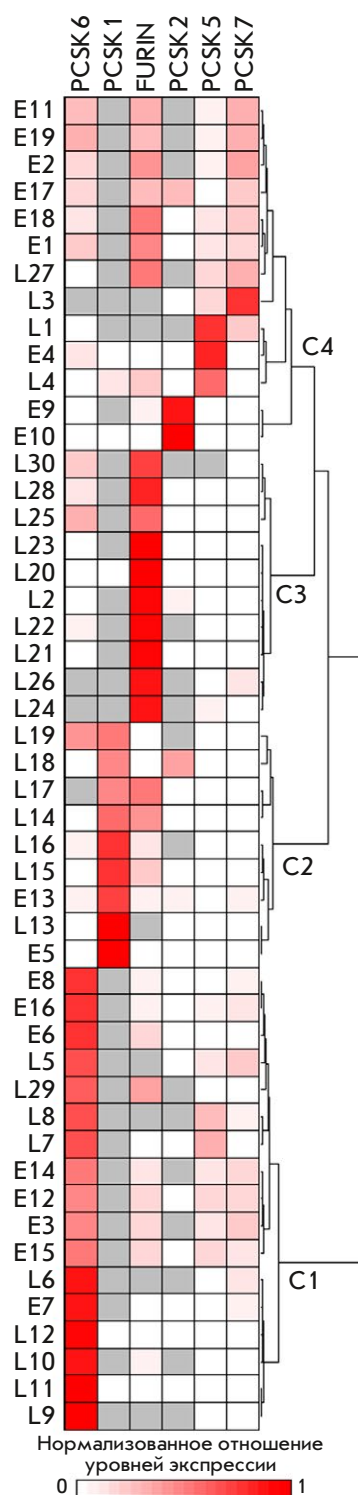


Рис. 4. Анализ паттернов изменения экспрессии шести ключевых генов ПБК при раке легкого и пищевода. Отношения уровней мРНК генов ПБК в ткани опухолей легкого и пищевода и в окружающей нормальной ткани были нормированы в каждом образце и представлены как доля от единицы на тепловой карте. Образцы легкого обозначены как L1–L30, образцы пищевода – E1–E19. Серым обозначены образцы, в которых мРНК гена не детектировалась ни в опухолевой, ни в нормальной ткани. Нормированные данные были кластеризованы как указано в разделе «Экспериментальная часть», дендрограмма показывает расстояния между образцами. Выявленные кластеры обозначены C1–C4

стве образцов. В связи с этим выявленные изменения в экспрессии генов ПБК, а также обнаруженные при проведении кластерного анализа группы образцов, следует уточнить на расширенной выборке. Тем не менее, проанализированные образцы, полученные от пациентов с опухолями легкого и пищевода, представляют собой две независимые и достаточно

разнородные выборки, при анализе которых, однако, обнаружены схожие закономерности. Это позволяет предполагать, что данные закономерности являются достаточно ярко выраженными и потому могут быть выявлены даже на относительно небольшой выборке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами анализ показал, что в опухолях пищевода человека повышена экспрессия генов *PCSK6*, *PCSK9*, *MBTPS1* и *FURIN*. Это указывает на потенциальную вовлеченность данных ПБК в формирование и прогрессию злокачественных новообразований пищевода. При этом роль *PCSK9* и *MBTPS1* в патологическом процессе, вероятно, связана с участием белковых продуктов этих ге-

нов в метаболизме липидов и/или с избеганием иммунного ответа опухолевыми клетками. Нами обнаружено, что изменение экспрессии генов ПБК в опухолях пищевода и легкого имеет ограниченный набор сходных сценариев. Это может указывать на существование общих механизмов злокачественной трансформации клеток легкого и пищевода, а также, возможно, опухолей другой локализации. ●

*Исследование выполнено в рамках
государственного задания
НИЦ «Курчатовский институт».*

*Приложения доступны на сайте
<https://doi.org/10.32607/actanaturae.27437>.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Seidah N.G., Prat A. // Nat. Rev. Drug Discov. 2012. V. 11. № 5. P. 367–383.
- Garten W. Characterization of Proprotein Convertases and Their Involvement in Virus Propagation. Cham.: Springer Internat. Publ., 2018. P. 205–248.
- He Z., Khatib A.M., Creemers J.W.M. // Oncogene. 2022. V. 41. № 9. P. 1252–1262.
- Khatib A.M., Siegfried G., Chretien M., Metrakos P., Seidah N.G. // Am. J. Pathol. 2002. V. 160. № 6. P. 1921–1935.
- Cendron L., Rothenberger S., Cassari L., Dettin M., Pasquato A. // Adv. Protein Chem. Struct. Biol. 2023. V. 133. P. 1–54.
- Zaafour A., Seeneevassen L., Nguyen T.L., Genevois C., Nicolas N., Sifre E., Giese A., Porcheron C., Descarpentrie J., Dubus P., et al. // Gastric Cancer. 2024. V. 27. № 2. P. 292–307.
- Poyil P.K., Siraj A.K., Padmaja D., Parvathareddy S.K., Diaz R., Thangavel S., Begum R., Haqawi W., Al-Mohanna F.H., Al-Sobhi S.S., et al. // Mol. Oncol. 2023. V. 17. № 7. P. 1324–1342.
- Lin Y., Long H., Tan X., Zhang D., Jiang L. // Cancer Manag. Res. 2020. V. 12. P. 8623–8629.
- Page R.E., Klein-Szanto A.J., Litwin S., Nicolas E., Al-Jumaily R., Alexander P., Godwin A.K., Ross E.A., Schilder R.J., Bassi D.E. // Cell Oncol. 2007. V. 29. № 4. P. 289–299.
- Lopez de Cicco R., Watson J.C., Bassi D.E., Litwin S., Klein-Szanto A.J. // Clin. Cancer Res. 2004. V. 10. № 13. P. 4480–4488.
- Bassi D.E., Mahloogi H., Al-Saleem L., Lopez De Cicco R., Ridge J.A., Klein-Szanto A.J. // Mol-Carcinog. 2001. V. 31. № 4. P. 224–232.
- Righi A., Faustini-Fustini M., Morandi L., Monti V., Asioli S., Mazzatenta D., Bacci A., Foschini M.P. // Endocrine. 2017. V. 56. № 2. P. 286–297.
- Demidyuk I.V., Shubin A.V., Gasanov E.V., Kurinov A.M., Demkin V.V., Vinogradova T.V., Zinovyeva M.V., Sass A.V., Zborovskaya I.B., Kostrov S.V. // PLoS One. 2013. V. 8. № 2. P. e55752.
- O'Sullivan B., Brierley J., Byrd D., Bosman F., Kehoe S., Kossary C., Pineros M., van Eycken E., Weir H.K., Gospodarowicz M. // Lancet Oncol. 2017. V. 18. № 7. P. 849–851.
- Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. NY.: Cold Spring Harbor Lab., 1989. 1659 p.
- Hoshino A., Lindberg I. Peptide Biosynthesis: Prohormone Convertases 1/3 and 2. CA.: Morgan & Claypool Life Sciences, 2012. 112 p.
- Gyamera-Acheampong C., Mbikay M. // Hum. Reprod. Update. 2009. V. 15. № 2. P. 237–247.
- Seidah N.G., Benjannet S., Wickham L., Marcinkiewicz J., Jasmin S.B., Stifani S., Basak A., Prat A., Chretien M. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. V. 100. № 3. P. 928–933.
- Wang H., Guo Q., Wang M., Liu C., Tian Z. // Oncol. Lett. 2023. V. 26. № 5. P. 500.
- Ito M., Hiwasa T., Oshima Y., Yajima S., Suzuki T., Nanami T., Sumazaki M., Shiratori F., Funahashi K., Li S.Y., et al. // Front. Oncol. 2021. V. 11. P. 708039.
- Panet F., Couture F., Kwiatkowska A., Desjardins R., Guerin B., Day R. // Eur. J. Cell. Biol. 2017. V. 96. № 5. P. 469–475.
- Lin Y.E., Wu Q.N., Lin X.D., Li G.Q., Zhang Y.J. // J. Thorac. Dis. 2015. V. 7. № 5. P. 850–860.
- Couture F., Wang L., Dufour F., Chabot-Maheux K., Ekindi Ndongo N., Sabbagh R., Day R. // Sci. Rep. 2022. V. 12. № 1. P. 6066.
- Weishaupt C., Mastrofrancesco A., Metze D., Kemper B., Stegemann A., Picardo M., Klein-Szanto A.J.P., Bohm M. // Acta Derm. Venereol. 2020. V. 100. № 10. P. adv00157.
- Rydzewska U., Suur B.E., Rohl S., Razuvaev A., Lengquist M., Sabater-Lleal M., van der Laan S.W., Miller C.L., Wirka R.C., Kronqvist M., et al. // Circ. Res. 2020. V. 126. № 5. P. 571–585.
- Jiang H., Wang L., Wang F., Pan J. // Mol. Med. Rep. 2017. V. 16. № 6. P. 8477–8484.
- Fu Y., Zou T., Shen X., Nelson P.J., Li J., Wu C., Yang J., Zheng Y., Bruns C., Zhao Y., et al. // MedComm. 2021. V. 2. № 1. P. 27–59.
- Bao X., Liang Y., Chang H., Cai T., Feng B., Gordon K., Zhu Y., Shi H., He Y., Xie L. // Signal Transduct. Target Ther. 2024. V. 9. № 1. P. 13.
- Kelly R.J., Ajani J.A., Kuzdzal J., Zander T., Van Cutsem E., Piessen G., Mendez G., Feliciano J., Motoyama S., Lievre A., et al. // N. Engl. J. Med. 2021. V. 384. № 13. P. 1191–1203.
- Han Y., Liu D., Li L. // Am. J. Cancer Res. 2020. V. 10. № 3. P. 727–742.
- Wang R., Liu H., He P., An D., Guo X., Zhang X., Feng M. // Front Immunol. 2022. V. 13. P. 947756.
- Seidah N.G., Sadr M.S., Chretien M., Mbikay M. // J. Biol. Chem. 2013. V. 288. № 30. P. 21473–21481.
- Creemers J.W., Khatib A.M. // Front. Biosci. 2008. V. 13. P. 4960–4971.
- Segawa Y., Takata S., Fujii M., Oze I., Fujiwara Y., Kato Y., Ogino A., Komori E., Sawada S., Yamashita M., et al. // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2009. V. 135. № 8. P. 1055–1059.
- Geng Z.-H., Liu Y.-L., Xu C., Zhu Y., Zhou P.-H., Cai M.-Y. // Clin. Cancer Bull. 2023. V. 2. № 1. P. 5.
- Bassi D.E., Zhang J., Renner C., Klein-Szanto A.J. // Mol. Carcinog. 2017. V. 56. № 3. P. 1182–1188.