

Для цитирования: Перельмутер В.М., Таширева Л.А., Григорьева Е.С., Алифанов В.В., Пудова Е.С., Бузенкова А.В., Завьялова М.В., Чердынцева Н.В. Патогенетическое и клиническое значение особенностей экспрессии EpCAM в опухолях и циркулирующих опухолевых клетках. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(5): 133–145. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-133-145

For citation: Perelmuter V.M., Tashireva L.A., Grigoryeva E.S., Alifanov V.V., Pudova E.S., Buzenkova A.V., Zavyalova M.V., Cherdyntseva N.V. Pathogenetic and clinical significance of EpCAM expression features in tumors and circulating tumor cells. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(5): 133–145. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-133-145

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭКСПРЕССИИ EPCAM В ОПУХОЛИ И ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

В.М. Перельмутер<sup>1</sup>, Л.А. Таширева<sup>1</sup>, Е.С. Григорьева<sup>1</sup>, В.В. Алифанов<sup>1</sup>,  
Е.С. Пудова<sup>1,2</sup>, А.В. Бузенкова<sup>1</sup>, М.В. Завьялова<sup>1,2</sup>, Н.В. Чердынцева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### Аннотация

**Цель исследования** – обобщение имеющихся данных о структуре и функции EpCAM и его доменов, их участии в развитии пролиферации, ЭМП, в проявлении стволовости клеток, во взаимодействии с молекулами клеточной адгезии и инвазии. **Материал и методы.** Проведен поиск русско- и англоязычных статей в научных базах PubMed, Scopus, Web of Science, E-library. Для написания обзора были использованы 79 статей, опубликованных с 1996 по 2024 г. **Результаты.** Проведен анализ патогенетического и клинического значения разных вариантов экспрессии: EpCAM<sup>high</sup>, EpCAM<sup>low</sup> и EpCAM<sup>loss</sup>. Описаны причины и механизмы потери мембранной экспрессии EpCAM, которые имеют разное биологическое и клиническое значение. Освещены особенности экспрессии EpCAM в нормальных эпителиальных тканях, при регенерации и дисплазии/неоплазии и при карциномах. Клиническое значение экспрессии EpCAM неоднозначно. Гиперэкспрессия EpCAM может быть ассоциирована как с неблагоприятным, так и с благоприятным прогнозом. Особое внимание уделяется вариантам экспрессии EpCAM в циркулирующих опухолевых клетках, диссеминированных клетках и метастазах карцином. **Заключение.** Патогенетическое и клиническое значение экспрессии EpCAM неоднозначно при разных нозологических формах карцином. Слабая экспрессия или ее отсутствие являются самостоятельными факторами, обуславливающими особенности прогрессирования. Достижение успеха в понимании роли EpCAM требует одновременного изучения внеклеточного и внутриклеточного доменов.

**Ключевые слова:** EpCAM, EpCAM<sup>high/low/loss</sup>, циркулирующие опухолевые клетки, эпителиально-мезенхимальный переход, карциномы, рак молочной железы, инвазия, стволовость.

## PATHOGENETIC AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF EPCAM EXPRESSION FEATURES IN TUMORS AND CIRCULATING TUMOR CELLS

V.M. Perelmuter<sup>1</sup>, L.A. Tashireva<sup>1</sup>, E.S. Grigoryeva<sup>1</sup>, V.V. Alifanov<sup>1</sup>,  
E.S. Pudova<sup>1,2</sup>, A.V. Buzenkova<sup>1</sup>, M.V. Zavyalova<sup>1,2</sup>, N.V. Cherdyntseva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

<sup>2</sup>Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia  
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

## Abstract

**Purpose of the study:** to summarize the available data on the structure and function of EpCAM and its domains, their roles in promoting proliferation and epithelial-mesenchymal transition (EMT), contributing to cell stemness, and facilitating interactions with cell adhesion and invasion molecules. **Material and Methods.** A comprehensive search was conducted for articles in Russian and English within the scientific databases PubMed, Scopus, Web of Science, and E-library. A total of seventy-nine articles ranging from 1996 to 2024 were utilized to compile this review. **Results.** This review summarized the pathogenetic and clinical significance of various EpCAM expression variants: EpCAM<sup>high</sup>, EpCAM<sup>low</sup>, and EpCAM<sup>loss</sup>. It described the causes and mechanisms behind the loss of membrane EpCAM expression, each holding distinct biological and clinical implications. Features of EpCAM expression in normal epithelial tissues, during regeneration, and in dysplasia/neoplasia as well as carcinomas were carefully outlined. The clinical implications of EpCAM expression remain a subject of debate; overexpression of EpCAM has been linked to both unfavorable and favorable prognoses. Special emphasis was placed on the expression variants of EpCAM in circulating tumor cells, disseminated cells, and carcinoma metastases. **Conclusion.** The pathogenetic and clinical significance of EpCAM expression in various nosological forms of carcinoma is complex and multifaceted. Weak expression or absence of EpCAM acts as independent factors influencing the unique progression patterns of these diseases. Achieving a deeper understanding of the role of EpCAM in disease progression necessitates the simultaneous examination of both its extracellular and intracellular domains.

**Key words:** EpCAM, EpCAM<sup>high/low/loss</sup>, circulating tumor cells, epithelial-mesenchymal transition, carcinomas, breast cancer, invasion, stemness.

Молекула адгезии эпителиальных клеток EpCAM (epithelial cell adhesion molecule, CD326) представляет собой трансмембранный гликопротеин, играющий важнейшую роль в клеточной адгезии и клеточной сигнализации. EpCAM локализуется преимущественно вдоль латеральной поверхности клеточной мембраны в точках контакта в поляризованных клетках, поэтому не взаимодействует с белками внеклеточного матрикса, включая фибронектин, коллагены и ламинин. Многофункциональная роль EpCAM при карциномах зависит от их типа и модуляции его экспрессии под влиянием внешних и внутренних факторов. Эффекты EpCAM различны для внеклеточного и внутриклеточного доменов. Понимание механизмов функционирования EpCAM не всегда возможно, поскольку в значительной части исследований оперируют термином «EpCAM», и неясно, какой домен EpCAM вызывал наблюдаемые эффекты [1].

Повышение интереса к EpCAM связано с его потенциалом в качестве диагностической и терапевтической мишени и созданием технологии выделения циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) путем детекции EpCAM на их мембране (технология «CellSearch»). Однако во многих исследованиях поднимается вопрос о том, что технология «CellSearch» не позволяет обнаружить весь пул ЦОК [2].

Нельзя не согласиться с мнением S.M. Yahyazadeh Mashhadi et al. (2019), что, «хотя EpCAM играет важную роль в выявлении карцином, наиболее значимым открытием в отношении ЦОК было выявление отсутствия экспрессии EpCAM в этих клетках» [3]. Это относится и к ЦОК с низким уровнем мембранной экспрессии EpCAM. С. Nicolazzo et al. (2017), оценивая статус EpCAM в ЦОК, выделенных от группы пациентов с метастатическим

колоректальным раком, показали, что 40 % ЦОК не были обнаружены системой «CellSearch» [4]. Патогенетическая и прогностическая роль EpCAM неоднозначна и во многом остается недостаточно изученной.

**Целью исследования** является анализ особенностей экспрессии EpCAM и ее патогенетического и клинического значения при карциномах.

### Структура EpCAM

Ген *EpCAM* человека состоит из 9 экзонов и расположен на хромосоме 2p21. В результате альтернативного сплайсинга мРНК может синтезироваться 6 различных изоформ, которые включают *EpCAM-201*, *EpCAM-202*, *EpCAM-203*, *EpCAM-204*, *EpCAM-205* и *EpCAM-206* [5]. *EpCAM-201* является преобладающей изоформой, что подтверждается крупномасштабными результатами транскриптомного анализа TCGA (The Cancer Genome Atlas Program) [6]. Интересно, что экспрессия *EpCAM-205* также характерна для всех типов рака, даже несмотря на то, что считается, что эта изоформа не транслируема в функциональный белок. Изоформа *EpCAM-205* может транскрибироваться и процессироваться при раке, но впоследствии подвергаться посттранскрипционной деградации. Более того, возможно, что *EpCAM-205* может играть прямую роль в регуляции канцерогенеза [7]. Однако это всего лишь рабочая гипотеза, и для подтверждения этого утверждения необходимы дальнейшие исследования функции *EpCAM-205*.

Структура белка EpCAM высококонсервативна у разных видов, включая человека. EpCAM человека – трансмембранный гликопротеин, состоящий из 314 аминокислот: внеклеточного домена (N-концевой домен) (EpEX) – 242, трансмембранного домена – 23, цитоплазматического домена – 26 аминокислот (C-концевой домен) (EpICD) [8].

Антитела, используемые для захвата ЦОК, обычно специфичны к эктодомену антигена ЕрСАМ. Они не могут отличить мембраносвязанный полноразмерный ЕрСАМ от расщепленных вариантов. Поэтому характеристика ядерного ЕрИCD в ЦОК, лишенных эктодомена ЕрСАМ и не учитываемых с помощью методов выделения на основе ЕрСАМ, заслуживает особого внимания [9].

### Протеолиз ЕрСАМ

Функциональная активность ЕрСАМ сопряжена с «консервативным механизмом передачи сигнала – регулируемым внутримембранным протеолизом» (regulated intramembrane proteolysis, RIP)» [10–13]. Предварительным условием для RIP-зависимой активации ЕрСАМ является внеклеточное отделение ЕрЕХ [13]. ЕрЕХ действует как гомофильный лиганд для нерасщепленного ЕрСАМ [8]. Расщепление стимулируется связыванием растворимого ЕрЕХ с ЕрСАМ, благодаря чему активируется EGFR сигнальный путь [12, 13].

RIP представляет собой ряд последовательных процессов. На первом этапе при участии протеаз ADAM10/17 и BACE1 происходит первоначальное расщепление ЕрСАМ с образованием растворимого внеклеточного домена ЕрЕХ и мембраносвязанного С-концевого фрагмента (ЕрСТФ), который все еще находится в плазматической мембране. Далее комплекс  $\gamma$ -секретазы катализирует внутримембранное расщепление ЕрСТФ, генерируя внеклеточный фрагмент, подобный ЕрСАМ-А $\beta$ , и внутриклеточный фрагмент ЕрИCD. Скорость протеолиза ЕрСТФ с помощью  $\gamma$ -секретазы в даль-

нейшем определяет скорость передачи сигнала через ЕрИCD и удаления ЕрСАМ из плазматической мембраны [14]. Растворимый лиганд ЕрЕХ способен вызывать образование ЕрИCD аутокринным или паракринным образом [9]. Длина фрагмента ЕрИCD и его функция заметно отличаются в различных линиях клеток карцином, а также между нормальными клетками и клетками карцином [15].

Существует положительная петля ауторегуляции ЕрСАМ: растворимая фракция ЕрЕХ усиливает расщепление ЕрСАМ и запускает передачу сигналов ЕрИCD, благодаря чему обеспечивается сигнал для пролиферации, самообновления, якорь-независимого роста и инвазивности [16] (рис. 1).

Внутриклеточный пептид ЕрИCD инициирует передачу сигнала путем ассоциации с  $\beta$ -катенином и белком 2 с доменами LIM (FHL2). Этот комплекс может транслоцироваться в ядро, где он связывает LEF-1 (Lymphoid enhancer-binding factor 1) и ДНК [8]. О ядерной локализации ЕрИCD сообщалось при раке толстой кишки человека и при различных подтипах рака щитовидной железы [17].

Результаты исследования Y. Huang et al. (2019) позволили получить представление о длительности разных этапов RIP ЕрСАМ. Скорость протеолиза ЕрСТФ у мышей и человека с помощью  $\gamma$ -секретазы оказалась медленной: в различных клеточных линиях 50 % период протеолиза составлял от 45 мин до 5,3 ч [14]. Авторы пришли к выводу, что протеолиз ЕрСТФ  $\gamma$ -секретазой представляет собой медленный процесс, за которым следует высокоэффективная протеосомная деградация ЕрИCD. Учи-

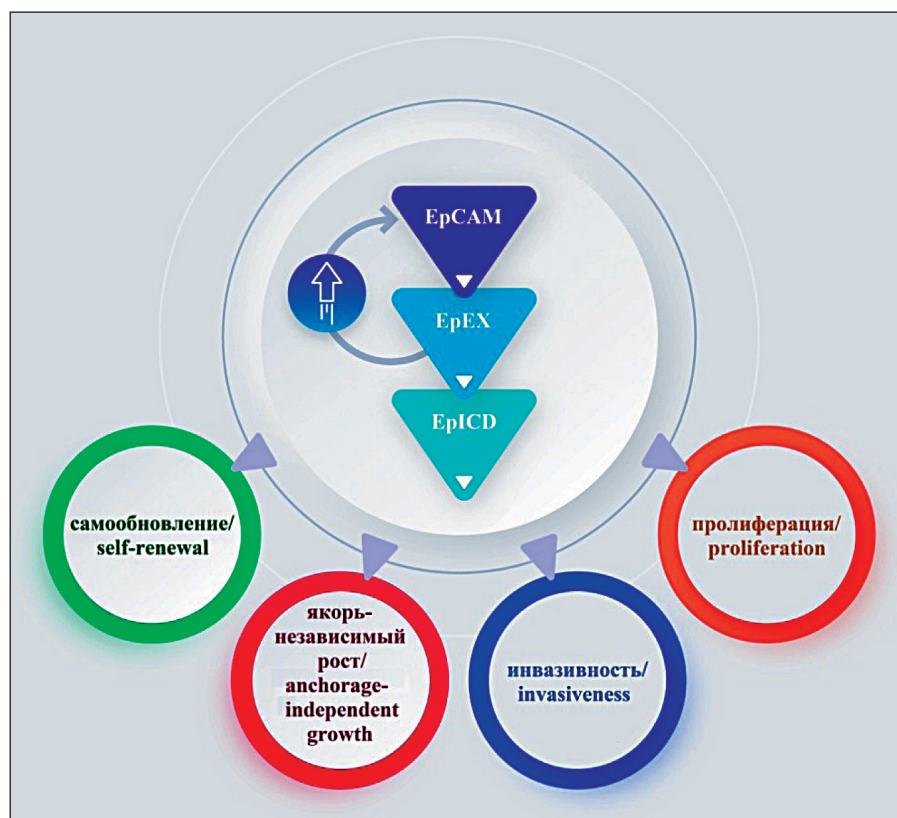


Рис. 1. Петля ауторегуляции ЕрСАМ. Домен ЕрЕХ, образующийся в результате RIP ЕрСАМ, усиливает расщепление ЕрСАМ, благодаря чему второй домен ЕрИCD активирует сигнальные пути, обеспечивающие пролиферацию, самообновление, якорь-независимый рост и инвазивность опухолевых клеток. Примечание: рисунок выполнен авторами Fig. 1. The autoregulatory loop of EpCAM expression. The EpEX domain shedded via regulated intramembrane proteolysis (RIP) enhances the following cleavage of EpCAM. In this instance, the second domain, EpICD, activates signaling pathways that facilitate proliferation, self-renewal, anchorage-independent growth, and the invasiveness of tumor cells. Note: created by the authors



тывая медленное и неэффективное расщепление ЕрСТФ с помощью  $\gamma$ -секретазы, авторы полагают, что быстрая передача сигнала с помощью ЕрСМ через RIP маловероятна. То есть RIP ЕрСМ отвечает за более устойчивую передачу сигналов через ЕрИД в опухолевых клетках, а не за быструю передачу внеклеточных сигналов [14, 18]. Самый выраженный протеолиз наблюдается при раке эндометрия и мочевого пузыря, промежуточное расщепление – при раке желудка, пищевода, поджелудочной железы и колоректальном раке, низкая выраженность протеолиза ЕрСМ отмечена при раке легких, яичников, молочной железы и простаты [9, 19].

### ЕрСМ и адгезия

ЕрСМ описана как поверхностная молекула эпителиальных клеток, одной из основных функций которой является адгезия. К настоящему времени получены данные о более сложном участии ЕрСМ в адгезии. Экспрессия ЕрСМ может даже снижать силу межклеточной адгезии, воздействуя на другие молекулы адгезии, включая Е-кадгерин [1]. Это происходит частично за счет нарушения связи Е-кадгерина с цитоскелетом [20]. Вместе с тем, ЕрСМ модулирует гомофильную адгезию, хотя она более слабая, чем связанная с Е-кадгерином. Полагают, что гомофильные адгезионные взаимодействия могут предотвращать метастазирование. С другой стороны, поскольку ЕрСМ подавляет межклеточную адгезию, опосредованную Е-кадгерином, это может способствовать метастазированию [21].

### ЕрСМ и пролиферация

Протеолитическое расщепление молекулы ЕрСМ способно активировать ЕрСМ в качестве митогенного сигнала. На основании этого была установлена роль ЕрСМ как медиатора пролиферативной передачи сигналов. Есть мнение, что вклад ЕрСМ в прогрессирование опухоли может быть связан с реакцией на факторы роста со стимуляцией пролиферации [22, 23]. ЕрЕХ как лиганд индуцирует EGFR-опосредованные сигнальные пути ERK1/2 и АКТ и стимулирует умеренную пролиферацию клеток карциномы, но ограничивает EGF/EGFR/pERK1/2-зависимую регуляцию эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) [24].

### ЕрСМ и ЭМП

Продemonстрировано, что ЕрСМ напрямую регулирует индукцию ЭМП посредством экспрессии Snail, Slug и виментина [25]. Динамическую экспрессию уровня ЕрСМ при прогрессировании карцином связывают с ЭМП [26, 27]. Активация программы ЭМП сопровождается потерей ЕрСМ и снижением экспрессии эпителиальных маркеров [9]. Повышение высвобождения ЕрЕХ усиливает расщепление ЕрИД, что также приводит к активации генов ЭМП. Происходит это за счет образования в ядре комплекса ЕрИД с LEF-1,

FHL2 и  $\beta$ -катенином [3, 9]. Являясь негативным регулятором Е-кадгерина, ЕрСМ может приводить к освобождению  $\beta$ -катенина с последующей передачей сигналов с помощью ЕрИД [1].

### ЕрСМ и инвазия

Потеря ЕрСМ способствовала повышению миграционного потенциала [28]. О. Gires et al. (2014) объясняют роль ЕрСМ в начальной фазе инвазии развитием ЭМП с потерей экспрессии ЕрСМ на плазматической мембране (от ЕрСМ<sup>high</sup> до ЕрСМ<sup>low</sup>), усилением миграционной и инвазивной способности и мезенхимальным фенотипом [13].

### ЕрСМ и стволовость

Имеются многочисленные факты, свидетельствующие об участии ЕрСМ в приобретении и проявлении стволовости. Показано, что подавление экспрессии цитокератина 18 в клетках рака молочной железы (РМЖ) индуцирует ЭМП и стволовость благодаря увеличению экспрессии ЕрСМ [29]. ЕрИД играет важную роль в пролиферации клеток карцином и поддержании фенотипа стволовых клеток [22, 30]. Перемещение ЕрИД в ядро клетки в комплексе с каркасным белком FHL2 и  $\beta$ -катенином, индуцирует транскрипцию генов-мишеней, включая с-тус, циклины, гены, индуцирующие стволовость, и гены, связанные с пролиферацией клеток [9, 22]. Ядерная транслокация ЕрИД участвует в модуляции генов стволовости, благодаря чему поддерживается выживаемость клеток [16]. Сверхэкспрессия ЕрСМ также способствовала ЭМП и экспрессии маркеров стволовых клеток (NANOG, SOX2 и OCT4) в условиях гипоксии в клеточных линиях РМЖ. Этот эффект происходил через NF- $\kappa$ B сигнальный путь [31].

### Механизмы потери мембранной экспрессии ЕрСМ

Отсутствие регистрируемой мембранной экспрессии ЕрСМ связано с разными причинами. Недооценка наличия ЦОК при использовании технологии «CellSearch» может быть связана с экспрессией изоформ ЕрСМ, в связи с чем различные конформационные состояния могут не соответствовать активному центру антител [32]. Снижение аффинности связывания может приводить к оценке ЦОК как ЕрСМ<sup>low</sup> или вовсе не обнаруживать их.

Одной из причин потери экспрессии ЕрСМ может быть подавление транскрипции гена *ErCAM* из-за гиперметилирования его промотора, что наблюдается при РМЖ [33]. Мембранная экспрессия ЕрСМ может временно теряться в процессе ЭМП [34, 35]. Имеются исследования, которые продемонстрировали, что ЕрСМ-негативные ЦОК с мезенхимальным фенотипом и пониженной экспрессией эпителиальных маркеров часто происходят из ЕрСМ-положительных первичных опухолей [26]. Полагают, что отсутствие экспрессии ЕрСМ в ЦОК пациентов с агрессивными

типами опухолей может быть объяснено удалением внеклеточного домена с плазматической мембраны вследствие протеолиза [9].

RIP и эндоцитоз являются двумя основными механизмами, с помощью которых клетки теряют ЕpСAM с клеточной поверхности [14]. С. Driemel et al. (2014) предположили, что потеря мембранной экспрессии ЕpСAM с одновременным появлением цитоплазматической локализации ЕpСAM отражают эндоцитоз и последующую деградацию ЕpСAM во внутриклеточных компартментах [26]. И в других исследованиях предполагают, что эндоцитоз лежит в основе потери мембранной экспрессии ЕpСAM и окрашивания цитоплазмы в инвазивных клетках при колоректальном раке и прогрессирующем РМЖ [28, 36].

Представляет интерес, действительно ли возможна интернализация ЕpЕХ домена? Каковы условия и последствия такого механизма потери мембранной экспрессии ЕpСAM? Можно предполагать, что в случаях эндоцитоза/интернализации внутриклеточно расположенный ЕpСAM можно визуализировать с помощью антител к ЕpЕХ. Указывается, что подавление экспрессии ЕpСAM может происходить при выходе клеток из первичной опухоли через кровоток [13, 37]. Значит ли это, что потеря мембранной экспрессии ЕpСAM происходит в процессе интравазации или уже в кровотоке? Высокая динамичность экспрессии ЕpСAM в кровотоке продемонстрирована на моделях ксенотрансплантатов мышей с линиями клеток РМЖ, экспрессирующих ЕpСAM. Через 4 ч после внутривенного введения в клетках, экспрессирующих ЕpСAM, отмечено снижение экспрессии данного белка [34].

#### **Наличие внеклеточного домена при отсутствии ЕpICD**

Описано наличие внеклеточных и трансмембранных доменов, но не имеющих ЕpICD [17, 19]. Обсуждается возможность селективной RIP-независимой деградации ЕpICD из интактных молекул ЕpСAM [13]. При иммуногистохимическом исследовании А. Seeber et al. (2016) продемонстрировали, что 164 из 640 пациентов с колоректальным раком (25,6 %) потеряли экспрессию ЕpICD, сохранив ЕpЕХ на плазматической мембране. Авторы предполагают, что это могло быть связано с регулируемой RIP-независимой активацией ЕpСAM, которая приводит к избирательной деградации ЕpICD и удержанию ЕpЕХ на клеточных поверхностях [38]. Можно предполагать, что отсутствие белка ЕpСAM в цитоплазме и ядре клетки может быть обусловлено двумя процессами: отсутствием RIP опосредованного протеолиза ЕpСAM, вследствие чего нет внутриклеточного ЕpICD, или RIP-независимой деградацией ЕpICD.

#### **Экспрессия ЕpСAM в нормальных тканях**

Выраженность экспрессии ЕpСAM в нормальных тканях обсуждается в ряде работ. Наибольший

уровень экспрессии ЕpСAM имеет толстая кишка. Не экспрессируют ЕpСAM эпидермальные кератиноциты, гепатоциты, кортикальные эпителиальные клетки тимуса и миоэпителиальные клетки. Напротив, указывается, что ЕpСAM широко экспрессируется в клетках карцином человека, особенно в аденокарциномах и плоскоклеточных карциномах [3]. В нормальных органах отмечен разный уровень экспрессии белка ЕpСAM. К органам с высокой экспрессией ЕpСAM относятся паратиреоидные железы, 12-перстная кишка, тонкий кишечник, толстый кишечник, аппендикс, прямая кишка, желчный пузырь, почки, придатки яичек, семенные пузырьки, фаллопиевы трубы, кожа. Средний уровень экспрессии наблюдается в щитовидной железе и эндометрии. Низкая степень экспрессии – в ротоглотке, бронхах, легких, поджелудочной железе, яичках, шейке матки, молочной железе. Органы, в которых не обнаружена экспрессия белка ЕpСAM, – головной мозг, надпочечники, слизистая рта, слюнные железы, пищевод, желудок, печень, мочевого пузырь, простата, влагалище, яичники, тонзиллы, сердечная мышца, гладкомышечная ткань, скелетные мышцы, жировая ткань, селезенка, лимфоузлы, костный мозг [39]. А. Vantikassegn et al. (2015) указывают, что существуют фракции ЕpСAM<sup>pos</sup> CD45<sup>pos</sup>, которые являются иммунными клетками [40]. Такие клетки могут быть ошибочно расценены как гибридные ЦОК.

#### **ЕpСAM при регенерации и неоплазии**

Если в нормальных гепатоцитах ЕpСAM не экспрессируется, то в так называемых регенераторных кластерах, которые включают гепатоциты, холангиоциты и клетки-предшественники, играет важную роль в регенерации печени [41]. В плоском эпителии шейки матки экспрессия ЕpСAM увеличивалась от интраэпителиальной неоплазии низкой степени до высокой степени и коррелировала с повышенной пролиферацией [42]. В предстательной железе экспрессия ЕpСAM также увеличивалась в ряду «нормальная ткань – интраэпителиальная неоплазия – аденокарцинома» [43, 44]. Экспрессия ЕpСAM наблюдалась при доброкачественных заболеваниях [45].

#### **Экспрессия ЕpСAM в карциномах**

Если в нормальных эпителиальных тканях ЕpСAM экспрессируется на латеральной мембране, то в карциномах наблюдается мембранная экспрессия на всей поверхности клетки, часто также сочетающаяся с цитоплазматическим окрашиванием [28, 46]. Представление о частоте экспрессии ЕpСAM в карциномах дает крупное исследование Р. Went et al. (2006) [43]. Изучив 4 046 случаев карцином, авторы показали высокий уровень экспрессии ЕpСAM при раке толстой кишки (97,7 %, n=1186), желудка (90,7 %, n=473), предстательной железы (87,2 %, n=414) и легких (63,9 %, n=1287).

ЕpСAM экспрессируется в карциномах с разной степенью выраженности. Самые высокие уровни

экспрессии ЕрСАМ наблюдаются в аденокарциномах поджелудочной железы, толстой кишки и простаты [47]. В отличие от других карцином при раке простаты наблюдалось снижение экспрессии ядерного ЕрICD и мембранного ЕрЕХ по сравнению с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и нормальными тканями предстательной железы [48]. R. Ralhan et al. (2010) описывают ядерную и цитоплазматическую экспрессию ЕрICD при РМЖ, предстательной железы, при раке головы и шеи, пищевода, легких, толстой кишки, печени, мочевого пузыря, поджелудочной железы и яичников. В соответствующих нормальных тканях отмечена мембранная экспрессия, но отсутствовала внутриклеточная [49].

#### **Экспрессия ЕрСАМ при карциномах ассоциирована как с неблагоприятным, так и с благоприятным прогнозом**

В исследовании P. Went et al. (2006) при анализе 4 046 случаев рака толстой кишки, желудка, простаты и легких не обнаружено значимой корреляции между экспрессией ЕрСАМ и клиническими проявлениями злокачественного процесса [43]. Однако многочисленные исследования свидетельствуют о том, что ЕрСАМ может действовать либо как опухолевый промотор, либо как супрессор, в зависимости от типа рака человека и микроокружения опухоли [16, 50].

Подробный анализ прогностической значимости ЕрСАМ при карциномах различной локализации представлен в обзоре B.T. van der Gun et al. [21]. Экспрессия ЕрСАМ является отрицательным прогностическим маркером при РМЖ, яичников, поджелудочной железы, мочевого пузыря и желчного пузыря. Экспрессия ЕрСАМ любой степени выраженности при РМЖ с лимфогенными метастазами и раке яичников связана с плохой общей выживаемостью [51, 52]. Высокая экспрессия ЕрСАМ при карциномах яичника наблюдается в низкодифференцированных опухолях и коррелирует с уменьшением показателей общей выживаемости [52]. Ядерная экспрессия ЕрICD является маркером более агрессивного поведения при плоскоклеточном раке полости рта, раке щитовидной железы, РМЖ, раке поджелудочной железы, холангиокарциноме и аденокарциноме [19, 53–55]. В карциномах щитовидной железы потеря мембранного ЕрЕХ сопровождалась повышением цитоплазматического и ядерного ЕрICD и ядерной локализацией β-катенина при плохом прогнозе течения заболевания [17]. В противоположность этому высокие уровни ЕрСАМ коррелируют с увеличением выживаемости при карциномах почек, щитовидной железы, колоректальном раке, раке желудка [8, 43, 56]. Дополнительным аргументом в пользу положительной роли экспрессии ЕрСАМ при колоректальном раке служат данные о том, что снижение экспрессии ЕрСАМ на инвазивном крае опухоли коррелировало с более высокой степенью

злокачественности опухоли и риском местного рецидива [28].

В качестве аргумента в пользу благоприятной ассоциации экспрессии ЕрСАМ B.T. van der Gun et al. (2010) приводят данные о том, что при светлоклеточном раке почки в метастазах экспрессия ЕрСАМ была редкой, а в первичной опухоли – выраженной, и это было связано с лучшей выживаемостью. При раке щитовидной железы аргументом считали низкую экспрессию ЕрСАМ в менее дифференцированных опухолях и корреляцию высокой экспрессии с улучшением выживаемости [21]. Стоит согласиться с авторами, что снижение экспрессии ЕрСАМ в этих опухолях может отражать общую дедифференцировку опухоли. Повидимому, лучший прогноз высокой экспрессии ЕрСАМ при раке почки и щитовидной железы связан не столько со специфическими эффектами ЕрСАМ, сколько с более высокой степенью дифференцировки. Отсутствие связи экспрессии ЕрСАМ с клинико-патологическими характеристиками отмечено и при аденокарциноме легкого [43, 57]. Противоречива информация о роли ЕрСАМ при раке пищевода. При плоскоклеточном раке пищевода выраженная экспрессия ЕрСАМ связана с высокими показателями выживаемости [58]. В противоположность этому, по данным N.H. Stoecklein et al., высокий уровень экспрессии ЕрСАМ при раке пищевода рассматривается как независимый прогностический фактор снижения выживаемости [59].

#### **Экспрессия ЕрСАМ при разных молекулярно-биологических подтипах РМЖ**

Накопление ЕрICD в ядре на ранней стадии РМЖ предсказывает агрессивное клиническое течение [55]. При первичном и метастатическом РМЖ ЕрСАМ сверхэкспрессируется в 100–1000 раз. Подавление экспрессии ЕрСАМ с помощью короткой интерферирующей РНК приводило к снижению пролиферативной способности четырех клеточных линий РМЖ, ингибировало миграционные и инвазивные свойства клеток линии рака молочной железы MDA-MB-23, а также увеличивало белковую экспрессию Е-кадгерина и бета-катенина [60]. Оказалось, что экспрессия ЕрСАМ имеет обратную зависимость от экспрессии эстрогена и положительную связь с экспрессией HER2 [61].

В исследовании S.D. Soysal et al. (2013) показано, что в группе с ЕрСАМ-положительным РМЖ чаще, чем в группе с ЕрСАМ-отрицательным, встречались случаи с III степенью злокачественности, со средним размером опухоли pT3–pT4 и с лимфогенными метастазами (pN2). Частота ЕрСАМ-положительных и ЕрСАМ-отрицательных случаев была не одинаковой при разных молекулярно-биологических подтипах РМЖ. При HER2-позитивном и базальноподобном подтипах чаще встречались ЕрСАМ-положительные случаи. При



люминальном В HER2-негативном раке различий не было. При люминальном А и люминальном В HER2-позитивном подтипах чаще встречаются ЕрСAМ-отрицательные случаи [61]. Ассоциация экспрессии ЕрСAМ с общей выживаемостью также зависела от молекулярно-биологического подтипа РМЖ. Отсутствовала зависимость при люминальном А подтипе. Экспрессия была связана с худшей выживаемостью при люминальном В HER2-негативном, люминальном В HER2-позитивном и базальноподобном подтипах. Парадоксальным образом при HER2-позитивном РМЖ выживаемость была лучше [61].

#### **Клиническое значение ЕрСAМ<sup>low</sup> и ЕрСAМ<sup>loss</sup> ЦОК**

Если исследователи ставили перед собой цель выявлять не только ЦОК с выраженной, но и со слабой экспрессией ЕрСAМ, то такие клетки обычно обнаруживали в достаточно большом количестве. Многие из используемых антител против ЕрСAМ не имеют идентифицированного сайта связывания антигена. Например, среди пациентов с раком простаты 53 % имели  $\geq 5$  ЕрСAМ<sup>high</sup> ЦОК, а 28 % –  $\geq 5$  ЕрСAМ<sup>low</sup> ЦОК. У пациенток с РМЖ в 32 % случаев имелись  $\geq 5$  ЕрСAМ<sup>high</sup> ЦОК и 36 % –  $\geq 5$  ЕрСAМ<sup>low</sup> ЦОК [62]. Снижение экспрессии ЕрСAМ (ЕрСAМ<sup>low</sup>) может быть проявлением частичного (гибридного) ЭМП [10, 63, 64].

У пациентов с метастатическим раком легких отсутствовала значимая корреляция между наличием ЕрСAМ<sup>low</sup> ЦОК и общей выживаемостью [65]. В обзоре С. Nicolazzo et al. (2019) указывается, что при многих карциномах имеются доказательства того, что ЦОК не экспрессируют или экспрессируют низкий уровень ЕрСAМ. В этом же обзоре обобщены результаты оценки клинического значения ЕрСAМ<sup>low</sup> ЦОК. Заключается, что при наличии  $\geq 5$  ЕрСAМ<sup>high</sup> ЦОК выживаемость меньше, в то время как наличие  $\geq 5$  ЕрСAМ<sup>low</sup> ЦОК не было связано с выживаемостью [66]. Наличие ЕрСAМ<sup>low</sup> ЦОК было связано с глубиной прорастания опухоли, метастазами в лимфатические узлы и повышенной степенью злокачественности при раке желудка и эндометрия [67, 68].

Не обнаруживаемые с помощью «CellSearch» ЕрСAМ-отрицательные ЦОК коррелируют с плохим прогнозом при колоректальном раке у пациентов, получавших антиангиогенную терапию, а также с метастазами в головной мозг при тройном негативном РМЖ [69, 70]. Выявление с помощью проточной цитометрии ЕрСAМ-отрицательных ЦОК наблюдалось у пациентов с РМЖ со значительно сниженной общей выживаемостью [71].

#### **ЕрСAМ в ЦОК и диссеминированных опухолевых клетках**

Количественное сравнение экспрессии ЕрСAМ на шести клеточных линиях, на ЦОК и клетках первичной опухоли при карциноме молочной железы позволило авторам сделать заключение о

10-кратном снижении экспрессии ЕрСAМ в ЦОК по сравнению с первичными опухолями [37]. Для выделения, как полагают авторы, «мезенхимальных» ЦОК (метастатического типа) используют комбинацию антител против ЕрСAМ и виментина [72]. Ксенотрансплантаты клеточных линий РМЖ в месте инъекции мышам и в метастазах экспрессировали мРНК ЕрСAМ, в то время как в ЦОК она отсутствовала, снижаясь в течение 1 ч после инъекции в кровоток [34].

При колоректальном раке обнаружено снижение экспрессии гена ЕрСAМ на ЦОК по сравнению с первичными опухолями [73]. При карциномах пищевода в  $\frac{2}{3}$  случаев в костном мозге обнаруживались диссеминированные клетки. При этом они характеризовались сниженной экспрессией ЕрСAМ, несмотря на сильную экспрессию ЕрСAМ в первичных опухолях [26]. Наличие при раке пищевода ЕрСAМ-положительных диссеминированных опухолевых клеток в лимфатических узлах является независимым индикатором плохого прогноза [59]. Обнаружение в безметастатических лимфатических узлах ЕрСAМ-положительных диссеминированных опухолевых клеток также было независимым прогностическим фактором снижения выживаемости при раке желудка [74].

#### **ЕрСAМ в метастазах**

Данные об экспрессии ЕрСAМ в метастазах противоречивы. Экспрессия ЕрСAМ в метастазах при раке почки была ниже по сравнению с первичными опухолями [75]. При РМЖ и простаты, наоборот, более высокая экспрессия ЕрСAМ наблюдалась в метастатических поражениях по сравнению с первичными опухолями [76, 77]. В рецидивных и метастатических опухолях карцином яичника наблюдались более высокие уровни экспрессии ЕрСAМ по сравнению с первичными опухолями [78]. Экспрессия ЕрСAМ в метастазах карциномы толстой кишки зависела от величины метастаза: небольшие метастазы были ЕрСAМ-негативными, в больших метастазах определялся такой же уровень экспрессии, как и в первичной опухоли [79].

#### **Обсуждение**

Таким образом, многочисленные исследования позволяют считать, что ЕрСAМ играет заметную роль в канцерогенезе и прогрессировании опухоли, включая развитие метастазов при различных типах карцином. ЕрСAМ служит основным маркером ЦОК, позволяющим выделять и изучать их. Многие в механизмах участия ЕрСAМ-положительных ЦОК остается недостаточно изученным. Однако еще меньше информации о слабо экспрессирующих или вовсе не экспрессирующих ЕрСAМ ЦОК.

Обобщение известных фактов дает представление о множественности ситуаций, при которых в разных компартментах клеток карцином могут

обнаруживаться различные домены ЕрСАМ или молекула в целом. Результат зависит от специфичности антител и метода исследования. Возможности исследования ЕрСАМ ограничены, поскольку используемые антитела, как правило, специфичны к внеклеточному домену ЕрСАМ [9].

Многие из используемых против ЕрСАМ антител не имеют идентифицированного сайта связывания антигена. Вследствие этого затруднительна интерпретация результатов обнаружения ЕрСАМ внутри клеток при иммуногистохимических исследованиях и при использовании проточной цитометрии с предварительной пермеабиллизацией клеток. Нормальным является наличие в клетке ЕрICD вследствие RIP опосредованного протеолиза ЕрСАМ. Однако описано наличие внеклеточного и трансмембранного доменов, при отсутствии в клетках ЕрICD. Предполагают, что отсутствие ЕрСАМ в цитоплазме и ядре клетки может быть обусловлено двумя процессами: отсутствием RIP-опосредованного протеолиза ЕрСАМ, вследствие чего нет внутриклеточного ЕрICD, или RIP-независимой деградацией ЕрICD. При RIP-независимой активации ЕрСАМ, которая приводит к избирательной деградации ЕрICD, на клеточной поверхности сохраняется ЕрEX [13].

Поскольку активация ЕрСАМ-связанных функций сопряжена с протеолизом, который сопровождается, в частности, отщеплением внеклеточного домена, важно понимание механизма этого процесса. Становится понятным, что клетка с активацией ЕрСАМ временно может определяться как ЕрСАМ-отрицательная.

В связи с множественностью механизмов потери мембранной экспрессии ЕрСАМ, во-первых, без достаточной глубины исследования затруднительна правильная интерпретация результатов, во-вторых, в части случаев множественность механизмов объясняет противоречивость результатов исследований. Можно назвать шесть причин отсутствия мембранной экспрессии ЕрСАМ. Существование части из них не вызывает сомнения, наличие других скорее предполагается, наконец, третья группа включает мнимое отсутствие мембранной экспрессии ЕрСАМ, связанное с методами определения. К первым относятся RIP, ЭМП, эндоцитоз и подавление транскрипции гена ЕрСАМ из-за гиперметилирования его промотора. Скорее, предполагаемым является подавление экспрессии ЕрСАМ при интравазации. Третья группа причин связана либо с экспрессией изоформ ЕрСАМ, либо с изменением эпитопов ЕрСАМ под влиянием химиотерапии. В результате используемые антитела теряют аффинность к антигенам и не могут связываться с эпитопами антигена ЕрСАМ.

Имеются косвенные аргументы в пользу возможности потери экспрессии ЕрСАМ при интравазации. Несмотря на гетерогенность экспрессии ЕрСАМ в ЦОК от гипер- до слабовыраженной и полного отсутствия, следует обратить внимание

на исследования, демонстрирующие снижение по сравнению с первичной опухолью степени экспрессии белка как в ЦОК, так и в диссеминированных опухолевых клетках. Эти результаты вместе со знанием о наличии среди ЦОК ЕрСАМ<sup>low</sup> и ЕрСАМ<sup>loss</sup> клеток можно рассматривать как аргумент в пользу высокой вероятности того, что по крайней мере у части клеток опухоли при интравазации уменьшается количество молекул ЕрСАМ на мембране. Хотя данные об уровне экспрессии ЕрСАМ в метастазах по сравнению с первичной опухолью неоднозначны, имеются данные, которые тоже можно отнести в пользу возможности потери ЕрСАМ при интравазации. Это касается наблюдения, в котором экспрессия ЕрСАМ в метастазах карциномы толстой кишки зависела от величины метастаза: в небольших метастазах она отсутствовала, а в больших была такой же, как и в первичной опухоли.

Все механизмы потери мембранной экспрессии ЕрСАМ, с которой связана вероятность локализации доменов в цитоплазме и ядре, можно разделить на две группы: имеющие патогенетическое значение для прогрессирования карцином и не влияющие на ее развитие. К патогенетически значимым относятся механизмы, реализуемые при RIP, ЭМП, эндоцитозе и подавлении транскрипции гена ЕрСАМ. Реализация этих механизмов будет способствовать или препятствовать выполнению основных биологических функций ЕрСАМ (регуляция генов, пролиферация, участие в ЭМП, приобретение стволовых свойств и взаимодействие с молекулами клеточной адгезии).

Результаты изучения клинического значения отсутствия мембранной экспрессии ЕрСАМ противоречивы. Наряду с данными об отсутствии его значимой связи с клиническими проявлениями, есть указания на ассоциацию ЕрСАМ отрицательных ЦОК со значительно сниженной общей выживаемостью при раке молочной железы и у пациентов с метастазами в головной мозг при тройном негативном РМЖ.

Кроме названных механизмов/причин отсутствия мембранной экспрессии ЕрСАМ при интерпретации результатов изучения ЕрСАМ в клетках карцином, следует учитывать aberrantный характер его экспрессии. Если в нормальных эпителиальных тканях ЕрСАМ экспрессируется на базолатеральной мембране, то в карциномах наблюдается мембранная экспрессия на всей поверхности клетки, часто также сочетающаяся с цитоплазматическим окрашиванием. Остается неизвестным, насколько aberrантно экспрессируемый ЕрСАМ способен выполнять функции, связанные с опухолевым прогрессированием.

Чтобы понять значение исчезновения мембранной экспрессии ЕрСАМ, как и обнаружения его доменов внутри клеток, полезно было бы знать механизм потери в каждом случае. Это позволило бы понять, способен ли он выполнять одну или



нескольких вышеуказанных функций EpCAM. Такой подход помог бы объяснить противоречивость результатов, характеризующих роль EpCAM в прогрессировании при разных карциномах.

Из приведенного в обзоре материала следует, что имеются факты, связывающие с плохим или более благоприятным прогнозом течения карцином либо повышенную экспрессию EpCAM в целом, либо ядерную локализацию EpICD. Анализ этих фактов выявляет ассоциации, которые вряд ли являются случайными, между плохим или благоприятным прогнозом и повышенной экспрессией EpCAM в карциномах, с одной стороны, и выраженностью экспрессии EpCAM в нормальных тканях – источниках карцином – с другой. Из 5 карцином, при которых гиперэкспрессия EpCAM связана с плохим прогнозом, – четыре (РМЖ, яичников, поджелудочной железы и мочевого пузыря) возникают в органах с низкой экспрессией EpCAM в условиях нормы и только карцинома желчного пузыря развивается в ткани с высоким уровнем экспрессии EpCAM в нормальной ткани.

В противоположность этому из 4 карцином с более благоприятным прогнозом при гиперэкспрессии EpCAM три (рак почек, щитовидной железы, колоректальная карцинома) возникают в органах с высоким уровнем экспрессии EpCAM в нормальной ткани. Исключение – рак желудка, который развивается в ткани с низким уровнем экспрессии EpCAM в нормальной ткани. Можно допустить, что aberrантно высокая экспрессия EpCAM в карциномах, ассоциированная с плохим прогнозом, связана с патогенетически значимыми для прогрессирования функциями EpCAM (пролиферация, участие в ЭМП, способствование стволости клеток, взаимодействие с молекулами клеточной адгезии, инвазия).

Благоприятный же прогноз гиперэкспрессии EpCAM для карцином с исходно высоким уровнем его экспрессии в нормальных тканях может быть сопряжен с более высоким уровнем дифференцировки в этих случаях, маркером которой и является сохранение способности к экспрессии EpCAM. Предотвращение дедифференцировки в этих случаях, по-видимому, имеет большее значение для

прогноза, чем неблагоприятные патогенетические функции, связанные с гиперэкспрессией EpCAM. Остается не понятной ассоциация экспрессии EpCAM с лучшей выживаемостью при HER2-позитивном РМЖ.

В то же время транслокация EpICD в ядра клеток карцином (при РМЖ, раке полости рта, холангиоцеллюлярной карциноме, карциномах щитовидной железы и толстой кишки), сопряженная с развитием ЭМП и обеспечивающая сигнал для пролиферации, стволости, якорь-независимого роста и инвазивности, независимо от уровня экспрессии EpCAM в нормальных тканях ассоциирована с плохим прогнозом.

С частичным развитием ЭМП связана и низкая степень или потеря экспрессии EpCAM. EpCAM<sup>low</sup> ЦОК не выделяются при использовании технологии «CellSearch», в связи с чем они плохо изучены [34, 35].

Видимо, поэтому имеющиеся данные о клиническом значении таких ЦОК противоречивы. Указывают, что наличие EpCAM<sup>low</sup> ЦОК было связано с глубиной прорастания опухоли и метастазами в лимфатические узлы при раке желудка и эндометрия.

При использовании EpCAM как индикатора ЦОК и исследовании его патогенетической и клинической роли необходимо, чтобы дизайн исследований включал методы, позволяющие выделять EpCAM<sup>high</sup>, EpCAM<sup>low</sup> и EpCAM<sup>loss</sup> клетки. Непременно нужно отмечать мембранную, цитоплазматическую и ядерную локализацию EpCAM, учитывая специфичность используемых антител к доменам молекулы. Наиболее информативными являются методы одновременного иммуногистохимического определения мембранной и внутриклеточной экспрессии EpCAM и метод проточной цитометрии с выделением клеток с мембранной экспрессией и после пермеабилзации – с внутриклеточной. Несомненно, появление на рынке антител с высокой специфичностью к EpEX и EpICD и их более широкое использование будут способствовать значительному успеху в понимании места EpCAM в канцерогенезе, прогрессировании и в качестве терапевтической мишени.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brown T.C., Sankpal N.V., Gillanders W.E. Functional Implications of the Dynamic Regulation of EpCAM during Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Biomolecules*. 2021; 11(7): 956. doi: 10.3390/biom11070956.
2. Perelmuter V.M., Grigoryeva E.S., Savelieva O.E., Alifanov V.V., Andrukhova E.S., Zavyalova M.V., Bragina O.D., Garbukov E.Y., Menyailo M.E., Khozyainova A.A., Denisov E.V., Cherdynseva N.V., Tashireva L.A. EpCAM-CD24+ circulating cells associated with poor prognosis in breast cancer patients. *Sci Rep*. 2024; 14(1). doi: 10.1038/s41598-024-61516-2.
3. Yahyazadeh Mashhadi S.M., Kazemianesh M., Arashkia A., Azadmanesh K., Meshkat Z., Golichenari B., Sahebkar A. Shedding light on the EpCAM: An overview. *J Cell Physiol*. 2019; 234(8): 12569–80. doi: 10.1002/jcp.28132.
4. Nicolazzo C., Raimondi C., Francescangeli F., Ceccarelli S., Trenta P., Magri V., Marchese C., Zeuner A., Gradilone A., Gazzaniga P. EpCAM-expressing circulating tumor cells in colorectal cancer. *Int J Biol Markers*. 2017; 32(4): 415–20. doi: 10.5301/ijbm.5000284.
5. Mohtar M.A., Syafruddin S.E., Nasir S.N., Low T.Y. Revisiting the Roles of Pro-Metastatic EpCAM in Cancer. *Biomolecules*. 2020; 10(2). doi: 10.3390/biom10020255.
6. The Cancer Genome Atlas Program (TCGA) [Internet]. Center for Cancer Genomics at the National Cancer Institute. [cited 2024 Sep 2]. URL: <https://www.cancer.gov/tcga>.
7. Hatami R., Siuwerwerts A.M., Izadmehr S., Yao Z., Qiao R.F., Papa L., Look M.P., Smid M., Ohlssen J., Levine A.C., Germain D., Burstein D., Kirschenbaum A., DiFeo A., Foekens J.A., Narla G. KLF6-SV1 drives breast cancer metastasis and is associated with poor survival. *Sci Transl Med*. 2013; 5(169). doi: 10.1126/scitranslmed.3004688.
8. Schnell U., Cirulli V., Giepmans B.N. EpCAM: structure and function in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1828(8): 1989–2001. doi: 10.1016/j.bbame.2013.04.018.
9. Raimondi C., Nicolazzo C., Gradilone A. Circulating tumor cells isolation: the “post-EpCAM era”. *Chin J Cancer Res*. 2015; 27(5): 461–70. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.06.02.

10. Esлами-S.Z., Cortés-Hernández L.E., Alix-Panabières C. Epithelial Cell Adhesion Molecule: An Anchor to Isolate Clinically Relevant Circulating Tumor Cells. *Cells*. 2020; 9(8). doi: 10.3390/cells9081836.
11. Paschowsky S., Hsiao J.M., Young J.C., Munter L.M. The discovery of proteases and intramembrane proteolysis 1. *Biochem Cell Biol*. 2019; 97(3): 265–9. doi: 10.1139/bcb-2018-0186.
12. Liang K.H., Tso H.C., Hung S.H., Kuan I.I., Lai J.K., Ke F.Y., Chuang Y.T., Liu I.J., Wang Y.P., Chen R.H., Wu H.C. Extracellular domain of EpCAM enhances tumor progression through EGFR signaling in colon cancer cells. *Cancer Lett*. 2018; 433: 165–75. doi: 10.1016/j.canlet.2018.06.040.
13. Gires O., Stoecklein N.H. Dynamic EpCAM expression on circulating and disseminating tumor cells: causes and consequences. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71(22): 4393–402. doi: 10.1007/s00018-014-1693-1.
14. Huang Y., Chanou A., Kranz G., Pan M., Kohlbauer V., Ettinger A., Gires O. Membrane-associated epithelial cell adhesion molecule is slowly cleaved by  $\gamma$ -secretase prior to efficient proteasomal degradation of its intracellular domain. *J Biol Chem*. 2019; 294(9): 3051–64. doi: 10.1074/jbc.M118.005874.
15. Gerlach J.C., Foka H.G., Thompson R.L., Gridelli B., Schmelzer E. Epithelial cell adhesion molecule fragments and signaling in primary human liver cells. *J Cell Physiol*. 2018; 233(6): 4841–51. doi: 10.1002/jcp.26286.
16. Schnell U., Kuipers J., Giepmans B.N. EpCAM proteolysis: new fragments with distinct functions? *Biosci Rep*. 2013; 33(2). doi: 10.1042/BSR20120128.
17. Ralhan R., Cao J., Lim T., Macmillan C., Freeman J.L., Walfish P.G. EpCAM nuclear localization identifies aggressive thyroid cancer and is a marker for poor prognosis. *BMC Cancer*. 2010; 10. doi: 10.1186/1471-2407-10-331.
18. Hachmeister M., Bobowski K.D., Hogl S., Dislich B., Fukumori A., Eggert C., Mack B., Kremling H., Sarrach S., Coscia F., Zimmermann W., Steiner H., Lichtenhaler S.F., Gires O. Regulated intramembrane proteolysis and degradation of murine epithelial cell adhesion molecule mEpCAM. *PLoS One*. 2013; 8(8). doi: 10.1371/journal.pone.0071836.
19. Fong D., Moser P., Kasal A., Seeber A., Gastl G., Martowicz A., Wurm M., Mian C., Obrist P., Mazzoleni G., Spizzo G. Loss of membranous expression of the intracellular domain of EpCAM is a frequent event and predicts poor survival in patients with pancreatic cancer. *Histopathology*. 2014; 64(5): 683–92. doi: 10.1111/his.12307.
20. Winter M.J., Nagelkerken B., Mertens A.E., Rees-Bakker H.A., Briaire-de Bruijn I.H., Litvinov S.V. Expression of Ep-CAM shifts the state of cadherin-mediated adhesions from strong to weak. *Exp Cell Res*. 2003; 285(1): 50–8. doi: 10.1016/s0014-4827(02)00045-9.
21. van der Gun B.T., Melchers L.J., Rutgers M.H., de Leij L.F., McLaughlin P.M., Rots M.G. EpCAM in carcinogenesis: the good, the bad or the ugly. *Carcinogenesis*. 2010; 31(11): 1913–21. doi: 10.1093/carcin/bgq187.
22. Chaves-Perez A., Mack B., Maetzel D., Kremling H., Eggert C., Harreus U., Gires O. EpCAM regulates cell cycle progression via control of cyclin D1 expression. *Oncogene*. 2013; 32(5): 641–50. doi: 10.1038/onc.2012.75.
23. Maaser K., Borlak J. A genome-wide expression analysis identifies a network of EpCAM-induced cell cycle regulators. *Br J Cancer*. 2008; 99(10): 1635–43. doi: 10.1038/sj.bjc.6604725.
24. Pan M., Schinke H., Luxenburger E., Kranz G., Shakhtour J., Libl D., Huang Y., Gaber A., Pavšič M., Lenarčič B., Kitz J., Jakob M., Schwenk-Ziegler S., Canis M., Hess J., Unger K., Baumeister P., Gires O. EpCAM ectodomain EpEX is a ligand of EGFR that counteracts EGF-mediated epithelial-mesenchymal transition through modulation of phospho-ERK1/2 in head and neck cancers. *PLoS Biol*. 2018; 16(9). doi: 10.1371/journal.pbio.2006624.
25. Lin C.W., Liao M.Y., Lin W.W., Wang Y.P., Lu T.Y., Wu H.C. Epithelial cell adhesion molecule regulates tumor initiation and tumorigenesis via activating reprogramming factors and epithelial-mesenchymal transition gene expression in colon cancer. *J Biol Chem*. 2012; 287(47): 39449–59. doi: 10.1074/jbc.M112.386235.
26. Driemel C., Kremling H., Schumacher S., Will D., Wolters J., Lindenlauf N., Mack B., Baldus S.A., Hoya V., Pietsch J.M., Panagiotidou P., Raba K., Vay C., Vallböhmer D., Harreus U., Knoefel W.T., Stoecklein N.H., Gires O. Context-dependent adaption of EpCAM expression in early systemic esophageal cancer. *Oncogene*. 2014; 33(41): 4904–15. doi: 10.1038/onc.2013.441.
27. Martowicz A., Spizzo G., Gastl G., Untergasser G. Phenotype-dependent effects of EpCAM expression on growth and invasion of human breast cancer cell lines. *BMC Cancer*. 2012; 12. doi: 10.1186/1471-2407-12-501.
28. Gosens M.J., van Kempen L.C., van de Velde C.J., van Krieken J.H., Nagtegaal I.D. Loss of membranous Ep-CAM in budding colorectal carcinoma cells. *Mod Pathol*. 2007; 20(2): 221–32. doi: 10.1038/modpathol.3800733.
29. Shi R., Liu L., Wang F., He Y., Niu Y., Wang C., Zhang X., Zhang X., Zhang H., Chen M., Wang Y. Downregulation of cytokeratin 18 induces cellular partial EMT and stemness through increasing EpCAM expression in breast cancer. *Cell Signal*. 2020; 76. doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109810.
30. Huang H.P., Chen P.H., Yu C.Y., Chuang C.Y., Stone L., Hsiao W.C., Li C.L., Tsai S.C., Chen K.Y., Chen H.F., Ho H.N., Kuo H.C. Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) complex proteins promote transcription factor-mediated pluripotency reprogramming. *J Biol Chem*. 2011; 286(38): 33520–32. doi: 10.1074/jbc.M111.256164.
31. Zhang D., Yang L., Liu X., Gao J., Liu T., Yan Q., Yang X. Hypoxia modulates stem cell properties and induces EMT through N-glycosylation of EpCAM in breast cancer cells. *J Cell Physiol*. 2020; 235(4): 3626–33. doi: 10.1002/jcp.29252.
32. Nicolazzo C., Massimi I., Lotti L.V., Vespa S., Raimondi C., Pulcinelli F.M., Gradilone A., Gazzaniga P. Impact of chronic exposure to bevacizumab on EpCAM-based detection of circulating tumor cells. *Chin J Cancer Res*. 2015; 27(5): 491–6. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.04.09.
33. Lu T.Y., Lu R.M., Liao M.Y., Yu J., Chung C.H., Kao C.F., Wu H.C. Epithelial cell adhesion molecule regulation is associated with the maintenance of the undifferentiated phenotype of human embryonic stem cells. *J Biol Chem*. 2010; 285(12): 8719–32. doi: 10.1074/jbc.M109.077081.
34. Gorges T.M., Tinhofer I., Drosch M., Röse L., Zollner T.M., Krahn T., von Ahsen O. Circulating tumour cells escape from EpCAM-based detection due to epithelial-to-mesenchymal transition. *BMC Cancer*. 2012; 12. doi: 10.1186/1471-2407-12-178.
35. Königsberg R., Obermayr E., Bises G., Pfeiler G., Gneist M., Wrba F., de Santis M., Zeillinger R., Hudec M., Dittrich C. Detection of EpCAM positive and negative circulating tumor cells in metastatic breast cancer patients. *Acta Oncol*. 2011; 50(5). doi: 10.3109/0284186X.2010.549151.
36. Alberti S., Ambrogi F., Boracchi P., Fornili M., Querzoli P., Pedriali M., La Sorda R., Lattanzio R., Tripaldi R., Piantelli M., Biganzoli E., Coradini D. Cytoplasmic Trop-1/Ep-CAM overexpression is associated with a favorable outcome in node-positive breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2012; 42(12): 1128–37. doi: 10.1093/jcco/hys159.
37. Rao C.G., Chianese D., Doyle G.V., Miller M.C., Russell T., Sanders R.A. Jr, Terstappen L.W. Expression of epithelial cell adhesion molecule in carcinoma cells present in blood and primary and metastatic tumors. *Int J Oncol*. 2005; 27(1): 49–57.
38. Seeber A., Untergasser G., Spizzo G., Terracciano L., Lugli A., Kasal A., Kocher F., Steiner N., Mazzoleni G., Gastl G., Fong D. Predominant expression of truncated EpCAM is associated with a more aggressive phenotype and predicts poor overall survival in colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2016; 139(3): 657–63. doi: 10.1002/ijc.30099.
39. The human protein atlas. [Internet]. [cited 2024 Sep 2]. URL: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000119888-EPCAM/tissue>.
40. Bantikassegn A., Song X., Politi K. Isolation of epithelial, endothelial, and immune cells from lungs of transgenic mice with oncogene-induced lung adenocarcinomas. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2015; 52(4): 409–17. doi: 10.1165/rcmb.2014-0312MA.
41. Hattoum A., Rubin E., Orr A., Michalopoulos G.K. Expression of hepatocyte epidermal growth factor receptor, FAS and glypican 3 in EpCAM-positive regenerative clusters of hepatocytes, cholangiocytes, and progenitor cells in human liver failure. *Hum Pathol*. 2013; 44(5): 743–9. doi: 10.1016/j.humpath.2012.07.018.
42. Litvinov S.V., van Driel W., van Rhijn C.M., Bakker H.A., van Krieken H., Fleuren G.J., Warnaar S.O. Expression of Ep-CAM in cervical squamous epithelia correlates with an increased proliferation and the disappearance of markers for terminal differentiation. *Am J Pathol*. 1996; 148(3): 865–75.
43. Went P., Vasei M., Bubendorf L., Terracciano L., Tornillo L., Riede U., Kononen J., Simon R., Sauter G., Baueerle P.A. Frequent high-level expression of the immunotherapeutic target Ep-CAM in colon, stomach, prostate and lung cancers. *Br J Cancer*. 2006; 94(1): 128–35. doi: 10.1038/sj.bjc.6602924.
44. Poczek R.B., Myers R.B., Manne U., Oelschlager D.K., Weiss H.L., Bostwick D.G., Grizzle W.E. Ep-Cam levels in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol*. 1999; 162(4): 1462–6.
45. Gabriel M.T., Calleja L.R., Chalopin A., Ory B., Heymann D. Circulating Tumor Cells: A Review of Non-EpCAM-Based Approaches for Cell Enrichment and Isolation. *Clin Chem*. 2016; 62(4): 571–81. doi: 10.1373/clinchem.2015.249706.
46. Yanamoto S., Kawasaki G., Yoshitomi I., Iwamoto T., Hirata K., Mizuno A. Clinicopathologic significance of EpCAM expression in squamous cell carcinoma of the tongue and its possibility as a potential target for tongue cancer gene therapy. *Oral Oncol*. 2007; 43(9): 869–77. doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.10.010.
47. Went P.T., Lugli A., Meier S., Bundi M., Mirlacher M., Sauter G., Dirnhöfer S. Frequent EpCam protein expression in human carcinomas. *Hum Pathol*. 2004; 35(1): 122–8. doi: 10.1016/j.humpath.2003.08.026.
48. Assi J., Srivastava G., Matta A., MacMillan C., Ralhan R., Walfish P.G. Nuclear Ep-ICD expression is a predictor of poor prognosis in “low risk” prostate adenocarcinomas. *PLoS One*. 2015; 10(2). doi: 10.1371/journal.pone.0107586.



49. Ralhan R, He H.C., So A.K., Tripathi S.C., Kumar M., Hasan M.R., Kaur J., Kashat L., MacMillan C., Chauhan S.S., Freeman J.L., Walfish P.G. Nuclear and cytoplasmic accumulation of Ep-ICD is frequently detected in human epithelial cancers. *PLoS One*. 2010; 5(11). doi: 10.1371/journal.pone.0014130.
50. Fan Q., Cheng J.C., Qiu X., Chang H.M., Leung P.C. EpCAM is up-regulated by EGF via ERK1/2 signaling and suppresses human epithelial ovarian cancer cell migration. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015; 457(3): 256–61. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.12.097.
51. Spizzo G., Went P., Dirnhofer S., Obrist P., Simon R., Spichtin H., Maurer R., Metzger U., von Castelberg B., Bart R., Stopatschinskaya S., Köchli O.R., Haas P., Mross F., Zuber M., Dietrich H., Bischoff S., Mir-lacher M., Sauter G., Gastl G. High Ep-CAM expression is associated with poor prognosis in node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2004; 86(3): 207–13. doi: 10.1023/B:BREA.0000036787.59816.01.
52. Spizzo G., Went P., Dirnhofer S., Obrist P., Moch H., Baeuerle P.A., Mueller-Holzner E., Marth C., Gastl G., Zeimet A.G. Overexpression of epithelial cell adhesion molecule (Ep-CAM) is an independent prognostic marker for reduced survival of patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006; 103(2): 483–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.03.035.
53. Somasundaram R.T., Kaur J., Leong I., MacMillan C., Witterick I.J., Walfish P.G., Ralhan R. Subcellular differential expression of Ep-ICD in oral dysplasia and cancer is associated with disease progression and prognosis. *BMC Cancer*. 2016; 16. doi: 10.1186/s12885-016-2507-7.
54. Kunavisarut T., Kak I., Macmillan C., Ralhan R., Walfish P.G. Immunohistochemical analysis based Ep-ICD subcellular localization index (ESLI) is a novel marker for metastatic papillary thyroid microcarcinoma. *BMC Cancer*. 2012; 12. doi: 10.1186/1471-2407-12-523.
55. Srivastava G., Assi J., Kashat L., Matta A., Chang M., Walfish P.G., Ralhan R. Nuclear Ep-ICD accumulation predicts aggressive clinical course in early stage breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2014; 14. doi: 10.1186/1471-2407-14-726.
56. Songun I., Litvinov S.V., van de Velde C.J., Pals S.T., Hermans J., van Krieken J.H. Loss of Ep-CAM (CO17-1A) expression predicts survival in patients with gastric cancer. *Br J Cancer*. 2005; 92(9): 1767–72. doi: 10.1038/sj.bjc.6602519.
57. Kim Y., Kim H.S., Cui Z.Y., Lee H.S., Ahn J.S., Park C.K., Park K., Ahn M.J. Clinicopathological implications of EpCAM expression in adenocarcinoma of the lung. *Anticancer Res*. 2009; 29(5): 1817–22.
58. Kimura H., Kato H., Faried A., Sohma M., Nakajima M., Fukai Y., Miyazaki T., Masuda N., Fukuchi M., Kuwano H. Prognostic significance of EpCAM expression in human esophageal cancer. *Int J Oncol*. 2007; 30(1): 171–9.
59. Stoecklein N.H., Siegmund A., Scheunemann P., Luebke A.M., Erbersdobler A., Verde P.E., Eisenberger C.F., Peiper M., Rehders A., Esch J.S., Knoefel W.T., Hosch S.B. Ep-CAM expression in squamous cell carcinoma of the esophagus: a potential therapeutic target and prognostic marker. *BMC Cancer*. 2006; 6. doi: 10.1186/1471-2407-6-165.
60. Osta W.A., Chen Y., Mikhitarian K., Mitas M., Salem M., Han-nun Y.A., Cole D.J., Gillanders W.E. EpCAM is overexpressed in breast cancer and is a potential target for breast cancer gene therapy. *Cancer Res*. 2004; 64(16): 5818–24. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0754.
61. Soysal S.D., Muenst S., Barbie T., Fleming T., Gao F., Spizzo G., Oertli D., Viehl C.T., Obermann E.C., Gillanders W.E. EpCAM expression varies significantly and is differentially associated with prognosis in the luminal B HER2(+), basal-like, and HER2 intrinsic subtypes of breast cancer. *Br J Cancer*. 2013; 108(7): 1480–7. doi: 10.1038/bjc.2013.80.
62. de Wit S., Manicone M., Rossi E., Lampignano R., Yang L., Zill B., Rengel-Puertas A., Ouhlen M., Crespo M., Berghuis A.M.S., Andree K.C., Vidotto R., Trapp E.K., Tzschaschel M., Colomba E., Fowler G., Flohr P., Rescigno P., Fontes M.S., Zamarchi R., Fehm T., Neubauer H., Rack B., Alunni-Fabbroni M., Farace F., De Bono J., Uzman M.J., Terstap-pen L.W.M.M. EpCAM<sup>high</sup> and EpCAM<sup>low</sup> circulating tumor cells in metastatic prostate and breast cancer patients. *Oncotarget*. 2018; 9(86): 35705–16. doi: 10.18632/oncotarget.26298.
63. Frederick B.A., Helfrich B.A., Coldren C.D., Zheng D., Chan D., Bunn P.A. Jr. Epithelial to mesenchymal transition predicts gefitinib resistance in cell lines of head and neck squamous cell carcinoma and non-small cell lung carcinoma. *Mol Cancer Ther*. 2007; 6(6): 1683–91. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0138.
64. Santisteban M., Reiman J.M., Asiedu M.K., Behrens M.D., Nas-sar A., Kalli K.R., Haluska P., Ingle J.N., Hartmann L.C., Manjili M.H., Radisky D.C., Ferrone S., Knutson K.L. Immune-induced epithelial to mesenchymal transition in vivo generates breast cancer stem cells. *Cancer Res*; 69(7): 2887–95. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3343.
65. de Wit S., van Dalum G., Lenferink A.T., Tibbe A.G., Hiltermann T.J., Groen H.J., van Rijn C.J., Terstappen L.W. The detection of EpCAM(+) and EpCAM(-) circulating tumor cells. *Sci Rep*. 2015; 5. doi: 10.1038/srep12270.
66. Nicolazzo C., Gradilone A., Loreni F., Raimondi C., Gazzaniga P. EpCAM<sup>low</sup> Circulating Tumor Cells: Gold in the Waste. *Dis Markers*. 2019. doi: 10.1155/2019/1718920.
67. Miki Y., Yashiro M., Okuno T., Kitayama K., Tamura T., Toyokawa T., Tanaka H., Muguruma K., Hirakawa K., Ohira M. Clinical significance of EpCAM-negative and CEA-positive circulating tumor cells in gastric carcinoma. *Cancer Research*. 2017; 77(13). doi: 10.1158/1538-7445.AM2017-3791.
68. Wen K.C., Sung P.L., Chou Y.T., Pan C.M., Wang P.H., Lee O.K., Wu C.W. The role of EpCAM in tumor progression and the clinical prognosis of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2018; 148(2): 383–92. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.11.033.
69. Gazzaniga P., Raimondi C., Gradilone A., Di Seri M., Longo F., Cortesi E., Frati L. Circulating tumor cells, colon cancer and bevacizumab: the meaning of zero. *Ann Oncol*. 2011; 22(8): 1929–30. doi: 10.1093/annonc/mdr292.
70. Mezo M., De Giorgi U., Dawood S., Wang X., Valero V., Andreopoulou E., Handy B., Ueno N.T., Reuben J.M., Cristofanilli M. Characterization of metastatic breast cancer patients with nondetectable circulating tumor cells. *Int J Cancer*. 2011; 129(2): 417–23. doi: 10.1002/ijc.25690.
71. Lustberg M.B., Balasubramanian P., Miller B., Garcia-Villa A., Deighan C., Wu Y., Carothers S., Berger M., Ramaswamy B., Macrae E.R., Wesolowski R., Layman R.M., Mrozek E., Pan X., Summers T.A., Shapiro C.L., Chalmers J.J. Heterogeneous atypical cell populations are present in blood of metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2014; 16(2). doi: 10.1186/bcr3622.
72. Satelli A., Brownlee Z., Mitra A., Meng Q.H., Li S. Circulating tumor cell enumeration with a combination of epithelial cell adhesion molecule- and cell-surface vimentin-based methods for monitoring breast cancer therapeutic response. *Clin Chem*. 2015; 61(1): 259–66. doi: 10.1373/clinchem.2014.228122.
73. Steinert G., Schölch S., Niemietz T., Iwata N., Garcia S.A., Behrens B., Voigt A., Kloor M., Benner A., Bork U., Rahbari N.N., Büchler M.W., Stoecklein N.H., Weitz J., Koch M. Immune escape and survival mechanisms in circulating tumor cells of colorectal cancer. *Cancer Res*. 2014; 74(6): 1694–704. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1885.
74. Scheunemann P., Stoecklein N.H., Hermann K., Rehders A., Eisenberger C.F., Knoefel W.T., Hosch S.B. Occult disseminated tumor cells in lymph nodes of patients with gastric carcinoma. A critical appraisal of assessment and relevance. *Langenbecks Arch Surg*. 2009; 394(1): 105–13. doi: 10.1007/s00423-008-0369-4.
75. Went P., Dirnhofer S., Salvisberg T., Amin M.B., Lim S.D., Die-ner P.A., Moch H. Expression of epithelial cell adhesion molecule (Ep-Cam) in renal epithelial tumors. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29(1): 83–8. doi: 10.1097/01.pas.0000.146028.70868.7a.
76. Cimino A., Halushka M., Illei P., Wu X., Sukumar S., Argani P. Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) is overexpressed in breast cancer metastases. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 123(3): 701–8. doi: 10.1007/s10549-009-0671-z.
77. Massoner P., Thomm T., Mack B., Untergasser G., Martowicz A., Bobowski K., Klocker H., Gires O., Puhr M. EpCAM is overexpressed in local and metastatic prostate cancer, suppressed by chemotherapy and modulated by MET-associated miRNA-200c/205. *Br J Cancer*. 2014; 111(5): 955–64. doi: 10.1038/bjc.2014.366.
78. Bellone S., Siegel E.R., Cocco E., Cargnelutti M., Silasi D.A., Azodi M., Schwartz P.E., Rutherford T.J., Pecorelli S., Santin A.D. Over-expression of epithelial cell adhesion molecule in primary, metastatic, and recurrent/chemotherapy-resistant epithelial ovarian cancer: implications for epithelial cell adhesion molecule-specific immunotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2009; 19(5): 860–6. doi: 10.1111/IGC.0b013e318a8331f.
79. Jojović M., Adam E., Zangemeister-Wittke U., Schumacher U. Epithelial glycoprotein-2 expression is subject to regulatory processes in epithelial-mesenchymal transitions during metastases: an investigation of human cancers transplanted into severe combined immunodeficient mice. *Histochem J*. 1998; 30(10): 723–9. doi: 10.1023/a:1003486630314.

Поступила/Received 17.09.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 15.10.2024

Принята к публикации/Accepted 23.10.2024

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Перельмутер Владимир Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6252-5319. ORCID: 0000-0002-7633-9620.



**Таширева Любовь Александровна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4371-5340. Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

**Григорьева Евгения Сергеевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной терапии рака, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7396-7570. Researcher ID (WOS): C-8571-2012. Author ID (Scopus): 21934560600. ORCID: 0000-0003-4737-8951.

**Алифанов Владимир Валерьевич**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7943-5548. Researcher ID (WOS): AAW-8959-2021. Author ID (Scopus): 57225891731. ORCID: 0000-0002-3025-4445.

**Пудова Елена Сергеевна**, младший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3565-7265. Researcher ID (WOS): HLQ-4107-2023. Author ID (Scopus): 57345049300. ORCID: 0000-0003-0909-9206.

**Бузенкова Ангелина Владиславовна**, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7187-6449. Researcher ID (WOS): AAB-3089-2019. Author ID (Scopus): 57203807052. ORCID: 0000-0001-5100-3592.

**Завьялова Марина Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующая кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1229-0323. Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

**Чердынцева Надежда Викторовна**, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5344-0990. Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Перельмутер Владимир Михайлович**: планирование концепции публикации, окончательное редактирование и утверждение текста рукописи.

**Таширева Любовь Александровна**: проверка критически важного интеллектуального содержания.

**Григорьева Евгения Сергеевна**: проверка критически важного интеллектуального содержания.

**Алифанов Владимир Валерьевич**: подбор и анализ литературы, оформление текста статьи.

**Пудова Елена Сергеевна**: редактирование и оформление текста статьи

**Бузенкова Ангелина Владиславовна**: подбор и анализ литературы.

**Завьялова Марина Викторовна**: планирование концепции публикации, окончательное редактирование и утверждение текста статьи.

**Чердынцева Надежда Викторовна**: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

#### Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-15-00135.

#### Конфликт интересов

Автор Перельмутер В.М. (доктор медицинских наук, профессор) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Автор Чердынцева Н.В. (доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН) является заместителем главного редактора. Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

#### ABOUT THE AUTHORS

**Vladimir M. Perelmutter**, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7633-9620.

**Liubov A. Tashireva**, MD, DSc, Head of the Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

**Evgeniya S. Grigoryeva**, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8571-2012. Author ID (Scopus): 21934560600. ORCID: 0000-0003-4737-8951.

**Vladimir V. Alifanov**, MD, PhD, Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAW-8959-2021. Author ID (Scopus): 57225891731. ORCID: 0000-0002-3025-4445.

**Elena S. Pudova**, Junior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): HLQ-4107-2023. Author ID (Scopus): 57345049300. ORCID: 0000-0003-0909-9206.

**Angelina V. Buzenkova**, MD, PhD, Junior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAB-3089-2019. Author ID (Scopus): 57203807052. ORCID: 0000-0001-5100-3592.

**Marina V. Zavyalova**, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

**Nadezhda V. Cherdyntseva**, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, Head of the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Vladimir M. Perelmutter**: study conception, final editing and approval of the manuscript.

**Liubov A. Tashireva**: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Evgeniya S. Grigoryeva**: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Vladimir V. Alifanov**: data collection and analysis, study conception and design.

**Elena S. Pudova**: editing and design of the manuscript.

**Angelina V. Buzenkova**: data collection and analysis.

**Marina V. Zavyalova**: conception and design, final editing and approval of the the manuscript.

**Nadezhda V. Cherdyntseva**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

#### **Funding**

*The study was carried out with financial support from the Russian Science Foundation, grant No. 23-15-00135.*

#### **Conflict of interests**

*Prof. Perelmutter V.M. is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. Prof. Cherdyntseva N.V. is Deputy Editor-in-Chief of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.*