

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Кушлинский Н.Е., Ковалева О.В., Кузьмин Ю.Б., Короткова Е.А., Герштейн Е.С., Булычева И.В., Козлова Е.В., Кудлай Д.А., Подлесная П.А., Грачев А.Н., Кузнецов И.Н., Сушенцов Е.А.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ КОНТРОЛЬНОЙ ТОЧКИ ИММУНИТЕТА VISTA У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ КОСТЕЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, 115478, Москва, Россия

Представлены данные сравнительного иммуноферментного анализа содержания растворимой формы контрольной точки иммунитета VISTA в сыворотке крови 30 здоровых доноров (группа контроля), 79 больных первичными злокачественными (остеосаркома – 30, хондросаркома – 31, хордома – 14) и 14 пограничными (гигантоклеточная опухоль) новообразованиями костей. В общей группе больных злокачественными новообразованиями костей медиана содержания sVISTA в сыворотке крови статистически значимо ниже по сравнению с контролем ($p=0,040$). У больных опухолями костей и здоровых доноров старше 18 лет отмечено снижение с возрастом уровней sVISTA в сыворотке крови. Не выявлено значимых различий концентрации sVISTA между больными остеосаркомой, хондросаркомой и здоровыми донорами. Только у больных хордомой кости уровни sVISTA были статистически значимо ниже, чем в контроле ($p=0,013$). В группах больных хондросаркомой и остеосаркомой кости не отмечено значимых ассоциаций между содержанием sVISTA в сыворотке крови и основными клинико-морфологическими характеристиками заболевания. У больных остеосаркомой не выявлено связи между уровнями sVISTA и показателями общей выживаемости, тогда как у пациентов с хондросаркомой кости отмечена тенденция к благоприятному прогнозу при высоком содержании маркера в сыворотке крови.

Ключевые слова: опухоли костей; sVISTA; остеосаркома; хондросаркома; хордома; сыворотка крови; прогноз

Для цитирования: Кушлинский Н.Е., Ковалева О.В., Кузьмин Ю.Б., Булычева И.В., Козлова Е.В., Короткова Е.А., Герштейн Е.С., Кудлай Д.А., Подлесная П.А., Грачев А.Н., Кузнецов И.Н., Сушенцов Е.А. Клиническая и прогностическая значимость растворимой формы контрольной точки иммунитета VISTA у больных первичными опухолями костей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (9): 533-538. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-9-533-538>

Для корреспонденции: Ковалева Ольга Владимировна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. регуляции клеточных и вирусных онкогенов; e-mail: ovkovaeva@gmail.com

Kushlinskii N.E., Kovaleva O.V., Kuzmin Yu.B., Korotkova E.A., Gershtein E.S., Boulytcheva I.V., Kozlova E.V., Kudlay D.A., Podlesnaya P.A., Gratchev A.N., Kuznetsov I.N., Sushentsov E.A.

CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE SOLUBLE FORM OF THE VISTA IMMUNITY CONTROL POINT IN PATIENTS WITH PRIMARY BONE TUMORS

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Russia

The data of a comparative enzyme-linked immunosorbent assay of the content of the soluble form of the immunity checkpoint VISTA in the blood serum of 30 healthy donors (control group), 79 patients with primary malignant (osteosarcoma – 30, chondrosarcoma – 31, chordoma – 14) and 14 borderline (giant cell tumor) bone neoplasms are presented. In the general group of patients with malignant neoplasms of bones, the median sVISTA content in blood serum is statistically significant lower than in the control ($p = 0.040$). In patients with bone tumors and healthy donors over 18 years of age, there was a decrease with age in serum sVISTA levels. There were no significant differences in sVISTA concentration between patients with osteosarcoma, chondrosarcoma and healthy donors. Only in patients with chordoma were sVISTA levels statistically significant lower than in controls ($p = 0.013$). In the groups of patients with chondrosarcoma and osteosarcoma of the bone, there were no significant associations between the serum sVISTA content and the main clinical and morphological characteristics of the disease. In patients with osteosarcoma, no relationship was found between sVISTA levels and overall survival rates, while in patients with bone chondrosarcoma, there was a tendency towards a favorable prognosis with a high content of the marker in the blood serum.

Key words: bone tumors; sVISTA; osteosarcoma; chondrosarcoma; chordoma; blood serum; prognosis

For citation: Kushlinskii N.E., Kovaleva O.V., Kuzmin Yu.B., Korotkova E.A., Gershtein E.S., Boulytcheva I.V., Kozlova E.V., Kudlay D.A., Podlesnaya P.A., Gratchev A.N., Kuznetsov I.N., Sushentsov E.A. Clinical and prognostic significance of the soluble form of the VISTA immunity control point in patients with primary bone tumors. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (9): 533-538 (in Russ.). <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-9-533-538>

For correspondence: Kovaleva Olga Vladimirovna, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Regulation of Cellular and Viral Oncogenes; e-mail: ovkovaeva@gmail.com

Information about authors:

Kushlinskii N.E., <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>
Kovaleva O.V., <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>

Kuzmin Yu.B., <https://orcid.org/0000-0001-9684-2509>
Korotkova E.A., <https://orcid.org/0000-0002-2509-5232>
Gershtein E.S., <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>
Boulytcheva I.V., <https://orcid.org/0000-0001-7592-4249>
Kozlova E.V., <https://orcid.org/0000-0003-2484-020X>
Kudlay D.A., <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Podlesnaya P.A., <https://orcid.org/0000-0003-2312-5546>
Gratchev A.N., <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>
Kuznetsov I.N., <https://orcid.org/0000-0003-0866-5561>
Sushentsov E.A., <https://orcid.org/0000-0003-3672-1742>

Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*

Acknowledgment. *The study was performed without external funding.*

Received 02.06.2021
Accepted 25.06.2021

Введение. Первичные злокачественные новообразования костей являются относительно редкими и гетерогенными опухолями, чаще встречаются у детей и молодых людей, характеризуются крайне агрессивным клиническим течением, ранним гематогенным метастазированием, в большинстве наблюдений низкой чувствительностью к химиотерапии и неблагоприятным прогнозом [1].

Остеосаркома является наиболее частой злокачественной опухолью кости (36%), за ней следуют хондросаркома (20-25%) и саркома Юинга (16%) [2]. Частота выявления сарком костей связана с возрастной заболеваемостью и варьирует в зависимости от гистологического типа новообразования. Так, например, хондросаркома чаще встречается в возрасте третьего и четвертого десятилетий, пик заболеваемости остеосаркомой наблюдается в период пубертата в возрасте от 16 до 18 лет, когда начинают активно функционировать половые железы.

В связи с низкой чувствительностью злокачественных опухолей костей к различным схемам химиотерапии, активно осуществляется поиск новых мишеней лекарственной терапии. В настоящее время особый интерес представляют различные виды иммунотерапии, направленной на активацию противоопухолевого иммунного ответа, и которые активно внедряются в повседневную клиническую практику.

Современные успехи иммунотерапии опухолей с применением ингибиторов контрольных точек CTLA-4, PD-1/PD-L1 усиливают интерес исследователей к изучению других членов семейства B7. Одной из таких «контрольных точек иммунитета» является белок семейства B7 – VISTA (B7-H5), который принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов (Ig) и регулирует активность Т-лимфоцитов. Наряду со своими близкими гомологами PD-1 и CTLA-4, VISTA способен как активировать, так и подавлять иммунореактивность Т-клеток. У человека наиболее высокая экспрессия этого белка наблюдается в моноцитах, нейтрофилах и дендритных клетках, промежуточный уровень экспрессии VISTA отмечен в CD4+ и CD8+ Т-клетках, а в NK- и В-клетках данный белок не экспрессируется [3]. VISTA является трансмембранным белком I типа с одним N-концевым доменом IgV. Имеет консервативный SH2-связывающий мотив в цитоплазматическом участке, потенциально способный связывать белки семейства STAT. Накопленные данные позволяют предположить, что в контексте иммунной регуляции VISTA может действовать и в качестве лиганда, и в качестве рецептора.

В последние годы проводятся исследования растворимых форм контрольных точек иммунитета у больных саркомами костей, которые в литературе представлены единичными публикациями [4, 5].

Помимо мембранно-связанной формы VISTA, описана также растворимая форма данного белка (sVISTA), способная подавлять пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов [6]. Экспрессию VISTA на различных типах клеток активно изучают в качестве прогностического маркера в онкологии, в то время как о его растворимой форме известно крайне мало.

Цель данного исследования – сравнительная оценка содержания растворимой формы VISTA в сыворотке крови практически здоровых доноров, больных пограничными и злокачественными опухолями костей различных гистологических типов, а также анализ взаимосвязи уровня данного маркера с основными клиническими и морфологическими особенностями опухолей костей и их прогнозом.

Материал и методы. В исследование включены 79 больных злокачественными новообразованиями костей в возрасте от 19 до 73 лет (средний возраст 40,8 лет), 14 больных пограничными опухолями костей (гигантоклеточная опухоль) в возрасте от 24 до 43 лет (средний возраст 32,7 года) и 30 практически здоровых доноров в возрасте от 22 до 76 лет (средний возраст 36,4 года), составивших группу контроля. Все пациенты прошли обследование и лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава РФ. Новообразование кости у всех больных выявлено впервые и подтверждено данными гистологического исследования согласно Международной классификации опухолей костей (ВОЗ, 2013).

Группу злокачественных новообразований костей составили три гистологических типа: остеосаркома ($n=34$), хондросаркома ($n=31$), хордома ($n=14$). Данные о больных злокачественными опухолями костей представлены в табл. 1.

Имуноферментный анализ. Концентрацию белка sVISTA определяли в сыворотке крови, полученной по стандартной методике с использованием ЭДТА до начала специфического лечения, с помощью набора реактивов для прямого иммуноферментного анализа (Human VISTA/B7-H5/PD-1H ELISA Kit; RayBiotech, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркера выражали в нанogramмах (нг) на 1 мл сыворотки крови.

Таблица 1

Характеристика больных злокачественными новообразованиями костей

Критерии	Остеосаркома (n=34)	Хондросаркома (n=31)	Хордома (n=14)
Возраст, годы	34,6 (19-60)	41,9 (20-60)	53,9 (31-73)
Стадия:			
I-II	25	25	13
III-IV	9	6	1
Степень дифференцировки опухоли:			
G1-G2	31	24	2
G3	3	7	12
Тип пораженной опухолью кости:			
трубчатая (Тр)	22	14	-
губчатая (Г)	12	17	14

Таблица 2

Уровни sVISTA в сыворотке крови здоровых доноров, больных пограничными и злокачественными опухолями костей

Группы обследованных	Число наблюдений	Уровни sVISTA, нг/мл		
		Медиана	Квартили	p
Контроль ¹	30	4,64	0,88-14,39	-
Пограничные опухоли костей ²	14	0,77	0,34-5,97	1vs2 p=0,064
Злокачественные новообразования костей ³	79	1,21	0,4-8,57	1vs3 p=0,040*

Примечание. Здесь и в табл. 3 надстрочными цифрами обозначены группы сравнения для статистического анализа. * – здесь и в табл. 3 обозначает статистически значимое отличие.

Статистический анализ клинико-лабораторных данных. Полученные данные обрабатывали с помощью программы GraphPad Prizm 9.0. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Для анализа выживаемости группы были сформированы относительно медианы содержания sVISTA. Анализ выживаемости проводили с помощью построения кривых дожития по методу Каплана–Майера. Сравнение статистической значимости различий выполняли при использовании логарифмического рангового критерия. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Данные сравнительного анализа уровней sVISTA в сыворотке крови здоровых доноров (группа контроля), больных пограничными и злокачественными опухолями костей представлены в табл. 2.

В группе больных первичными злокачественными новообразованиями костей медиана содержания sVISTA в сыворотке крови статистически значимо ниже по сравнению с таковой в контроле ($p=0,040$). Показатели маркера у пациентов с пограничными опухолями костей также ниже, чем в контрольной группе, однако данные не достигали статистической значимости ($p=0,064$). Проведенный анализ диагностической информативности sVISTA в сыворотке крови с помощью оценки его чувствительности и специфичности методом построения ROC кривых и вычисления площади под ними (AUC) не выявил их значимости. Результаты представлены на рис. 1.

Сравнительный анализ концентрации sVISTA в сыворотке крови больных различными гистологическими типами опухолей костей показал, что наименьшие уровни маркера обнаружены при хордоме (медиана 0,46 нг/мл),

а наибольшие – при остеосаркоме (медиана 1,78 нг/мл). Результаты представлены в табл. 3. Только у больных хордомой кости уровни sVISTA в сыворотке крови статистически значимо отличались от таковых в контрольной группе ($p=0,013$).

Представленные в литературе данные свидетельствуют о том, что содержание в крови белков «контрольных точек иммунитета» может изменяться с возрастом. Так как опухоли костей часто встречаются у пациентов молодого возраста, для анализа данного раздела исследования нами были исключены пациенты моложе 18 лет, а группы сравнения максимально возможно уравнили по возрасту. Так как минимальное содержание sVISTA наблюдали в группе хордом, а максимальное – в группе остеосарком, необходимо отметить, что средний возраст пациентов в группе хордом составил 53,9 года, а в группе остеосарком – 34,6 года и это подтверждает наше предположение о том, что на уровни sVISTA в сыворотке крови может влиять не только гистологический тип опухоли, но и возраст пациентов.

Провели анализ клинической и прогностической значимости sVISTA в сыворотке крови пациентов с различными гистологическими типами опухолей костей. Для группы больных хордомой кости проведение такого анализа оказалось невозможным, так как подавляющее большинство пациентов находилось в одной стадии заболевания и на этапе наблюдения все пациенты были живы. На рис. 3 представлены результаты анализа прогностической и клинической значимости содержания sVISTA в группах больных хондросаркомой и остеосаркомой кости.

Из представленных графиков следует, что в группах больных хондросаркомой и остеосаркомой кости не отмечено значимых ассоциаций между содержанием sVISTA в сыворотке крови с основными клиническими и мор-

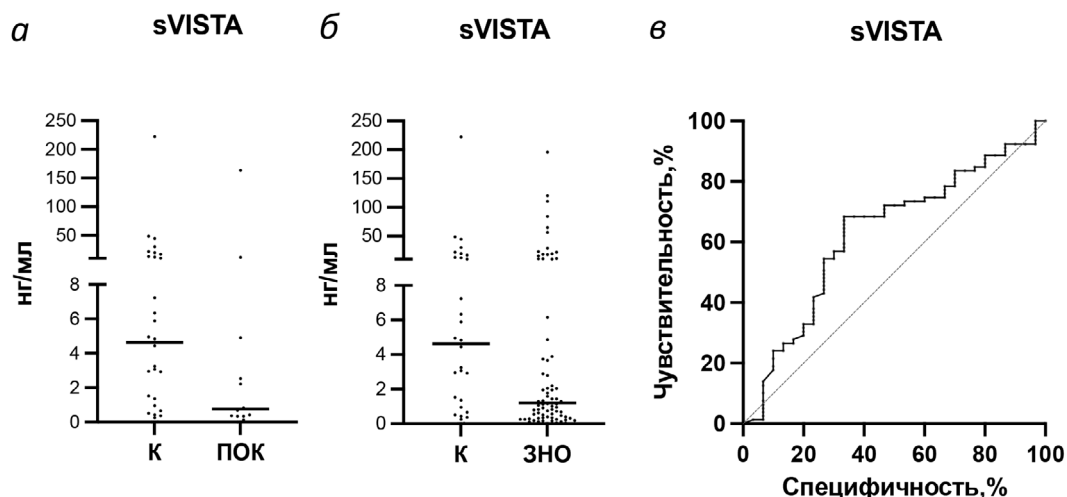


Рис. 1. Сравнительный анализ содержания sVISTA у пациентов с пограничными опухолями костей (ПОК) (а), злокачественными новообразованиями костей (ЗНО) (б) и здоровыми донорами (контроль). ROC-анализ для sVISTA у больных ЗНО (в). Площадь под ROC-кривой составляет 0,6274.

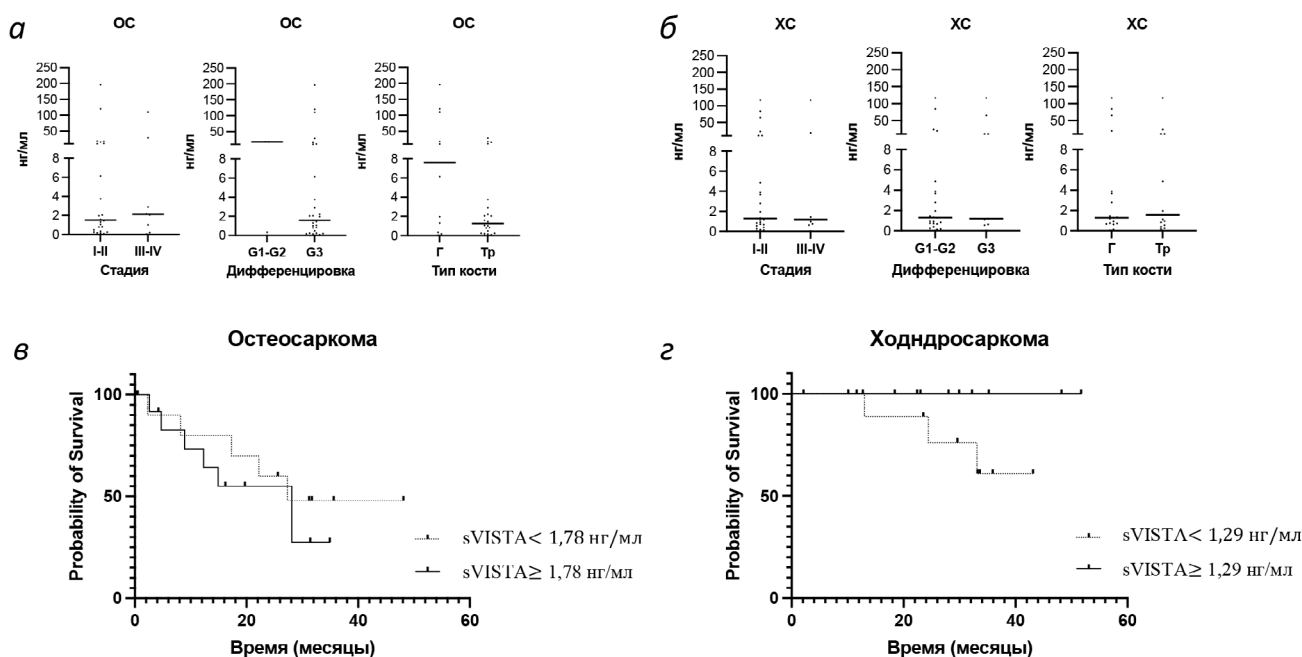


Рис. 2. Ассоциация содержания sVISTA в сыворотке крови с клинично-морфологическими характеристиками остеосаркомы (ОС) (а) и хондросаркомы (ХС) (б) кости. Прогностическая значимость sVISTA в сыворотке крови больных ОС (в) и ХС (г).

Таблица 3

Уровни sVISTA в сыворотке крови больных первичными злокачественными опухолями костей различных гистологических типов

Группы обследованных	Число наблюдений	Возраст, годы	Уровни sVISTA, нг/мл		
			Медиана	Квартили	p
Контроль ¹	30	36,4	4,64	0,88-14,39	-
Остеосаркома ²	34	34,6	1,78	0,32-10,38	1vs2 p=0,1743
Хондросаркома ³	31	41,9	1,29	0,68-8,57	1vs3 p=0,1391
Хордома ⁴	14	53,9	0,46	0,30-1,31	1vs4 p=0,013*

фологическими характеристиками заболевания (рис. 2, а, б). В группе больных остеосаркомой анализ отдаленных результатов лечения показал отсутствие связи между уровнями sVISTA в сыворотке крови до начала лечения и показателями общей выживаемости (рис. 2, в). Тогда как, у больных хондросаркомой отмечена тенденция к благоприятному прогнозу при высоком исходном содержании sVISTA в сыворотке крови (рис. 2, з).

Ввиду достигнутых успехов современной иммунотерапии предпринимаются попытки расширить сферу ее применения у онкологических больных и повысить эффективность. Одним из потенциальных способов улучшения результатов лечения является сочетание различных препаратов схожего механизма действия. Именно поэтому поиском новых мишеней иммунотерапии опухолей занимаются научные коллективы по всему миру. VISTA является одной из молекул так называемых «контрольных точек иммунитета», негативно регулирующих функции Т-клеток. Интересной особенностью данного белка является его способность функционировать как в качестве рецептора, так и в качестве лиганда. Известно, что VISTA в норме экспрессируется на гематопоэтических клетках (лимфоидного и миелоидного ряда), а также в клетках гематопоэтических органов (селезенка, тимус). Кроме того, у VISTA обнаружено два партнера для связывания PSGL-1 [7] и VSIG3 [8]. PSGL-1 является достаточно хорошо изученной молекулой адгезии, экспрессирующейся преимущественно на лейкоцитах. В нормальных физиологических условиях данная молекула при связывании с Р-селектином способствует выходу лейкоцитов из кровотока в ткани. Однако при снижении рН среды (5,85-6,5) PSGL-1 приобретает способность взаимодействовать с белком VISTA, экспрессирующимся на различных типах клеток (Т-клетках, макрофагах, опухолевых клетках). В любом случае все эти взаимодействия приводят к подавлению активации и пролиферации Т-клеток.

Показано, что VSIG3 является членом суперсемейства Ig, преимущественно экспрессирующийся в яичниках и яичках, а также в более низком количестве в почках, скелетных мышцах и некоторых других тканях. Показана его экспрессия в опухолевых клетках рака желудка. Обнаружено, что, VSIG3, экспрессирующийся на опухолевых клетках при нейтральном рН среды, может связываться с VISTA на Т-клетках и подавлять их активность. Таким образом, VISTA в качестве рецептора взаимодействует с VSIG3 при нейтральном рН, однако в кислых условиях среды VISTA в качестве лиганда, экспрессирующегося на различных типах клеток, может связываться с PSGL-1 на Т-клетках. Оба этих взаимодействия приводят к ингибированию Т-клеток и, соответственно, локальной иммуносупрессии. Необходимо отметить, что лимфатические узлы, участки заживления ран, а также опухолевое микроокружение имеют кислый рН, что обеспечивает возможность взаимодействия VISTA с PSGL-1 [9].

Экспрессия белков контрольных точек иммунитета часто повышается при возникновении злокачественных новообразований. Среди опухолей человека наиболее высокий уровень экспрессии VISTA выявлен в мезотелиомах (как в опухолевых клетках, так и в воспалительном инфильтрате). Высокая экспрессия VISTA ассоциирована с благоприятным прогнозом данного заболевания, тогда как для PD-L1 результаты были противоположными [10]. В большинстве солидных опухолей

VISTA преимущественно экспрессируется на иммунных клетках микроокружения, хотя его экспрессия на опухолевых клетках описана для рака легкого, почек, толстой кишки, эндометрия и яичников [11-13].

Прогностическая значимость VISTA показана для меланомы и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. При этом для меланомы высокая экспрессия данного маркера ассоциирована с плохим прогнозом [14], в то время как для поджелудочной железы результаты противоположны [15]. Также благоприятная прогностическая значимость VISTA отмечена при колоректальном раке. Экспрессию маркера анализировали как в опухолевых клетках, так и в инфильтрирующих опухоль иммунных клетках. Авторы показали, что высокая экспрессия VISTA в иммунных клетках коррелирует с ранней стадией заболевания, дефицитом системы MMR (mismatch repair) и благоприятным прогнозом [16].

По аналогии с PD-1/PD-L1 для VISTA также описана растворимая форма белка, которую можно обнаружить в плазме или сыворотке крови [17]. Однако если для sPD-L1 показана прогностическая и клиническая значимость для многих солидных опухолей, то для sVISTA таких данных практически не опубликовано. Данное исследование посвящено изучению содержания растворимой формы белка VISTA у пациентов с различными вариантами опухолей костей.

На первом этапе исследования нами показано, что содержание sVISTA в сыворотке крови здоровых доноров выше, чем у пациентов с доброкачественными или злокачественными образованиями костей. Кроме того, было замечено, что содержание sVISTA в сыворотке крови зависит от возраста пациентов с различными типами опухолей костей. Поэтому для дальнейших исследований группы сравнения были скорректированы по возрасту. Различий в содержании исследованного маркера в группах больных основными гистологическими вариантами опухолей костей выявлено не было. Вероятно, это обусловлено тем, что образование любой из выше исследованных сарком костей приводит к системному снижению содержания sVISTA в крови. В целом и для других белков контрольных точек иммунитета данные по содержанию в крови их растворимых форм при солидных опухолях достаточно противоречивы. Так, например, содержание растворимых форм белков системы PD-1/PD-L1 в сыворотке крови больных, почечно-клеточным раком повышается [18], в то время как при колоректальном раке их содержание чаще понижается [19]. Это свидетельствует в пользу того, что системная концентрация исследуемых белков в крови может не отражать их локальное содержание. Далее для двух самых распространенных вариантов опухолей костей (остеосаркома и хондросаркома) у взрослых был проведен анализ прогностической и клинической значимости содержания sVISTA в сыворотке крови. Ни для хондросарком, ни для остеосарком не удалось выявить значимых ассоциаций с клиническими и морфологическими характеристиками заболевания. Анализ прогностической значимости показал отсутствие таковой в группе пациентов с остеосаркомами, однако в группе хондросарком отмечена тенденция к благоприятному прогнозу при высоком содержании sVISTA. Возможно, при расширении выборки, данная тенденция достигнет статистической значимости. Таким образом, в целом развитие опухолей костей вызывает системное снижение концентрации sVISTA в сыворотке крови, но данное изменение не ас-

социировано с клиническими и морфологическими характеристиками сарком костей.

Из данных литературы известно, что белок VISTA ассоциирован с иммуносупрессивным фенотипом микроокружения опухоли, оказывая подавляющее действие на активацию Т-клеток и стимулируя созревание Treg [20]. С одной стороны, накопленные результаты послужили основанием для использования этого белка в качестве новой мишени для иммунотерапии опухолей. В настоящее время проводят клинические испытания монотерапии с использованием моноклональных антител или малых молекул направленных против VISTA (NCT04475523, NCT02812875). Однако данное исследование показывает, что клиническая и прогностическая значимость содержания растворимой формы sVISTA не всегда соответствует таковой непосредственно в опухоли. Именно поэтому для перехода в будущем к персонализированной терапии необходим тщательный анализ экспрессии VISTA как в локальной опухоли, так и системно в сыворотке крови. Сочетание этой информации поможет подобрать эффективную комбинированную терапию для каждого пациента.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1–3, 5–17, 20
см. REFERENCES)

4. Кушлинский Н.Е., Алферов А.А., Тимофеев Ю.С., Герштейн Е.С., Бульчева И.В., Бондарев А.В. и др. Ключевые компоненты сигнального пути контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1 в сыворотке крови при опухолях костей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020; 170 (7):79–83.
18. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Горячева И.О., Морозов А.А., Алферов А.А., Бежанова С.Д. и др. Растворимые формы рецептора контрольной точки иммунитета PD-1 и его лиганда PD-L1 в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком: клинико-морфологические корреляции. *Онкоурология*. 2019; 15(1):15–22.
19. Ковалева О.В., Рашидова М.А., Грачев А.Н., Масленников В.В., Бульчева И.В., Герштейн Е.С. и др. Факторы иммуносупрессии PD-1, PD-L1, IDO1 и колоректальный рак. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2021; 497:160–4.

REFERENCES

1. Unni K.K., Inwards C.Y. Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 10165 cases – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
2. Group ESESNW. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2014; 25(3):113–23.
3. Deng J., Le Mercier I., Kuta A., Noelle R.J. A New VISTA on combination therapy for negative checkpoint regulator blockade. *J. Immunother. Cancer*. 2016; 4:86.
4. Kushlinskii N.E., Alferov A.A., Timofeev Yu.S., Gershtein E.S., Boulytcheva I.V., Bondarev A.V. et al. Key components of the signaling pathway of the PD-1 / PD-L1 immunity checkpoint in blood serum in bone tumors. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020; 170 (7): 79–83. (in Russian)

5. Huang H.F., Zhu H., Yang X.T., Guo X.Y., Li S.S., Xie Q. et al. Progress in Research on Tumor Immune PD-1/PD-L1 Signaling Pathway in Malignant Bone Tumors. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2019; 41(6): 410–4.
6. Wang L., Le Mercier I., Putra J., Chen W., Liu J., Schenk A.D., Nowak E.C., Suriawinata A.A., Li J., Noelle R.J. Disruption of the immune-checkpoint VISTA gene imparts a proinflammatory phenotype with predisposition to the development of autoimmunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2014; 111(41):14846–51.
7. Johnston R.J., Su L.J., Pinckney J., Critton D., Boyer E., Krishnakumar A. et al. VISTA is an acidic pH-selective ligand for PSGL-1. *Nature*. 2019; 574(7779): 565–70.
8. Wang J., Wu G., Manick B., Hernandez V., Renelt M., Erickson C. et al. VSIG-3 as a ligand of VISTA inhibits human T-cell function. *Immunology*. 2019; 156(1):74–85.
9. Yuan L., Tatineni J., Mahoney K.M., Freeman G.J. VISTA: A Mediator of Quiescence and a Promising Target in Cancer Immunotherapy. *Trends Immunol.* 2021; 42(3): 209–27.
10. Muller S., Victoria Lai W., Adusumilli P.S., Desmeules P., Frosina D., Jungbluth A., V-domain Ig-containing suppressor of T-cell activation (VISTA), a potentially targetable immune checkpoint molecule, is highly expressed in epithelioid malignant pleural mesothelioma. *Mod. Pathol.* 2020; 33(2): 303–11.
11. Villarreal-Espindola F., Yu X., Datar I., Mani N., Sanmamed M., Velcheti V. et al. Spatially Resolved and Quantitative Analysis of VISTA/PD-1H as a Novel Immunotherapy Target in Human Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24(7):1562–73.
12. Hong S., Yuan Q., Xia H., Zhu G., Feng Y., Wang Q. et al. Analysis of VISTA expression and function in renal cell carcinoma highlights VISTA as a potential target for immunotherapy. *Protein Cell*. 2019; 10(11): 840–5.
13. Xie S., Huang J., Qiao Q., Zang W., Hong S., Tan H. et al. Expression of the inhibitory B7 family molecule VISTA in human colorectal carcinoma tumors. *Cancer Immunol. Immunother.* 2018; 67(11):1685–94.
14. Choi J.W., Kim Y.J., Yun K.A., Won C.H., Lee M.W., Choi J.H. et al. The prognostic significance of VISTA and CD33-positive myeloid cells in cutaneous melanoma and their relationship with PD-1 expression. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 14372.
15. Hou Z., Pan Y., Fei Q., Lin Y., Zhou Y., Liu Y. et al. Prognostic significance and therapeutic potential of the immune checkpoint VISTA in pancreatic cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2021; 147(2): 517–31.
16. Zong L., Yu S., Mo S., Zhou Y., Xiang Y., Lu Z., Chen J. High VISTA Expression Correlates With a Favorable Prognosis in Patients With Colorectal Cancer. *J. Immunother.* 2021; 44(1): 22–8.
17. Yasinska I.M., Meyer N.H., Schlichtner S., Hussain R., Siligardi G., Casely-Hayford M. et al. Ligand-Receptor Interactions of Galectin-9 and VISTA Suppress Human T Lymphocyte Cytotoxic Activity. *Front. Immunol.* 2020; 11: 580557.
18. Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Goryacheva I.O., Morozov A.A., Alferov A.A., Bezhanova S.D. et al. Soluble forms of the PD-1 checkpoint receptor and its ligand PD-L1 in the blood serum of patients with renal cell carcinoma: clinical and morphological correlations. *Onkourologiya* 2019; 15(1):15–22. (in Russian)
19. Kovaleva O.V., Rashidova M.A., Grachev A.N., Maslennikov V.V., Boulytcheva I.V., Gershtein E.S. et al. Immunosuppressive factors PD-1, PD-L1, IDO1 and colorectal cancer. *Doklady Rossiyskoy akademii nauk. Nauki o zhizni*. 2021; 497:160-4. (in Russian)
20. Popovic A., Jaffee E.M., Zaidi N. Emerging strategies for combination checkpoint modulators in cancer immunotherapy. *J. Clin. Invest.* 2018; 128(8): 3209–18.

Поступила 02.06.21
Принята к печати 25.06.21