



© А.В. Августинович², С.Г. Афанасьев², Л.В. Спирина^{1,2},
Т.С. Ключина¹, Д.А. Скворцова¹

Содержание белков, ассоциированных с аутофагией в ткани опухоли желудка, их связь с клинико-морфологическими особенностями злокачественного процесса и эффективностью проводимого комбинированного лечения

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

²Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

© Alexandra V. Augustinovich², Sergey G. Afanas'ev², Lyudmila V. Spirina^{1,2},
Tatiana S. Klyushina¹, Darya A. Skvortsova¹

The Content of Proteins Associated with Autophagy in the Gastric Tumor Tissue, Their Relationship with the Clinical and Morphological Features of the Malignant Process and the Efficacy of the Combined Treatment

¹Siberian State Medical University, Tomsk, the Russian Federation

²Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

Введение. В настоящее время большое внимание уделяется изучению биологических особенностей опухоли желудка. Аутофагия является универсальным клеточным процессом, связанным с адаптацией опухоли к изменяющимся условиям, и влияет на эффективность проводимого лечения.

Цель. Изучение содержания белков LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3 в ткани опухоли желудка в зависимости от клинико-морфологических особенностей злокачественного процесса, а также влияние их содержания на исход заболевания, сроки до прогрессирования.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 22 больных операбельным раком желудка (РЖ), которым было проведено комбинированное лечение, включающее предоперационную полихимиотерапию по схеме FLOT с последующим хирургическим вмешательством. Содержание белков LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3 в опухоли оценивали с помощью метода Вестерн Блоттинг.

Результаты. В результате проведенного исследования выявлено повышение содержания Beclin-1, ATG7, ATG16L по мере роста размера первичной опухоли и появления регионарных метастазов, что связано с активацией аутофагии в ходе прогрессирования опухолевого процесса. Отмечено, что в случае положительного HER2-статуса наблюдалось повышение содержания LC3B, ATG7, ATG5L в 2,8; 1,3 и 1,2 раза соответственно, по сравнению с HER2-негативными опухолями. При этом в случае положительного PD-L1-статуса отмечен рост содержания LC3B в 2,4 раза, по сравнению с опухолями с негативным статусом.

В случае прогрессирования заболевания наблюдался рост содержания ATG12, ATG5L, ATG16L в 1,3; 1,2 и 2,0 раза соответственно, по сравнению с таковым у больных

Introduction. Much attention is currently being paid to studying the biological characteristics of a gastric tumor. Autophagy is a universal cellular process that is associated with tumor adaptation to changing conditions and affects the efficacy of treatment.

Aim. To study the content of LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3 proteins in gastric tumor tissue in relation to clinical and morphological features of the malignant process, as well as the effect of their content on the outcome of the disease, time to progression.

Material and Methods. The study involved 22 patients with operable gastric cancer (GC) who underwent combined treatment, including preoperative polychemotherapy according to the FLOT scheme followed by surgery. The content of LC3B, Beclin 1, ATG12, ATG7, ATG5, ATG16L, AG3 proteins in the tumor was evaluated by western blotting analysis.

Results. The study showed that the content of Beclin-1, ATG7 and ATG16L increases with the size of the primary tumor and the appearance of regional metastases, which is associated with the activation of autophagy during tumor progression. It was noted that LC3B, ATG7 and ATG5L were 2.8-, 1.3- and 1.2-fold increased in HER2-positive tumors compared to HER2-negative tumors, respectively. In PD-L1-positive cancers, a 2.4-fold increase in LC3B content was observed compared to tumors with negative status. In patients with progression, ATG12, ATG5L and ATG16L were increased 1.3, 1.2 and 2.0-fold, respectively, compared to patients without progression. The fatal outcome resulted in a 1.8-fold increase in ATG16L content compared to patients with a favorable disease outcome. There was an association

без прогрессирования. При развитии смертельного исхода заболевания отмечено повышение содержания ATG16L в 1,8 раза, по сравнению с больными с благоприятным исходом опухолевого процесса. Кроме того, отмечена ассоциация с содержанием индуктора Beclin-1, который повышался в 1,4 раза у больных со стабилизацией опухолевого процесса, по сравнению с больными, у которых зафиксирован частичный ответ опухоли.

Заключение. Таким образом, выявлены ассоциации между ростом содержания белков Beclin-1, ATG7, ATG16L с размером первичной опухоли и поражением регионарных лимфатических узлов. Показана зависимость между активацией аутофагией и молекулярными характеристиками опухоли. Полученные данные свидетельствуют о значимой роли аутофагии в процессах онкогенеза при раке желудка, что определяет не только биологические и молекулярные особенности опухоли, но также оказывают влияние на эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: рак желудка; аутофагия; HER2; PD-L1; прогрессирование; исход заболевания

Для цитирования: Августинович А.В., Афанасьев С.Г., Спирина Л.В., Ключина Т.С., Скворцова Д.А. Содержание белков, ассоциированных с аутофагией в ткани опухоли желудка, их связь с клинико-морфологическими особенностями злокачественного процесса и эффективностью проводимого комбинированного лечения. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 887-893. -DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-887-893

✉ Контакты: Спирина Людмила Викторовна, spirinalvl@mail.ru

Введение

Рак желудка (РЖ) остается значимой проблемой современной онкологии [1]. Известно о возрастании количества больных с распространенными формами заболевания [2]. Показано, что эффективность лечения данной категории пациентов остается невысокой [3].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению биологических особенностей опухоли желудка [4]. Аутофагия является универсальным клеточным процессом, связанным с адаптацией опухоли к изменяющимся условиям [5]. Полагают, что активация данного процесса сопровождается развитием резистентности [6].

Лечение больных операбельным РЖ связано с развитием схем периоперационной терапии с определением значимых онкогенных факторов, т. к. HER2 и PD-L1 [7, 8]. Однако значимых маркеров, способных предсказать эффективность лечения, до сих пор не выявлено. Известно, что инфицирование *H. pylori* влияет на адаптационные возможности организма, в частности, сопровождается инициацией аутофагии [9, 10]. Известно, что аутофагия способна влиять на уровень экспрессии PD-L1 лигандов и PD-1 рецепторов в опухоли желудка [11], в частности, при блокировании аутофагии увеличивается содержание PD-L1 белков в трансформированной ткани. Процесс аутофагии начинается с активации фактора Beclin-1, который

with the 1.4-fold increase in Beclin-1 content in patients with stabilization compared to patients with partial tumor regression.

Conclusion. Thus, we found associations between the increase of Beclin-1, ATG7, ATG16L proteins with primary tumor size and regional lymph node involvement. A correlation between autophagy activation and molecular characteristics of the tumor has been shown. The data obtained indicate that autophagy plays an important role in the oncogenic processes of gastric cancer. This 'self-digestion' determines the biological and molecular characteristics of the tumor and influences the efficacy of the treatment.

Keywords: gastric cancer; autophagy; HER2; PD-L1; progression; outcome of the disease

For Citation: Alexandra V. Augustinovich, Sergey G. Afanas'ev, Lyudmila V. Spirina, Tatiana S. Klyushina, Darya A. Skvortsova. The content of proteins associated with autophagy in the gastric tumor tissue, their relationship with the clinical and morphological features of the malignant process and the efficacy of the combined treatment. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 887-893. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-887-893

участвует в формировании аутофагосомы при участии комплексов ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3 и белка LC3B [12]. Показана прогностическая роль белков, ассоциированных с аутофагией, у больных с РЖ [13, 14], которые также могут представлять перспективные мишени для противоопухолевой терапии [15]. Показано влияние аутофагии в процессе онкогенеза, а также на развитие резистентности к противоопухолевой терапии за счет влияния на ингибирование ATG12- и ATG7 ассоциированную аутофагию [16, 17]. Широко признанный канонический подход подразумевает изменение активности компонентов внутриклеточного сигналинга, например, MAPK, AKT/mTOR и др. [18, 19]. Кроме того, полагают, что изменение чувствительности к 5-фторурацилу возможно за счет модификации процессов аутофагии [20]. В целом выявленные факты показывают вклад аутофагии в процессы онкогенеза, а также представляют значимые мишени для противоопухолевой терапии [21]. Литературные данные свидетельствуют о противоречивых аспектах вклада аутофагии в развитии РЖ, эффективности терапии. Цель проведенного исследования заключалась в изучении содержания белков LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3 в ткани опухоли желудка в зависимости от клинико-морфологических особенностей злокачественного процесса, а также влияние их содержания на исход заболевания, сроки до прогрессирования.

Материалы и методы

В исследовании участвовало 22 больных операбельным РЖ, которым было проведено комбинированное лечение, включающее предоперационную химиотерапию по схеме FLOT. При положительном PD-L1-статусе дополнительно назначался пембролизумаб в стандартном режиме введения; при позитивном HER2-статусе — трастузумаб с последующим хирургическим лечением. До начала лечения больные были разделены на группы в зависимости от размера первичной опухоли (стадия T2 зафиксирована у 4 пациентов, T3 — 16 чел., T4 — 2 чел.) и наличия пораженных лимфатических узлов (стадия N0 отмечена у 4 пациентов, N1 — у 14 больных, N2 — у 4 пациентов). Положительный HER2-статус опухоли отмечен у 4 больных, PD-L1 положительный статус — у 4 больных. У 12 больных отмечен частичный ответ после проведенного лечения и у 10 больных — стабилизация. Отмечено прогрессирование заболевания у 4 больных в течение первых шести месяцев после проведенного комбинированного лечения. Данное исследование было одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН (протокол № 5 от 01 февраля 2021 г.).

Материал исследования. Материалом исследования служили биопсийные образцы опухолевой и неизменной ткани желудка (ткань, находящаяся на расстоянии не менее 1 см от границы опухоли), полученные при проведении диагностической видеогастроскопии, которые в последующем замораживали и хранили при -80 °С.

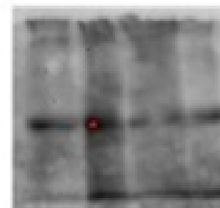
Определение PD-L1 и HER2-статуса опухоли. PD-L1-статус опухоли оценивали с помощью метода иммуногистохимии (ИГХ). Положительный PD-L1-статус опухоли диагностировали в случае, когда количество позитивных клеток было более 5 (CPS > 5). Пациенты с уровнем экспрессии HER2 в опухоли 3+ (методом ИГХ) или 2+ (методом ИГХ) и положительном результате FISH исследования имели позитивный HER2-статус.

Получение гомогенатов. Замороженную ткань (100 мг) измельчали в жидком азоте, затем ресуспендировали в 300 мкл 50 мМ трис-HCl буфера (рН = 7,5), содержащего 2 мМ аденозинтрифосфата (АТФ), 5 мМ хлорид магния, 1 мМ дитиотреитола, 1 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) и 100 мМ хлорид натрия. Гомогенат центрифугировали 60 мин. при 10 000 г и 4 °С.

Электрофорез. Электрофорез проводили по Laemmli в 13 % полиакриламидном геле.

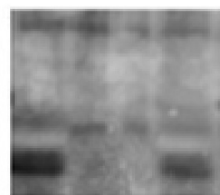
Вестерн-блоттинг. После электрофореза полипептиды переносили на PVDF-мембрану

(Immobilon, Millipore, США). Иммунодетекцию выполняли с антителами к белкам, ассоциированным с аутофагией (LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3), включенных в состав набора для изучения аутофагии («Affinity», КНР). Стандартизация проводилась относительно β-актина. Результаты выражали в процентах от содержания показателей в неизменной ткани (рисунок).



ATG 7, 72 kDa

ATG5L, 56kDa, 35 kDa



Beclin, 52 kDa

ATG12, 22 kDa, 12 kDa



ATG 16L, 69 kDa

ATG3, 40 kDa

Содержание белков, ассоциированных с аутофагией в ткани рака желудка
Autophagy-associated protein content in gastric tumor tissue

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 12.0. Нормальность проверяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Результаты определения экспрессии генов представлены как медиана (Me) (Q1; Q3). Значимость различий независимых параметров в 2 группах оценивали с использованием критерия Манна – Уитни. Критерий Краскела – Уоллиса применяли при оценке значимости различий более чем в 2 группах. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В результате проведенного исследования выявлено повышение содержания Beclin-1, ATG7, ATG16L в зависимости от размера первичной опухоли, что связано с активацией в ходе прогрессирования опухолевого процесса (табл. 1). Подобная картина наблюдается при поражении регионарных лимфатических узлов и росте количества пораженных лимфатических узлов: происходит увеличение содержания ATG5L, ATG16L, ATG3.

Таблица 1. Экспрессия и содержание белков LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3 в ткани опухоли желудка в зависимости от размера опухоли, наличия регионарных метастазов
Table 1. Expression and protein content of LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, and ATG3 in gastric tumor tissue depending on tumor size, presence of regional metastases

Показатель	Размер первичной опухоли			Поражение регионарных лимфоузлов		
	T2	T3	T4	N0	N1	N2
белок LC3B	55,70 (37,00; 60,55)	70,00 (20,00; 119,90)	83,00 (7,72; 168,00)	32,15 (11,98; 119,90)	89,03 (60,55; 168,00)	44,65 (13,51; 122,50)
	Критерий Крускала – Уоллиса, $p > 0,05$			Критерий Крускала – Уоллиса, $p > 0,05$		
белок Beclin-1	95,62 (88,06; 103,17)	113,57 (90,57; 141,26)	28,20 (28,20; 28,20)	108,33 (95,62; 140,04)	69,60 (57,53; 111,53)	141,26 (121,74; 160,78)
	Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$			Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$		
белок ATG12	105,60 (95,23; 115,96)	86,61 (65,59; 110,36)	79,81 (79,81; 79,81)	96,26 (92,53; 106,62)	79,81 (70,19; 83,40)	67,54 (11,65; 123,43)
	Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$			Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$		
белок ATG7	119,21 (92,85; 145,56)	100,72 (71,62; 103,25)	109,19 (109,19; 109,19)	97,89 (83,53; 124,24)	102,35 (69,04; 109,19)	101,33 (99,09; 103,57)
	Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$			Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$		
белок ATG5L	102,29 (96,39; 108,18)	86,88 (75,08; 115,02)	88,63 (88,63; 88,63)	90,12 (82,33; 102,29)	88,63 (69,34; 89,91)	115,02 (112,94; 117,10)
	Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$			Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$		
белок ATG16L	136,60 (110,71; 162,49)	72,10 (43,24; 143,84)	101,76 (101,76; 101,76)	94,96 (58,71; 136,60)	64,98 (46,33; 101,76)	145,99 (125,56; 166,41)
	Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$			Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$		
белок ATG3	95,80 (92,85; 98,74)	98,91 (84,14; 121,44)	84,15 (84,15; 84,15)	97,81 (94,86; 99,85)	84,15 (80,92; 87,35)	130,58 (113,40; 147,76)
	Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$			Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$		

Таблица 2. Экспрессия и содержание белков LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3 в ткани опухоли желудка в зависимости от HER2 и PD-L1 статуса опухоли
Table 2. Expression and protein content of LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, and ATG3 in gastric tumor tissue depending on HER2 and PD-L1 status of the tumor

Показатель	HER2 статус опухоли		PD-L1 статус опухоли	
	негативный	позитивный	негативный	позитивный
белок LC3B	60,55 (20,00; 110,00)	171,50 (11,98; 231,98)*	58,13 (20,00; 110,00)	139,00 (7,72; 175,00)**
белок Beclin-1	103,17 (69,60; 121,74)	112,60 (111,53; 113,66)	103,17 (69,60; 121,74)	112,51 (111,53; 113,48)
белок ATG12	89,82 (70,19; 97,28)	112,56 (111,53; 113,66)	89,82 (70,19; 115,96)	90,34 (83,40; 97,28)
белок ATG7	99,09 (74,20; 103,57)	112,60 (111,53; 113,66)*	99,09 (74,20; 109,19)	102,64 (102,35; 102,92)
белок ATG5L	88,63 (80,82; 108,18)	104,13 (89,91; 118,35)*	96,39 (80,82; 112,94)	86,88 (83,84; 89,91)
белок ATG16L	101,76 (46,33; 125,56)	104,13 (89,91; 118,35)	110,71 (79,21; 162,12)	51,59 (38,20; 64,98)
белок ATG3	96,87 (87,35; 100,95)	105,20 (80,92; 129,48)	98,74 (87,35; 113,40)	88,90 (80,92; 96,87)

* значимость различий по сравнению с больными с отрицательным HER2 статусом опухоли, $p < 0,05$; ** значимость различий по сравнению с больными с отрицательным PD-L1 статусом опухоли, $p < 0,05$.

К значимым маркерам, связанным с применением таргетных препаратов, а также иммунотерапии относят HER2, PD-L1-статус опухоли [7, 8]. В результате проведенного исследования отмечено, что в случае положительного HER2-статуса наблюдалось повышение содержания LC3B, ATG7, ATG5L в 2,8; 1,3 и 1,2 раза соответственно, по сравнению с HER2-отрицательными опухолями (табл. 2). При этом при положительной экспрессии PD-L1 отмечен рост содержания LC3B в 2,4 раза, по сравнению с опухолями с негативным статусом.

В случае прогрессирования заболевания наблюдался рост содержания ATG12, ATG5L, ATG16L в 1,3; 1,2 и 2,0 раза соответственно, по сравнению с таковым у больных без прогрессирования (табл. 3). Известно, что высокое содержание ATG16L в опухоли желудка связано с благоприятным прогнозом течения заболевания [23]. Однако в проведенном исследовании показано, что при развитии смертельного исхода заболевания отмечено повышение содержания ATG16L в 1,8 раза, по сравнению с больными с благоприятным исходом опухолевого процесса.

Таблица 3. Содержание белков LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3 в ткани опухоли желудка в зависимости прогрессирования и исхода заболевания

Table 3. Protein content of LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, and ATG3 in gastric tumor tissue according to disease progression and outcome

Показатель	Наличие прогрессирования		Исход	
	Без прогрессирования	С прогрессированием	Живы	Мертвы
белок LC3B	60,55 (19,30; 166,56)	83,00 (24,86; 93,46)	60,55 (19,30; 166,56)	59,16 (24,86; 93,46)
белок Beclin-1	111,53 (69,60; 121,74)	108,42 (103,17; 113,66)	112,51 (69,60; 121,74)	103,17 (103,17; 103,17)
белок ATG12	83,40 (70,19; 97,28)	111,48 (95,23; 127,73)*	86,61 (70,19; 115,96)	95,23 (95,23; 95,23)
белок ATG7	102,35 (74,20; 103,57)	126,57 (92,85; 160,29)	102,64 (74,20; 109,19)	92,85 (92,85; 92,85)
белок ATG5L	88,63 (80,82; 108,18)	107,37 (96,39; 118,35)*	89,27 (80,82; 112,94)	96,39 (96,39; 96,39)
белок ATG16L	79,21 (46,33; 110,71)	162,31 (162,12; 162,49)*	90,49 (46,33; 125,56)	162,49 (162,49; 162,49)**
белок ATG3	96,87 (84,15; 100,95)	111,17 (92,85; 129,48)	92,85 (82,85; 102,85)	97,805 (84,15; 113,40)

* значимость различий, по сравнению с больными без прогрессирования, $p < 0,05$; ** значимость различий, по сравнению с больными с благоприятным исходом (мертвы), $p < 0,05$

Таблица 4. Содержание белков LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3 в ткани опухоли желудка и эффективность комбинированного лечения у больных раком желудка

Table 4. Protein content of LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, and ATG3 in gastric tumor tissue and efficacy of combined treatment in gastric cancer patients

Показатель	Регрессия	Стабилизация
белок LC3B	65,27 (20,00; 175,00)	60,55 (19,30; 119,90)
белок Beclin-1	78,83 (57,53; 111,53)	113,66 (113,48; 121,74)*
белок ATG12	81,60 (70,19; 115,96)	95,23 (89,82; 97,28)
белок ATG7	100,72 (69,04; 109,19)	102,92 (92,85; 103,57)
белок ATG5L	89,27 (69,34; 108,18)	96,39 (83,84; 112,94)
белок ATG16L	83,37 (46,33; 110,71)	125,56 (79,21; 162,12)
белок ATG3	85,75 (80,92; 98,74)	100,95 (96,87; 113,40)

* значимость различий, по сравнению с больными с регрессией опухоли, $p < 0,05$

В табл. 4 представлены данные о связи содержания белков, ассоциированных с аутофагией, в ткани опухоли с эффективностью комбинированного лечения. Отмечена ассоциация с содержанием индуктора Beclin-1, который повышался в 1,4 раза у больных со стабилизацией, по сравнению с больными с частичной регрессией.

Обсуждение

Следовательно, в опухолевой ткани желудка отмечена активация аутофагии сопряженная с ростом размера опухоли и распространением патологического процесса. Выявленные факты согласуются с ранее проведенными исследованиями, где была показана вовлеченность данного процесса в онкогенез и формирование ответа опухоли на лечение [13, 22].

В ранее проведенных исследованиях была показана зависимость между положительным HER2-статусом опухоли и активацией аутофагии в культуре клеток РЖ [8], что было так-

же подтверждено на клиническом материале. В работе X. Wang и соавт. (2019) была показана взаимосвязь влияния аутофагии на изменение экспрессии белков программированной клеточной гибели [11]. Подобные факты были также подтверждены в данной работе, показана связь между позитивным PD-L1-статусом опухоли и ростом белка аутофагосом LC3B.

В целом представленные данные свидетельствуют о прогностической роли аутофагии для больных РЖ. В частности, наличие прогрессирования заболевания, а также развитие смертельного исхода сопровождалось активацией аутофагии, что является свидетельством низкой эффективности комбинированного лечения у данной категории пациентов.

Роль аутофагии в модификации ответа опухоли на лечение представлена во многих исследованиях [20]. Эти данные способствуют развитию представлений об использовании ее белков в качестве мишеней для таргетной терапии, а также для формирования групп риска.

Заключение

Таким образом, выявлены ассоциации между ростом содержания белков Beclin-1, ATG7, ATG16L, размером первичной опухоли и поражением регионарных лимфатических узлов. Показана зависимость между активацией аутофагии и молекулярными характеристиками опухоли. В частности, положительный HER2 и PD-L1-статус были связаны с повышением содержания белка аутофагосом LC3B, а также ATG7, ATG5L. Зафиксированы ассоциации между содержанием изучаемых белков, развитием прогрессирования заболевания и его смертельным исходом. Показано, что ответ опухоли на проведенное лечение сопряжен с высоким уровнем белка Beclin-1. Выявленные факты свидетельствуют о значимой роли аутофагии в процессах онкогенеза при РЖ, что определяет не только биологические, молекулярные особенности опухоли, но и эффективность проводимой терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН (протокол № 5 от 01 февраля 2021 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (protocol code 5; dated 01 February 2021). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование получило финансовую поддержку ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Financing

The study was financially supported by the Siberian State Medical University.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Августинович А.В. — разработка дизайна исследования, написание текста статьи;

Афанасьев С.Г. — научное редактирование;

Спирина Л.В. — сбор материала, анализ и интерпретация данных;

Клюшина Т.С. — статистическая обработка, проведение лабораторных исследований;

Скворцова Д.А. — проведение лабораторных исследований.

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

Authors' contributions

The authors declare that their authorship is in accordance with the international ICMJE criteria.

Augustinovich A.V. — developed the research design and drafted the manuscript;

Afanas'ev S.G. — performed scientific editing;

Spirina L.V. — collected the material, analysed and interpreted the data;

Klyushina T.S. — performed statistical analysis and laboratory tests;

Skvortsova D.A. — performed laboratory tests.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Machlowska J., Baj J., Sitarz M., et al. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(11): 4012.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21114012>. URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/11/4012>.
2. Patel T.H., Cecchini M. Targeted therapies in advanced gastric cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2020; 21(9): 70.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11864-020-00774-4>. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-020-00774-4>.
3. Fong C., Johnston E., Starling N. Neoadjuvant and adjuvant therapy approaches to gastric cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2022; 23(9): 1247-1268.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11864-022-01004-9>. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-022-01004-9>.
4. Levy J.M.M., Towers C.G., Thorburn A. Targeting autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2017; 17(9): 528-542.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.53>. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5975367/>.
5. Yang Y., Shu X., Xie C. An overview of autophagy in helicobacter pylori infection and related gastric cancer. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 847716.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.847716>. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9033262/>.
6. Cao Y., Luo Y., Zou J., et al. Autophagy and its role in gastric cancer. *Clin Chim Acta.* 2019; 489: 10-20.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.11.028>. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898118306090>.
7. Augustinovich A.V., Bakina O.V., Afanas'ev S.G., et al. Safety and Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy in Gastric Cancer Patients with a PD-L1 Positive Status: A Case Report. *Curr Issues Mol Biol.* 2023; 45(9): 7642-7649.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cimb45090481>. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10529065/>.
8. Zhang J., Fan J., Zeng X., et al. Correction: Targeting the autophagy promoted antitumor effect of T-DM1 on HER2-positive gastric cancer. *Cell Death Dis.* 2023; 14(9): 633.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06061-y>. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10522602/>.
9. Sakatani A., Hayashi Y., Saiki H., et al. A novel role for Helicobacter pylori cytotoxin-associated gene A in negative regulation of autophagy in human gastric cells. *BMC Gastroenterol.* 2023; 23(1): 326.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02944-8>. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10517455/>.
10. Августинович А.В., Спирина Л.В., Афанасьев С.Г., et al. Влияние Helicobacter pylori и вируса Эпштейна-Барр

- на изменение экспрессии транскрипционных, ростовых факторов, PD-1, PD-L1, PD-L2 и белка LC3B в ткани рака желудка. *Инфекц бол: новости, мнения, обучение*. 2023; 12(2): 14–22.-EDN: DRQIGC.-DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-2-14-22>. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=54137596>. [Augustinovich A.V., Spirina L.V., Afanas'ev S.G., et al. The effect of Helicobacter pylori and Epstein–Barr virus on changes in the expression of transcription, growth factors, PD-1, PD-L1, PD-L2 and LC3B protein in gastric cancer tissue. *Infect Dis: News, Opinions, Education*. 2023; 12(2): 14–22.-EDN: DRQIGC.-DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-2-14-22>. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=54137596>. (in Rus)].
11. Wang X., Wu W.K.K., Gao J., et al. Autophagy inhibition enhances PD-L1 expression in gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019; 38(1): 140.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1148-5>. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6440013/>.
 12. Li Y.J., Lei Y.H., Yao N., et al. Autophagy and multidrug resistance in cancer. *Chin J Cancer*. 2017; 36(1): 52.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40880-017-0219-2>. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5482965/>.
 13. Cao Q.H., Liu F., Yang Z.L., et al. Prognostic value of autophagy related proteins ULK1, Beclin 1, ATG3, ATG5, ATG7, ATG9, ATG10, ATG12, LC3B and p62/SQSTM1 in gastric cancer. *Am J Transl Res*. 2016; 8(9): 3831–3847.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5040681/>.
 14. Giatromanolaki A., Koukourakis M.I., Georgiou I., et al. LC3A, LC3B and Beclin-1 expression in gastric cancer. *Anticancer Res*. 2018; 38(12): 6827–6833.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.13056>. URL: <https://ar.iiarjournals.org/content/38/12/6827>.
 15. Kim J.S., Bae G.E., Kim K.H., et al. Prognostic significance of LC3B and p62/SQSTM1 expression in gastric adenocarcinoma. *Anticancer Res*. 2019; 39(12): 6711–6722.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.13886>. URL: <https://ar.iiarjournals.org/content/39/12/6711>.
 16. Nie Y., Liang X., Liu S., et al. WASF3 knockdown sensitizes gastric cancer cells to oxaliplatin by inhibiting ATG12-mediated autophagy. *Am J Med Sci*. 2020; 359(5): 287–295.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.02.007>. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002962920300732>.
 17. Ma L., Wang Z., Xie M., et al. Silencing of circRACGAP1 sensitizes gastric cancer cells to apatinib via modulating autophagy by targeting miR-3657 and ATG7. *Cell Death Dis*. 2020; 11(3): 169.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2352-0>. URL: <https://www.nature.com/articles/s41419-020-2352-0>.
 18. Pan Z., Tan Z., Li H., et al. Diosmetin induces apoptosis and protective autophagy in human gastric cancer HGC-27 cells via the PI3K/Akt/FoxO1 and MAPK/JNK pathways. *Med Oncol*. 2023; 40(11): 319.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-023-02180-w>. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12032-023-02180-w>.
 19. Wang K., Tang J., Fan S., et al. ABBV-744 induces autophagy in gastric cancer cells by regulating PI3K/AKT/mTOR/p70S6k and MAPK signaling pathways. *Neoplasia*. 2023; 45: 100936.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2023.100936>. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10539879/>.
 20. Shi X., Li H., Dan Z., et al. Melatonin potentiates sensitivity to 5-fluorouracil in gastric cancer cells by upregulating autophagy and downregulating myosin light-chain kinase. *J Cancer*. 2023; 14(14): 2608–2618.-DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.85353>. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10539390/>.
 21. Rahman M.A., Ahmed K.R., Rahman M.H., et al. Potential therapeutic action of autophagy in gastric cancer management: novel treatment strategies and pharmacological interventions. *Front Pharmacol*. 2022; 12: 813703.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.813703>. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.813703/full>.
 22. Giatromanolaki A., Koukourakis M.I., Georgiou I., et al. LC3A, LC3B and beclin-1 expression in gastric cancer. *Anticancer Res*. 2018; 38(12): 6827–6833.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.13056>. URL: <https://ar.iiarjournals.org/content/38/12/6827>.
 23. Tang J., Wang D., Shen Y., et al. ATG16L2 overexpression is associated with a good prognosis in colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2021; 12(5): 2192–2202.-DOI: <https://doi.org/10.21037/jgo-21-495>. URL: <https://jgo.amegroups.org/article/view/56969/html>.

Поступила в редакцию / Received / 24.11.2023
 Прошла рецензирование / Reviewed / 20.12.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Александра Владимировна Августинович / Alexandra V. Augustinovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3796-7218>, SPIN: 2952-6119.

Сергей Геннадьевич Афанасьев / Sergey G. Afanas'ev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4701-0375>, SPIN: 9206-3037.

Людмила Викторовна Спирина / Lyudmila V. Spirina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>, SPIN: 1336-836.

Татьяна Сергеевна Ключина / Tatiana S. Klyushina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3206-7800>, SPIN: 8810-5191.

Дарья Алексеевна Скворцова / Darya A. Skvortsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8648-3823>.

