

Панель культур опухолевых и нормальных клеток лёгкого с охарактеризованной экспрессией белка PD-L1 для поиска и изучения модификаторов этой мишени иммунотерапии

*Т. А. БОГУШ¹, А. Н. ГРИШАНИНА¹, А. М. ЩЕРБАКОВ^{1,2}, Д. А. ХОЧЕНКОВ¹,
Р. Ю. ЮНУСОВА¹, С. А. КАЛЮЖНЫЙ¹, В. С. КОСОРУКОВ¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Поиск эффективных комбинаций ингибиторов контрольных точек иммунитета с классическими цитостатиками, таргетными препаратами и другими воздействиями — современный тренд повышения эффективности иммунотерапии. **Цель исследования.** Формирование панели клеточных культур рака лёгкого и клеток нормальной ткани органа с охарактеризованным молекулярным фенотипом по экспрессии одной из мишеней иммунотерапии — лиганда белка программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1). **Методы.** Количественный анализ показателей экспрессии PD-L1 проведён иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией. **Результаты.** Сформирована панель клеточных культур рака лёгкого разных гистотипов и клеток нормальной ткани органа с охарактеризованным молекулярным фенотипом по экспрессии мишени иммунотерапии PD-L1. По интенсивности экспрессии PD-L1 культуры можно расположить в ряд: Calu-1 ≈ HFL-1 > Calu-6 ≈ Wi-26 > A-549 ≈ H-596 > H-211 при различии показателя между Calu-1 и H-211 в 7 раз. **Заключение.** Панель культур опухолевых и нормальных клеток лёгкого рекомендована для поиска и изучения эффективных модификаторов мишени иммунотерапии — PD-L1.

Ключевые слова: PD-L1; иммунотерапия; панель культур клеток; рак лёгкого; фибробласты нормального лёгкого

Для цитирования: Богущ Т. А., Гришанина А. Н., Щербаков А. М., Хоченков Д. А., Юнусова Р. Ю., Калюжный С. А., Косоруков В. С. Панель культур опухолевых и нормальных клеток лёгкого с охарактеризованной экспрессией белка PD-L1 для поиска и изучения модификаторов этой мишени иммунотерапии. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (7–8): 25–29. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-25-29>. EDN: MVHXRK.

A Panel of Cultures of Cancer and Normal Lung Cells with a Characterized Expression of PD-L1 to Search and Development of the Target Modifiers of Immunotherapy

*TATIANA A. BOGUSH¹, ANNA N. GRISHANINA¹, ALEXANDER M. SCHERBAKOV^{1,2},
DMITRY A. KHOCHENKOV¹, RAISAT YU. YUNUSOVA¹, SERGEY A. KALYUZHNY¹,
VYACHESLAV S. KOSORUKOV¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

Abstract

Background. The search for effective combinations of immune checkpoint inhibitors with common cytostatics, targeted cancer drugs and other treatments is a modern trend to improve the effectiveness of immunotherapy. **Purpose.** Development of a panel of lung cancer cell cultures and cells of normal lung tissue with a characterized molecular phenotype by expression of one of the targets of immunotherapy — programmed cell death ligand 1 (PD-L1). **Methods.** PD-L1 expression was quantitatively analyzed by immunofluorescence method associated with flow cytometry. **Results.** A panel of lung cancer cell cultures of different histotypes and cells of normal lung tissue with characterized molecular phenotype was formed according to the expression of the immunotherapy target PD-L1. In terms of PD-L1 expression intensity, cell cultures can be arranged in a series: Calu-1 ≈ HFL-1 > Calu-6 ≈ Wi-26 > A-549 ≈ H-596 > H-211, with a 7-fold difference in the index between Calu-1 and H-211. **Conclusion.** The panel of cultures of cancer and normal lung cells is recommended for the search and development of effective modifiers of the immunotherapy target PD-L1.

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: tatbogush@mail.ru



EDN: MVHXRK

*Correspondence to:
E-mail: tatbogush@mail.ru



Keywords: PD-L1; immunotherapy; tumor cell panel; lung cancer; normal lung fibroblasts

For citation: Bogush T. A., Grishanina A. N., Scherbakov A. M., Khochenkov D. A., Yunusova R. Yu., Kalyuzhny S. A., Kosorukov V. S. A panel of cultures of cancer and normal lung cells with a characterized expression of PD-L1 to search and development of the target modifiers of immunotherapy. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (7–8): 25–29. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-25-29>. EDN: MVHXRK.

Введение

Ингибиторы контрольных точек иммунитета продолжают демонстрировать эффективность при лечении опухолей разных локализаций, при этом немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ), наряду с меланомой и опухолями урогенитального тракта, является одним из примеров наиболее выразительных результатов [1]. В частности, при метаанализе эффективности иммунотерапии НМРЛ в рандомизированных исследованиях у больных с III стадией метастатической болезни показано, что стойкие ответы (число долгожителей) более чем в 2 раза были более частыми у пациентов, получавших ингибиторы контрольных точек иммунитета, по сравнению со стандартными режимами химиотерапии [2]. Однако в целом, такой эффект иммунотерапии реализуется не у всех больных и не превышает 20%, что нельзя признать удовлетворительным [3].

Один из подходов, который интенсивно разрабатывается в последние годы — это поиск эффективных комбинаций ингибиторов контрольных точек иммунитета с классическими цитостатиками, таргетными препаратами и с лучевой терапией [4–6]. Успехи есть, но новые данные ставят и новые вопросы. Почему разные иммунопрепараты у больных с одинаковыми гистотипом опухоли и стадией болезни по-разному отвечают или вовсе не отвечают на один и тот же препарат? Почему уровень экспрессии мишени таргетного ингибитора этой мишени (PD-L1) не коррелирует с эффективностью иммунотерапии, за исключением случаев гиперэкспрессии (>50%) этого опухолевого маркера? И, наконец, важный вопрос — почему цитостатики и другие потенциальные модификаторы экспрессии PD-L1 по-разному влияют на эффективность иммунотерапии, и какие комбинации могут быть оптимальными? Ответы на эти вопросы ждут своего разрешения в фундаментальных исследованиях на адекватных экспериментальных моделях рака лёгкого.

Сказанное выше послужило основанием для формирования панели клеточных культур рака лёгкого разных гистотипов и клеток нормальной ткани органа, в которых молекулярный фенотип охарактеризован по количественным показателям экспрессии одной из мишеней иммунотерапии — лиганда белка программируемой клеточной гибели 1 PD-L1. Исследование проведено с использованием иммунофлуоресцентного метода, ассоциированного с прецизионной проточной цитометрией.

Материал и методы

Исследование проведено на культурах клеток человека, полученных из опухолей лёгкого разного гистотипа: плоскоклеточный рак Calu-1; аденокарцинома Calu-6 и A-549; аденоквадрозная карцинома H-596, мелкоклеточный рак лёгкого H-211. Кроме того, исследованы культуры эмбриональных фибробластов нормальной ткани лёгкого Wi-26 и HFL-1. Все клеточные культуры депонированы в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России и доступны для проведения научных исследований.

Клеточные линии культивировали в инкубаторе NueAir, следуя рекомендациям с сайтов немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур (Leibniz Institute DSMZ) и Американской коллекции типовых культур (ATCC). В экспериментах использовали клетки в экспоненциальной фазе роста, не допускали формирования прикрепленными культурами плотного монослоя. 2 млн клеток рассеивали на чашки Петри с диаметром 100 мм (Corning), образцы фиксировали через 24 ч, как описано ранее [7].

Количественная оценка показателей экспрессии PD-L1 в культурах клеток проведена ранее разработанным иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией [7, 8]. В работе использованы первичные моноклональные антитела к PD-L1 (Arigo, клон SQab1716) в конечном разведении 1:400; вторичные антикроличьи антитела, конъюгированные с флуоресцентным красителем DyLight®650 (Abcam, ab98510), в конечном разведении 1:500. Условия инкубации первичных антител — 1,5 ч при комнатной температуре, а для вторичных — 1,5 ч при +4°C в темноте.

Интенсивность флуоресценции клеток оценена на проточном цитометре Beckman Coulter Navios. Специфическая флуоресценция клеток рассчитана в программе FlowJo 10.0.8 с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Гистограммы распределения клеток в зависимости от специфической флуоресценции визуализированы с помощью программы WinMDI 2.9. Для оценки экспрессии PD-L1 использованы следующие расчётные показатели. Уровень экспрессии PD-L1 (%) — количество специфически флуоресцирующих клеток, относительно контроля (инкубация клеток только с вторичными антителами). Интенсивность экспрессии PD-L1 (усл. ед.) — отношение среднего геометрического интенсивности флуоресценции в опытном образце к контролю (инкубация клеток только с вторичными антителами).

Результаты

Показатели экспрессии PD-L1 в культурах клеток рака лёгкого и нормальной ткани органа суммированы в таблице. Представлены результаты фенотипирования четырёх клеточных линий немелкоклеточного рака лёгкого разного гистогенеза, культуры клеток мелкоклеточного рака и двух культур нормальной ткани лёгкого.

Прежде всего необходимо отметить, что во всех исследованных культурах выявлен высокий уровень экспрессии PD-L1 — от 79 до 95% клеток экспрессируют этот маркер, при этом по интенсивности экспрессии маркера клетки различались значительно — от 2,6 до 18,1 усл. ед., то есть в 7 раз.

Результаты количественной оценки показателей экспрессии PD-L1 в клеточных культурах рака лёгкого и нормальной ткани органа

Quantitative assessment results of PD-L1 expression indicators in cancer and normal lung tissue cell cultures

Название культур клеток	Гистотип клеток лёгкого	Показатели экспрессии PD-L1		
		уровень, %	интенсивность, усл. ед.	
Calu-1	Немел- клеточ- ный рак лёгкого	Плоскоклеточный рак	95	18,1
Calu-6		Аденокарцинома	83	8,0
A-549		Аденокарцинома	82	5,5
H-596		Аденосквамозная карцинома	79	5,6
H-211	Мелкоклеточный рак	80	2,6	
Wi-26	Эмбриональные фибробласты	92	9,1	
HFL-1	нормальной ткани лёгкого	88	14,2	

В группе культур немелкоклеточного рака лёгкого максимальная интенсивность экспрессии PD-L1 отмечена в клетках плоскоклеточного рака линии Calu-1 — 18 усл. ед. В клетках аденокарциномы показатель был существенно ниже — 8,0 и 5,5 усл. ед. в клетках Calu-6 и A-549, соответственно. Уровень экспрессии PD-L1 в клетках аденосквамозного рака лёгкого линии H-596, который включает компоненты плоскоклеточного рака и аденокарциномы, оказался идентичным клеткам A-549.

Таким образом, в ряду культур клеток немелкоклеточного рака лёгкого можно выделить следующие группы, интересные с точки зрения проведения сравнительных исследований при поиске и изучении воздействий, модифицирующих экспрессию PD-L1.

1. Культуры разных гистотипов, отличающиеся по уровню экспрессии PD-L1 — Calu-1 vs Calu-6, A-549 и H-596.

2. Культуры одного гистотипа, отличающиеся по уровню экспрессии PD-L1 — Calu-6 vs A-549 и H-596.

3. Культуры разных гистотипов, сходные по уровню экспрессии PD-L1 — A-549 vs H-596.

Интенсивность экспрессии PD-L1 в клетках наиболее агрессивной опухоли — в культуре мелкоклеточного рака лёгкого линии H-211, оказалась существенно ниже по сравнению со всеми исследованными гистотипами немелкоклеточного рака и составила лишь 2,6 усл. ед. Это делает возможным проведение сравнительной оценки эффективности разных воздействий, модифицирующих экспрессию PD-L1, в опухолевых клетках лёгкого разного гистогенеза. Кроме того, культура мелкоклеточного рака линии H-211 представляет самостоятельный интерес для поиска регуляторов экспрессии PD-L1, так как иммунотерапия этой опухоли до настоящего времени наименее эффективна.

Интересны результаты фенотипирования культур клеток нормальной ткани лёгкого линий Wi-26 и HFL-1. Эти культуры, которые по интенсивности экспрессии PD-L1 различаются в 1,5 раза, представляют интерес для поиска и из-

учения модификаторов экспрессии PD-L1 в следующих группах сравнения:

1. Эмбриональные фибробласты нормальной ткани лёгкого, различающиеся по уровню экспрессии PD-L1 — Wi-26 vs HFL-1.

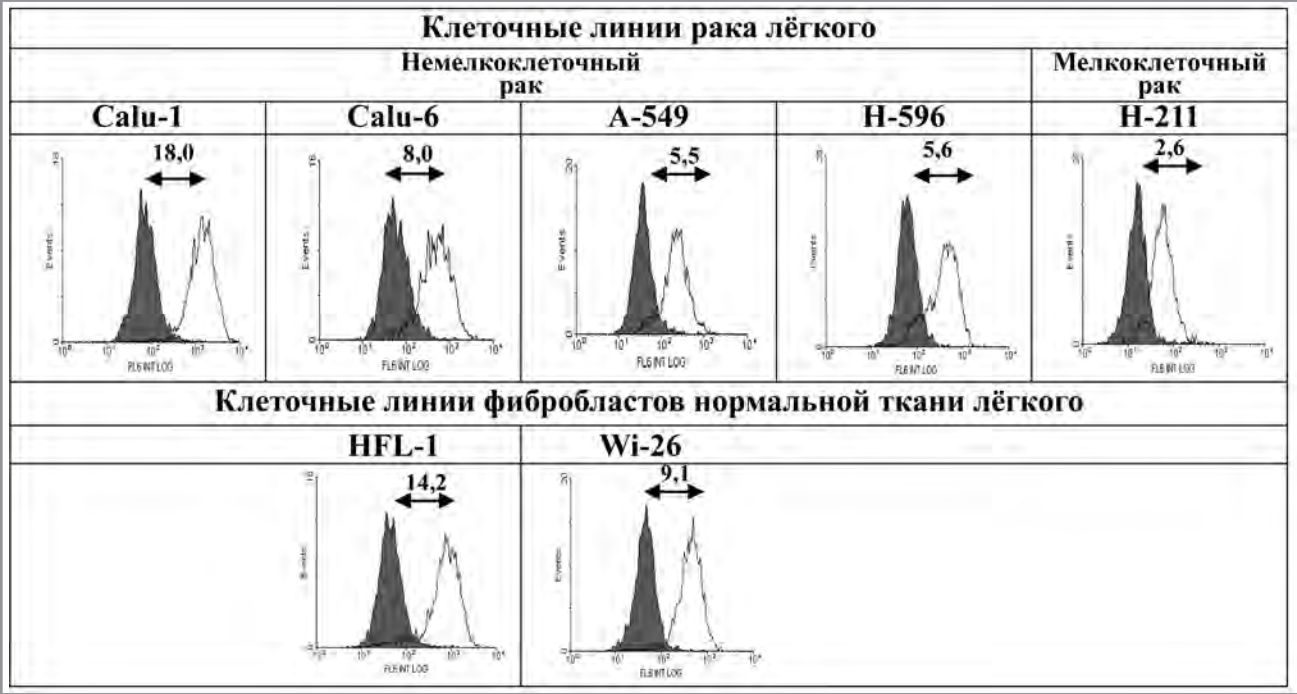
2. Эмбриональные фибробласты нормальной ткани лёгкого клетки vs опухоли лёгкого разного гистогенеза, сходные по уровню экспрессии PD-L1: HFL-1 vs Calu-1 и Wi-26 vs Calu-6.

3. Эмбриональные фибробласты нормальной ткани лёгкого клетки vs опухоли лёгкого разного гистогенеза, различающиеся по уровню экспрессии PD-L1: HFL-1 vs Calu-6, A-549, H-596 и H-211; Wi-26 vs A-549, H-596 и H-211.

На рисунке представлены реальные гистограммы, полученные при количественной оценке уровня и интенсивности экспрессии PD-L1 иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией. Видны сходство и различия в экспрессии маркера как в ряду исследованных опухолевых и нормальных клеток лёгкого, так и между нормальными и опухолевыми клеточными культурами. По интенсивности экспрессии PD-L1 культуры можно расположить в ряд: Calu-1 $\approx$ HFL-1 > Calu-6 $\approx$ Wi-26 > A-549 $\approx$ H-596 > H-211 при различии показателя между Calu-1 и H-211 в 7 раз.

Заключение

Сформированная панель культур клеток рака лёгкого и фибробластов нормальной ткани органа с разной экспрессией PD-L1 может рассматриваться как экспериментальная модель для поиска и изучения эффективных модификаторов белка программируемой клеточной гибели 1, который является мишенью действия противоопухолевых ингибиторов контрольных точек иммунитета. Модель позволяет провести сравнительную оценку эффективности разных модификаторов для опухолевых клеток сходного гистогенеза с одинаковыми или различными показателями экспрессии PD-L1, а также в клетках разного гистогенеза со сходной экспрессией этого маркера. Кроме того, на сформированной панели культур клеток возможно



Гистограммы распределения клеток по интенсивности флуоресценции при количественной оценке экспрессии PD-L1.

Цифры на рисунке над стрелками — интенсивность флуоресценции в усл. ед.

Histograms of cell distribution by fluorescence intensity related to quantitative assessment of PD-L1 expression.

Numbers in the figure above the arrows indicate fluorescence intensity in conventional units.

оценить выраженность и направленность разных воздействий на экспрессию PD-L1 в опухолевых и нормальных клетках лёгкого, а также определить уровень модификатора, при котором может реализоваться специфичность его воздействия именно на опухолевые, но не на нормальные клетки.

Заключая, необходимо подчеркнуть значимость сформированной клеточной модели *in vitro* для поиска и изучения новых комбинаций и режимов применения ингибиторов контрольных точек иммунитета с классическими цитостатиками и противоопухолевыми препаратами разных механизмов действия [9–11], с лучевой терапией [12, 13] и с препаратами другого назначения [14, 15]. Этот новый тренд в повышении эффективности иммунотерапии позволит не

только улучшить её результаты, но и избавит пациентов от дорогостоящего, бесполезного и высокотоксичного лечения.

Дополнительная информация

Финансирование работы. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение о субсидии № 075-15-2021-1060 от 28.09.2021) и в рамках научно-исследовательской работы ФГБУ «Национальный медицинский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России 2023–2025 гг. (регистрационный № 123021500076-3).

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли равный вклад в работу.

Литература/References

1. Benelli N.D., Brandon L., Hew K.E. Immune checkpoint inhibitors: narrative review on PD-1/PD-L1 blockade mechanism, efficacy, and safety profile in treating malignancy. *Cureus*. 2024; 16 (4): e58138. doi: 10.7759/cureus.58138.

2. Pons-Tostivint E., Latouche A., Vaflard P. et al. Comparative analysis of durable responses on immune checkpoint inhibitors versus other systemic therapies: a pooled analysis of phase III trials. *JCO Precis Oncol*. 2019; 3: 1–10. doi: 10.1200/PO.18.00114.

3. Haslam A., Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs. *JAMA Netw Open*. 2019; 2 (5): e192535. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.2535.

4. Heinhuis K.M., Ros W., Kok M. et al. Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors. *Ann Oncol*. 2019; 30: 219–235. doi: 10.1093/annonc/mdy551.

5. Melosky B., Juergens R., Hirsh V. et al. Amplifying outcomes: checkpoint inhibitor combinations in first-line non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2020; 25 (1): 64–77. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0027.

6. Igata F., Inoue H., Ikeda T. et al. Comparison of real-world efficacy and safety of atezolizumab and durvalumab in combination with chemotherapy for first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2024; 44 (7): 3175–3183. doi: 10.21873/anticancer.17132.

7. Bogush T.A., Basharina A.A., Eliseeva B.K. et al. A new approach to epithelial-mesenchymal transition diagnostics in epithelial tumors: double immunofluorescent staining and flow cytometry. *Biotechniques*. 2020; 69 (4): 257–263. doi: 10.2144/btn-2020-0024.

8. Bogush T.A., Basharina A.A., Bogush E.A. et al. The expression and clinical significance of ERβ/ERα in ovarian cancer: can we predict the effectiveness of platinum plus taxane therapy? *Ir J MedSci*. 2022; 191 (5): 2047–2053. doi: 10.1007/s11845-021-02842-6.

9. Jannin A., Penel N., Ladsous M. et al. Tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors-induced thyroid disorders. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019; 141: 23–35. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.05.015.
10. Rassy E., Flippot R., Albiges L. Tyrosine kinase inhibitors and immunotherapy combinations in renal cell carcinoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2020; 12: 1758835920907504. doi: 10.1177/1758835920907504.
11. Zhang T., George D.J. Immunotherapy and targeted-therapy combinations mark a new era of kidney cancer treatment. *Nat Med*. 2021; 27 (4): 586–588. doi: 10.1038/s41591-021-01320-x.
12. Wang Y., Deng W., Li N. et al. Combining immunotherapy and radiotherapy for cancer treatment: current challenges and future directions. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 185. doi: 10.3389/fphar.2018.00185.
13. Dua D., Kelly C., Kovarik J., Iqbal M.S. The role of combining immunotherapy with primary (chemo)radiotherapy in curative treatment settings of the head and neck cancer. *Asia-Pac J Clin Oncol*. 2022; 18 (2): e3–e10. doi: 10.1111/ajco.13583.
14. Afzal M.Z., Mercado R.R., Shirai K. Efficacy of metformin in combination with immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1/anti-CTLA-4) in metastatic malignant melanoma. *J Immunother Cancer*. 2018; 6 (1): 64. doi: 10.1186/s40425-018-0375-1.
15. Sun L., Morikawa K., Sogo Y., Sugiura Y. MHY1485 potentiates immunogenic cell death induction and anti-cancer immunity following irradiation. *J Radiat Res*. 2024; 65 (2): 205–214. doi: 10.1093/jrr/rrad107.

Поступила / Received 04.08.02024

Принята в печать / Accepted 14.08.2024

Информация об авторах

Богущи Татьяна Анатольевна — д. б. н., профессор, руководитель группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-7673-4284. ResearcherID: A-6522-2013. eLIBRARY SPIN-код: 4050-0061. Scopus Author ID: 7006161773

Гришанина Анна Николаевна — научный сотрудник группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4277-9222. ResearcherID: R-9450-2019. eLIBRARY SPIN-код: 3646-5600. Scopus Author ID: 6506498692

Щербakov Александр Михайлович — к. б. н., исполняющий обязанности заведующего лабораторией онкопротеомики отдела экспериментальной биологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2974-9555. ResearcherID: F-4914-2013. eLIBRARY SPIN-код: 9526-0047. Scopus Author ID: 7003636718

Хоченков Дмитрий Александрович — к. б. н., заведующий лабораторией биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5694-3492. ResearcherID: N-4137-2019. eLIBRARY SPIN-код: 9588-1183. Scopus Author ID: 25930436100

Юнусова Раисат Юнусовна — старший научный сотрудник группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6023-3522. eLIBRARY SPIN-код: 2570-2671. Scopus Author ID: 36082031800

Калюжный Сергей Андреевич — младший научный сотрудник группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8701-7707. ResearcherID: K-8488-2018. eLIBRARY SPIN-код: 2509-3378. Scopus Author ID: 57193509054

Косоруков Вячеслав Станиславович — к. б. н., директор НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8462-2178. ResearcherID: A-3901-2014. eLIBRARY SPIN-код: 3656-4029. Scopus Author ID: 6505962801

About the authors

Tatiana A. Bogush — D. Sc. in Biology, Professor, Head of the Molecular Tumor Prognosis Group of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID : 0000-0002-7673-4284. ResearcherID: A-6522-2013. eLIBRARY SPIN-код: 4050-0061. Scopus Author ID: 7006161773

Anna N. Grishanina — Researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4277-9222. ResearcherID: R-9450-2019. eLIBRARY SPIN-код: 3646-5600. Scopus Author ID: 6506498692

Alexander M. Scherbakov — Ph. D. in Biology, Acting Head of the Oncoproteomics Laboratory of the Department of Experimental Tumor Biology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2974-9555. ResearcherID: F-4914-2013. eLIBRARY SPIN-код: 9526-0047. Scopus Author ID: 7003636718

Dmitry A. Khochenkov — Ph. D. in Biology, Head of the Laboratory of Biomarkers and Mechanisms of Tumour Angiogenesis, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5694-3492. ResearcherID: N-4137-2019. eLIBRARY SPIN-код: 9588-1183. Scopus Author ID: 25930436100

Raisat Yu. Yunusova — Senior researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6023-3522. eLIBRARY SPIN-код: 2570-2671. Scopus Author ID: 36082031800

Sergey A. Kalyuzhny — Junior researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8701-7707. ResearcherID: K-8488-2018. eLIBRARY SPIN-код: 2509-3378. Scopus Author ID: 57193509054

Vyacheslav S. Kosorukov — Ph. D. in Biology, Director of the Research Institute for Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8462-2178. ResearcherID: A-3901-2014. eLIBRARY SPIN-код: 3656-4029. Scopus Author ID: 6505962801