



Обзор

Экспрессия контрольной точки иммунитета В7-Н3 в опухоли и ее растворимой формы в сыворотке крови больных новообразованиями костей

Кушлинский Н.Е.¹ • Ковалева О.В.¹ • Алферов А.А.¹ • Кузьмин Ю.Б.¹ • Сушенцов Е.А.¹ • Стилиди И.С.¹

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель лаборатории клинической биохимии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация. Тел.: +7 (499) 324 11 59.
E-mail: biochimia@yandex.ru

Ковалева Ольга Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории регуляции клеточных и вирусных онкогенов Научно-исследовательского института канцерогенеза¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>

Алферов Александр Андреевич – врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической биохимии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3585-5693>

Кузьмин Юрий Борисович – лаборант-исследователь лаборатории клинической биохимии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9684-2509>

Сушенцов Евгений Александрович – канд. мед. наук, заведующий отделением хирургических методов лечения № 14 (онкоортопедии)¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3672-1742>

Стилиди Иван Сократович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

В7-Н3, также называемый CD276, представляет собой трансмембранный гликопротеин типа I, который кодируется на хромосоме 15 человека. Он был открыт еще в 2001 г. Первоначальное исследование описало его как положительный костимулятор вследствие способности стимулировать Т-клеточный ответ и продукцию IFN-γ. Однако недавние исследования показали, что В7-Н3 участвует в ингибировании Т-клеток. Рецептор для В7-Н3 еще не идентифицирован. Это объясняет сложную иммуномодулирующую активность В7-Н3, который может иметь более одного партнера по связыванию с различными функциями. Экспрессию белка В7-Н3 наблюдали на активированных иммунных клетках, таких как Т-клетки, NK-клетки и антигенпрезентирующие клетки. Интересно, что он гиперэкспрессирован в широком спектре опухолевых клеток и связан с прогрессией заболевания и прогнозом. Особый интерес представляет также

растворимая форма данного белка. Повышение содержания sВ7-Н3 в плазме крови больных опухолями костей может оказаться важным диагностическим критерием.

Ключевые слова: В7-Н3, иммунитет, опухоли костей, иммунотерапия

Для цитирования: Кушлинский НЕ, Ковалева ОВ, Алферов АА, Кузьмин ЮБ, Сушенцов ЕА, Стилиди ИС. Экспрессия контрольной точки иммунитета В7-Н3 в опухоли и ее растворимой формы в сыворотке крови больных новообразованиями костей. Альманах клинической медицины. 2021;49(3):179–190. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-013.

Поступила 27.02.2021; доработана 09.03.2021; принята к публикации 22.03.2021; опубликована онлайн 31.03.2021

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

Первичные опухоли костей – редкие и гетерогенные спорадические злокачественные новообразования мезенхимальных тканей [1]. Несмотря на относительно низкую встречаемость, саркомы костей представляют собой уникальную проблему с высокими показателями летальности. Частота первичных сарком костей связана с возрастной заболеваемостью, варьирующей в зависимости от гистологического подтипа новообразования [2–7]. По данным SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program – База данных эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов), с 2010 по 2016 г. 5-летняя общая выживаемость больных

саркомами костей равнялась 66% [8]. Частота рецидивов также остается высокой и составляет примерно 35% [9]. У пациентов с метастатическим поражением прогноз еще хуже: 5-летняя общая выживаемость колеблется в диапазоне от 10 до 30% [9, 10]. Классическая химиотерапия не относится к успешным методам лечения опухолей данной локализации. Учитывая резистентность этого типа опухолей к имеющимся схемам лечения, существует острая необходимость поиска новых терапевтических возможностей, которые позволили бы повысить эффективность терапии. Перспективным видится внедрение в клиническую практику новых методов иммунотерапии,



направленных на так называемые контрольные точки иммунитета. Настоящий обзор посвящен анализу исследований одной из контрольных точек иммунитета – В7-Н3 семейства CD28 – у больных основными вариантами сарком костей.

Классификация опухолей костей

Согласно современной классификации опухолей костей (Всемирная организация здравоохранения, 2013), к наиболее распространенным злокачественным опухолям костей относят остеосаркому (36%), хондросаркому (20–25%), саркому Юинга (16%) [11, 12]. Саркомы костей имеют склонность поражать детей и подростков – на их долю приходится 6% от всех детских злокачественных новообразований. В целом у детей гораздо чаще выявляют остеосаркому (56%), чем саркому Юинга (34%), хондросаркому (6%) и хордому (менее 5%) [13]. У взрослых чаще встречается хондросаркома, составляющая более 40% первичных сарком костей, далее следуют остеосаркома (28%), хордома (10%), саркома Юинга (8%) и недифференцированная плеоморфная саркома (4%) [13]. Эти опухоли часто возникают в длинных костях, особенно нижних конечностей, а также костях таза, позвоночника или крестца в случае хордомы. Клинически осевые поражения имеют тенденцию к более агрессивному течению по сравнению с аппендикулярными саркомами.

Остеосаркома представляет собой группу высокоагрессивных опухолей костей различных морфологических вариантов [14–16]. Опухоль возникает из мезенхимальных клеток обычно в метафизарном отделе длинных костей: бедренной, большеберцовой и плечевой [17]. Хирургическому удалению первичной опухоли и метастазов отводят главенствующее место в любой стратегии лечения остеосаркомы. После публикации работы M.P. Link и соавт. в 1986 г. химиотерапия признана необходимой для полноценного лечения остеосаркомы. С тех пор исследователи знают, что все пациенты с микрометастазами остеосаркомы на момент установления диагноза нуждаются в системной терапии [18]. Как правило, операция первичной опухоли проводится после химиотерапии, этот подход впервые применили в 1970-х гг. G. Rosen и соавт. [19]. Оценка гистологического ответа опухоли на неoadъювантную химиотерапию остается приемлемым стандартом лечения для большинства больных остеосаркомой.

Хондросаркома – группа гетерогенных первичных злокачественных опухолей костей, характеризующихся образованием гиалиновой хрящевой неопластической ткани. У взрослых людей

хондросаркома – вторая по распространенности первичная опухоль кости после остеосаркомы [20]. Наиболее часто хондросаркома локализуется в метафизах длинных костей, костях таза, метадиафизе плечевой кости, ребрах и грудине. Аксиально расположенные опухоли, как правило, менее дифференцированные (high grade). Большинство (90%) классических хондросарком характеризуются 1–2-й степенью дифференцировки, растут медленно, редко дают метастазы, прогноз у таких пациентов благоприятный и коррелирует со степенью дифференцировки и адекватным хирургическим удалением опухоли [21].

Саркома Юинга впервые описана профессором патологии Корнеллского университета Джеймсом Юингом (James S. Ewing) в 1921 г. [22]. Первоначально опухоль была названа эндотелиомой кости, так как предполагалось, что она возникла из кровеносных сосудов костной ткани [23].

В настоящее время существует так называемое семейство саркомы Юинга, к которому относятся высокоагрессивные мезенхимальные опухоли с высокой частотой метастазирования в легкие и пиком заболеваемости в 15 лет [24–27]. Данные злокачественные новообразования происходят из нейроэктодермальных и/или мезенхимальных клеток. К семейству сарком Юинга относят недифференцированные типичные саркомы Юинга, опухоли Аскина (злокачественная мелкоклеточная нейроэктодермальная опухоль трахопульмональной зоны) и периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли (англ. primitive neuroectodermal tumors, PNETs) [28]. Опухоли вышеописанного семейства имеют схожий нейрогенный фенотип и возникают вследствие одной и той же хромосомной транслокации. Именно поэтому сегодня их рассматривают как варианты одной опухоли, имеющей разную степень дифференцировки [27].

Показатели 5-летней выживаемости больных саркомой Юинга до начала эры химиотерапии оставались крайне низкими (менее 10%). Попытки применения лучевой терапии, предпринимавшиеся с 20-х гг. XX века, не принесли ожидаемого эффекта: большинство пациентов умирали в течение первых 2 лет после установления диагноза. Международные рандомизированные исследования, проведенные в последующие десятилетия, обеспечили улучшение терапии локализованных форм данных опухолей. На основании этих исследований были сформулированы 3 основных принципа терапии больных локализованной саркомой Юинга: индукционная лекарственная



терапия в течение 12–24 недель, последующее локальное (хирургическое и/или лучевое) воздействие на первичную опухоль, продолжение системной химиотерапии в адьювантном режиме. Соблюдение такого протокола комплексной терапии обеспечивало излечение более 50% больных [24, 25].

Хордомы – редкие злокачественные новообразования костей, происходящие из клеток нотохорды. Нотохорда (греч. *noton* – спина, *chorde* – струна) представляет собой клеточный тяж, или временный скелет зародыша, который в норме устраняется к 8-й неделе внутриутробного развития [29, 30]. Однако у некоторых людей клетки нотохорды остаются в основании черепа, в позвонках, и именно из них впоследствии может развиваться злокачественная опухоль. Данное новообразование выявляется очень редко (0,08–1,0 случая на 1 млн в год) и достигает пика в течение 6-го десятилетия жизни [4]. Хордомы, развивающиеся в молодом возрасте, составляют менее 5% всех выявленных случаев. В 10% случаев хордома возникает в детском возрасте, 86% пациентов составляют люди в возрасте от 18 до 65 лет и 4% – старше 65 лет [31]. Наиболее распространенной локализацией хордом считается крестцово-копчиковая область (50–60%), затем следуют кости основания черепа (30%) [32–34]. Несмотря на их общую редкость, хордомы составляют более 50% от всех первичных новообразований в крестце.

Золотым стандартом терапии хордом признано радикальное хирургическое вмешательство. Однако выполнение радикальной операции остается технически сложной задачей, поскольку опухоль часто прилегает к жизненно важным структурам с инвазией в окружающие мягкие ткани [35]. Важно отметить, что после хирургического удаления опухоли возможен высокий риск рецидива [36, 37], и у 5–40% пациентов после операции развиваются метастазы [38, 39]. Особенности клинического течения, локальное вторжение хондромы в структуры нервной системы усложняют ведение пациентов и вносят значимый вклад в показатели их заболеваемости и смертности. Согласно базе данных SEER, показатель общей выживаемости пациентов с хордомой равен 67,6, 39,9 и 13,1% соответственно для 5, 10, 20 лет, со средней выживаемостью 6,29 года [4, 8]. У пациентов с метастатическим заболеванием медиана выживаемости составляет около 1 года [40].

Хордомы нечувствительны к системной химиотерапии, и для них не существует специфических таргетных лекарственных препаратов.

В этой связи для данных больных необходима разработка новых терапевтических стратегий. Предположительно, терапия ингибиторами контрольных точек иммунитета может улучшить результаты лечения.

Биологические маркеры опухолей костей

В отличие от других новообразований, полезные биологические маркеры, используемые в диагностике, лечении и принятии клинических решений у больных опухолями костей, на сегодня отсутствуют [41, 42]. При этом, например, известно, что остеосаркома характеризуется образованием остеонной или незрелой костной ткани, поэтому биохимические маркеры, отражающие метаболизм кости, считаются клинически полезными в оценке прогрессирования опухолевого процесса и прогнозе остеосаркомы. В настоящее время только щелочная фосфатаза широко применяется в клинической практике онкоортопедов как биомаркер остеосаркомы, однако в ряде наблюдений она дает ложноположительные результаты [43, 44]. Следовательно, идентификация клинически значимых биомаркеров в диагностике и оценке прогноза крайне важна для больных опухолями костей.

Семейство контрольных точек иммунитета B7-CD28

Остается неоспоримым тот факт, что у больных опухолями костей нарушения молекулярно-биологических процессов, в том числе противоопухолевого иммунитета, лежат в основе клеточной пролиферации, инвазии и метастазирования. В последнее время в литературе представлено большое количество данных об эффективности иммунотерапии при лечении различных опухолей, но остеосаркоме и саркоме Юинга посвящены лишь единичные сообщения [45–50].

Известно, что в регуляции противоопухолевого иммунитета у онкологических больных важную роль играют контрольные точки иммунитета. При этом большим достижением двух последних десятилетий считают разработку и клиническое применение новых ингибиторов белков контрольных точек иммунитета. Сегодня известно довольно много молекул контрольных точек иммунитета, и их разделяют на семейства. Так, например, в семействе B7-CD28, куда входит B7-H3, можно филогенетически выделить 3 группы, молекулы в которых взаимодействуют с контрольными точками иммунитета CTLA-4 и PD-1. Первая группа состоит из белков B7-1/B7-2/CD28/CTLA-4 и B7h/ICOS;



вторая группа содержит PD-L1/PD-L2/PD-1; третья группа включает B7-H3 (CD276), B7x (B7-H4/B7S1) и HHLA2 (B7-H7/B7-H5)/TMIGD2 (IGPR-1/CD28H) [51–53].

Строение, экспрессия и регуляция B7-H3

B7-H3 – белок гомолога 3 B7 (B7-H3), также известный как CD276, был открыт в 2001 г. А.И. Charoval и соавт. Ген B7-H3 человека расположен на хромосоме 15q24.1. B7-H3 представляет собой трансмембранный гликопротеин I типа, состоящий из 316 аминокислот. Молекулярная масса B7-H3 составляет 45–66 кДа [54]. Белок B7-H3 имеет 20–27% гомологии с другими лигандами семейства B7 [55], он содержит сигнальный пептид, V- и C-подобные домены иммуноглобулинов (IgV и IgC), трансмембранный участок и внутриклеточный цитоплазматический домен [56]. Физиологическая роль B7-H3 остается дискуссионной и связана как с костимулирующими, так и с коингибирующими функциями в регуляции T-клеточного ответа.

Показано, что на уровне мРНК B7-H3 широко экспрессируется во многих нормальных тканях человека, включая печень, тонкую и толстую кишку, поджелудочную железу, яички, сердце. Уровень экспрессии белка B7-H3 в нормальных клетках и инактивированных T-лимфоцитах низкий, однако он может быть индуцирован колониестимулирующим фактором гранулоцитов-макрофагов (GM-CSF) или липополисахаридами (LPS) в B- и T-клетках, моноцитах и NK-клетках [57–59]. Различия в паттернах экспрессии мРНК и белков указывает на наличие сложных механизмов его регуляции, которые на данный момент слабо охарактеризованы [59, 60]. Возможно, что в регуляции экспрессии B7-H3 принимает участие микроРНК – miR-29, так как было показано, что уровень экспрессии B7-H3 обратно коррелирует с уровнем miR-29 [61, 62].

Функции B7-H3

Известно, что лиганды семейства B7 оказывают влияние на иммунный ответ посредством взаимодействия с рецепторами. Например, B7-1 или B7-2 связываются с CD28 и CTLA-4 [63], B7-H1 или B7-DC – с PD-1, а B7-H6 – с NKp30 [64]. В 2008 и 2012 гг. М. Hashiguchi и соавт. [65, 66] идентифицировали предполагаемый рецептор B7-H3 человека, экспрессируемый на миелоидных клетках, как (TREM)-подобный транскрипт 2 (TLT-2 или TREML2). Однако исследования [67] опровергли полученные данные. Таким образом, в отличие от других членов семейства B7, специфический

рецептор B7-H3 пока не идентифицирован [67, 68].

B7-H3 был первоначально идентифицирован как костимулирующая молекула. В присутствии антитела к CD3 белок B7-H3 усиливал пролиферацию как CD4⁺, так и CD8⁺ T-клеток и повышал активность цитотоксических T-лимфоцитов (CTL) [56].

В мышинной модели рака толстой кишки внутритрипухолевая инъекция Ad-B7-H3-GFP привела к значительной индукции CD8⁺ T-клеток, продукции интерферона (IFN)- γ и интерлейкина (IL)-12 [69]. Аналогичные результаты были получены и на ортотопической модели рака толстой кишки [70]. На модели мастоцитомы P815 трансфекция конструктами, кодирующими B7-H3, усиливала опухолеспецифический иммунитет, опосредованный CD8⁺ CTL.

В последующем была описана коингибирующая роль B7-H3 в отношении T-клеток, способствующая развитию опухоли и ее уходу от иммунологического надзора. В нескольких исследованиях показано, что B7-H3 ингибировал пролиферацию CD4⁺ и CD8⁺ T-клеток и снижал продукцию IL-2 и IFN- γ , что, предположительно, связано с подавлением транскрипционного фактора NF- κ B [57]. Блокирование B7-H3 с помощью соответствующих антител значительно увеличило пролиферацию T-клеток и уровень IL-2. У экспериментальных животных с нокаутом по B7-H3 на модели аутоиммунного энцефаломиелита было отмечено снижение воспалительных реакций по сравнению с животными дикого типа [57].

Опубликована работа, согласно результатам которой B7-H3 не оказывает никакого воздействия на функциональную активность T-лимфоцитов [54]. Таким образом, различные исследовательские группы, используя похожие экспериментальные системы, получают противоречивые результаты в отношении функциональной активности B7-H3.

Роль B7-H3 в патогенезе онкологических заболеваний

Существует большое количество публикаций, описывающих экспрессию B7-H3 в различных типах опухолевых клеток. Так, экспрессия B7-H3 выявлена в 74,7% случаев плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта [71], в 91,8% образцов остеосаркомы [46, 72, 73], в 93–100% рака [74, 75], 58,6% образцов рака мочевого пузыря [76], уротелиальной карциноме [77], 80,5–90,6% случаев рака молочной железы [78, 79], 83% случаев рака яичников [80], 75,7% рака эндометрия



[81], 72,2% рака шейки матки [82], желудка [83], в 93,7% рака поджелудочной железы [84, 85], в 86% случаев колоректального рака [86], гигантоклеточной опухоли [87], в 19% клеток опухоли и в 98% в эндотелии при почечно-клеточном раке [88, 89], в 37,1–69,5% рака легкого [90, 91]. Однако экспрессия В7-Н3 не определяется в глиомах [92, 93].

Иммуногистохимическое окрашивание 240 гепатоцеллюлярных карцином выявило экспрессию В7-Н3 в 93,8% образцов, при этом высокий уровень экспрессии данного белка коррелировал с инвазивностью опухоли, стадией, плохой выживаемостью и увеличением числа рецидивов [94]. При изучении влияния В7-Н3 на процесс метастазирования Y. Li и соавт. (2017) обнаружили активацию сигнальных путей Akt, ERK и JAK2/STAT3 [95]. Отмечено, что гиперэкспрессия В7-Н3 усиливает экспрессию антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-x1 посредством сигнального пути JAK2/STAT3 [96]. На экспериментальной модели опухоли предстательной железы показано, что при повышенной экспрессии В7-Н3 размеры опухоли были значительно больше, чем в контроле. Авторы предположили, что это происходит по причине В7-Н3-опосредованной инфильтрации в опухоль FoxP3⁺ регуляторных Т-клеток и, как следствие, иммуносупрессии [97]. Кроме того, было обнаружено, что В7-Н3 модулирует экспрессию некоторых белков, ассоциированных с опухолевой прогрессией, включая MMP-2, TIMP-1, TIMP-2, STAT3 и IL-8 [98]. J. Leitner и соавт. (2009) выявили, что В7-Н3 приводит к подавлению Т-клеточного ответа посредством ингибирования IFN- γ , IL-2, IL-10 и IL-13 [67]. Данный факт подтверждают и другие авторы, которые описывают В7-Н3 как молекулу, оказывающую ингибирующее действие на иммунную систему, поскольку этот белок подавляет активацию, пролиферацию и продукцию ряда цитокинов Т-лимфоцитами [57, 92, 93, 99, 100].

Ассоциация гиперэкспрессии В7-Н3 в опухолях с прогрессией заболевания и плохим прогнозом указывает на то, что В7-Н3 может служить потенциальной мишенью для иммунотерапии. Однако в литературе описано достаточное количество противоположных результатов, указывающих на противоопухолевое действие В7-Н3. Так, на моделях острого моноцитарного лейкоза и глиом подавление экспрессии В7-Н3 ингибировало прогрессирование опухоли за счет нарушения клеточного цикла и повышения чувствительности к химиотерапевтическим препаратам [101, 102]. Установлено также, что введение в опухоль

EL-4 плазмиды, кодирующей В7-Н3, приводит к снижению роста опухоли [103]. Данные, полученные на больных раком поджелудочной железы, показали, что у 88% пациентов экспрессировался В7-Н3, при этом у пациентов с высокой экспрессией данного белка наблюдались лучшие показатели послеоперационной выживаемости [84]. Аналогичным образом в работе С.Р. Wu и соавт. (2006) [104] продолжительность жизни больных раком желудка с высокой экспрессией В7-Н3 оказалась выше по сравнению с пациентами с более низкой экспрессией. Описанные данные указывают на то, что В7-Н3 может оказывать как стимулирующее, так и ингибирующее действие в отношении опухолевой прогрессии.

Таким образом, в последнее десятилетие В7-Н3 привлек внимание исследователей, поскольку широко экспрессируется во многих опухолях. Некоторые факторы, такие как IFN- γ , LPS, IL-4, miR-29 или ILT-4, могут регулировать экспрессию В7-Н3. Регуляция экспрессии В7-Н3 тесно связана с ростом, инвазией, метастазированием опухоли, а также ускользанием от иммунологического надзора.

В7-Н3 в опухолях костей

В литературе представлено небольшое число работ по исследованию экспрессии В7-Н3 при опухолях костей, а также терапии остеосаркомы и саркомы Юинга с использованием В7-Н3 в качестве мишени. Так, L. Wang и соавт. [46] показали, что высокая мембранная экспрессия В7-Н3 присутствовала в 91,8% исследованных образцов остеосаркомы, при этом интенсивность его экспрессии в опухоли значимо коррелировала с прогрессией заболевания, иммунной инфильтрацией опухоли и общей выживаемостью. Авторы предположили, что В7-Н3 может быть потенциальным прогностическим фактором и терапевтической мишенью у больных остеосаркомой [46]. В последующем L. Wang и соавт. (2016) показали, что экспрессия В7-Н3 в остеосаркоме ассоциирована с микроРНК-124 (miR-124) [105].

В работе Y.W. Chen и соавт. (2008) [72] выявлено, что В7-Н3 может участвовать в процессе канцерогенеза при остеосаркоме. S.J. Yin и соавт. (2015) обнаружили: экспрессия мРНК и белка В7-Н3 изменяется при развитии опухоли и увеличивается к более поздним стадиям. Это исследование показало, что В7-Н3 может выступать опухолевым маркером при остеосаркоме [73]. Подобные выводы были сделаны в исследовании L. Wang и соавт. (2018) [106], в котором экспрессия В7-Н3 при остеосаркоме была связана



с клиническим исходом заболевания, а именно с распространением опухоли и метастазированием. Кроме того, экспрессия В7-Н3 была обратно ассоциирована с интенсивностью инфильтрации CD8⁺ Т-лимфоцитами опухоли, что также косвенно отражает неблагоприятный прогноз заболевания.

Следует отметить работы по изучению экспрессии В7-Н3 при пограничной гигантоклеточной опухоли кости, известной под названием «остеокластома». Эта опухоль обычно доброкачественная, но ее агрессивные гигантоклеточные варианты могут метастазировать в легкие [107]. Клетки агрессивной гигантоклеточной опухоли характеризуются низкой экспрессией антигена HLA класса I, высокой экспрессией В7-Н3 и низким уровнем инфильтрирующих CD8⁺ Т-клеток [87]. В7-Н3 может влиять на поведение гигантских опухолевых клеток посредством miR-124 [105].

Растворимая форма контрольной точки иммунитета В7-Н3

В последнее время большое внимание исследователей привлекают растворимые формы белков контрольных точек иммунитета. При этом самое большое число публикаций посвящено одной из них – рецептору программируемой гибели клеток (англ. programmed cell death protein 1, PD-1) sPD-1 и его лигандам sPD-L1 и sPD-L2 у больных с различными новообразованиями. Изучение экспрессии маркеров растворимых форм ключевой точки иммунитета PD-1/PD-L1 у больных опухолями костей только начинается, опубликованы единичные работы [108–110].

Появились и первые работы по исследованию растворимой формы В7-Н3 в сыворотке крови больных опухолями костей [106]. Проведено сравнительное исследование уровней sB7-Н3 в сыворотке крови 37 больных остеосаркомой, 42 пациентов с доброкачественными новообразованиями кости (остеохондрома – 25, костно-фиброзная дисплазия – 17) и 40 здоровых добровольцев. Результаты иммуноферментного анализа (англ. enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) показали, что sB7-Н3 был выше у пациентов с остеосаркомой, чем у пациентов с доброкачественными новообразованиями или контрольной группы. Так, средняя концентрация sB7-Н3 в сыворотке больных остеохондромой ($58,11 \pm 9,12$ нг/мл) и пациентов с фиброзной дисплазией ($41,85 \pm 10,88$ нг/мл) была сравнительно выше, чем у здоровых добровольцев ($32,59 \pm 9,02$ нг/мл). Кроме того, средняя концентрация sB7-Н3 в сыворотке крови пациентов

с остеосаркомой ($78,47 \pm 21,01$ нг/мл) была значительно выше, чем у больных остеохондромой ($p < 0,05$), костно-фиброзной дисплазией ($p < 0,001$) и здоровых добровольцев ($p < 0,001$). Это исследование также показало, что уровень В7-Н3 в сыворотке крови больных остеосаркомой не имел статистически значимой корреляционной связи с возрастом ($p = 0,103$), полом ($p = 0,135$), локализацией опухоли ($p = 0,801$), гистологическим типом новообразования ($p = 0,479$) и размером опухоли ($p = 0,055$). Однако у пациентов с низкой степенью дифференцировки остеосаркомы отмечен более высокий уровень sB7-Н3, чем при опухолях с высокой степенью дифференцировки ($109,83 \pm 18,76$ против $69,84 \pm 24,25$; $p = 0,0412$). Пациенты с плохим ответом на химиотерапию имели относительно более высокую концентрацию sB7-Н3 по сравнению с пациентами с хорошим ответом ($88,27 \pm 11,34$ против $58,07 \pm 9,98$; $p < 0,05$). Отмечено увеличение уровней sB7-Н3 в сыворотке крови больных остеосаркомой с повышением стадии опухолевого процесса. Так, уровень sB7-Н3 при III стадии был заметно выше, чем при IIВ или IIА стадиях ($110,73 \pm 13,87$ против $72,83 \pm 9,14$ или $64,91 \pm 7,43$; $p < 0,05$ в обоих случаях). Аналогично, уровень sB7-Н3 у больных остеосаркомой с отдаленными метастазами был значительно выше, чем без таковых ($105,8 \pm 17,89$ против $80,95 \pm 30,12$; $p < 0,05$). Представленные данные показывают, что уровень sB7-Н3 связан с развитием и прогрессией остеосаркомы.

В своей работе L.Wang и соавт. (2018) [106] также обнаружили, что выживаемость больных остеосаркомой с более низкими уровнями sB7-Н3 была выше (70,62 мес) по сравнению с пациентами с высокими уровнями содержания sB7-Н3 (48,69 мес) в сыворотке крови. По результатам однофакторного анализа важнейшими показателями, влияющими на выживаемость пациентов с остеосаркомой, были размер опухоли и ее дифференцировка, стадия TNM, метастазирование, ответ на химиотерапию и уровень sB7-Н3. Эти данные свидетельствуют о том, что высокий уровень sB7-Н3 может служить потенциальным маркером плохого прогноза у пациентов с остеосаркомой.

Отметим: происхождение растворимых форм молекул контрольных точек иммунитета, в том числе и sB7-Н3, точно не установлено. Предполагают, что sB7-Н3 образуется преимущественно вследствие протеолитического отщепления внеклеточной части трансмембранного белка или в результате альтернативного сплайсинга. До сих пор открытым остается вопрос, какие клетки



могут служить источником циркулирующего в периферической крови sB7-H3: опухолевые или иммунные? Так, показано, что растворимая форма B7-H3 (sB7-H3) экспрессируется и высвобождается моноцитами, дендритными клетками и активированными Т-клетками, а также различными опухолевыми клетками [101, 111].

Недавние исследования выявили повышенный уровень sB7-H3 у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и карциномой поджелудочной железы [112, 113]. При этом повышенный уровень sB7-H3 коррелирует со стадией немелкоклеточного рака легкого, однако потенциальный механизм такого воздействия еще предстоит идентифицировать.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что экспрессия sB7-H3 может быть маркером неблагоприятного прогноза, коррелировать со стадией заболевания и выступать потенциальным инновационным неинвазивным биомаркером периферической крови для ранней диагностики опухолей костей.

Ингибиторы B7-H3 в клинической практике

Совсем недавно было разработано и передано на клинические испытания гуманизированное моноклональное антитело (Fc-mAb IgG1) эноблитузамаб (MGA271) против B7-H3 [114]. Из проводимых клинических испытаний эноблитузамаб одно уже завершено, но окончательные результаты пока не доступны (NCT01391143, NCT02923180). Другая молекула – MGD009 – представляет собой биспецифическое моноклональное антитело, предназначенное для одновременного связывания CD3 на Т-клетках и B7-H3 на опухолевых клетках [115]. Она изучается в двух клинических исследованиях фазы I у пациентов с экспрессией B7-H3 (NCT02628535, NCT03406949) [36]. Кроме того, 8H9 (омбуртамаб) представляет собой антитело, специфичное к B7-H3 [116]. Препарат показал положительную клиническую эффективность в качестве конъюгата «антитело – лекарство» после того, как был помечен радиоактивным йодом-131 (¹³¹I) и введен пациентам с метастатической нейроblastомой центральной нервной системы [117]. В настоящее время оцениваются клинические испытания с радиоактивно меченым 8H9 при раке брюшины и центральной нервной системы, а также глиомах (NCT01099644, NCT01502917, NCT00089245 и др.). Последний результат NCT01502917 позволил продолжить дальнейшие исследования на расширенной когорте [118].

Известно, что механизмы, лежащие в основе метастазирования опухоли, часто перекрываются механизмами, обеспечивающими ее химиорезистентность. В работах *in vitro* Н. Liu и соавт. (2011) [119] обнаружили, что подавление продукции белков B7-H3 сенсибилизирует клеточные линии рака молочной железы к паклитакселу, тогда как индуцированная гиперэкспрессия данного белка приводит к устойчивости к этому препарату. Авторы также описали сигнальный путь, посредством которого это происходит. Результаты данных исследований *in vitro* подтверждены результатами исследований *in vivo*: опухоли с нокдауном B7-H3 росли значительно медленнее, чем аналоги с его гиперэкспрессией. Эти данные подтверждают участие B7-H3 как в росте опухоли, так и в устойчивости к химиотерапии [119]. Следовательно, терапевтическое ингибирование B7-H3 не только может иметь прямое влияние на распространение опухоли, но и позволит получить более выраженный ответ на проводимое лечение.

Заключение

Роль B7-H3 в отношении модулирования иммунного ответа пока представляется противоречивой. Исследования показывают, что B7-H3 преимущественно экспрессируется в злокачественных опухолях, однако повсеместная низкая экспрессия наблюдается и в нормальных тканях. Это делает его интересной мишенью для терапии новообразований. Особенно актуальным видится изучение sB7-H3 при опухолях костей, так как все варианты данной патологии относятся к опухолям неблагоприятного прогноза. Если предположить, что анализ содержания sB7-H3 войдет в клиническую практику, это может иметь важное значение для пациентов. Так, пациенты с остеосаркомой и высокой экспрессией sB7-H3 в сыворотке могут иметь более высокий риск прогрессирования и, следовательно, должны получить более агрессивное лечение или активное наблюдение. Напротив, пациенты с остеосаркомой, которые демонстрируют низкую экспрессию sB7-H3, должны быть определены в группу щадящего лечения. Таким образом, исследование содержания sB7-H3 в сыворотке крови может быть полезным для развития новых стратегий противоопухолевой терапии и мониторинга ответа на лечение при саркомах костей и в частности при остеосаркоме. Вместе с тем вопрос целесообразности использования sB7-H3 в качестве биологического маркера в дифференциальной диагностике остеосаркомы и других опухолей костей, несомненно, нуждается в дальнейших исследованиях. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Н.Е. Кушлинский – концепция и дизайн статьи, редактирование текста; О.В. Ковалева – поиск и анализ литературы, обработка

исходного материала, написание текста; А.А. Алферов и Ю.Б. Кузьмин – анализ литературы, написание текста; Е.А. Сушенцов – анализ литературы, редактирование текста; И.С. Стилиди – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантии, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Соловьев ЮН. Патология опухолей костей: практическое руководство. М.: Практическая медицина; 2019. 272 с. [Solov'ev YuN. [Bone tumor pathology: a guideline to practice]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2019. 272 p. Russian.]
2. Raymond AK, Ayala AG, Knuutila S. Conventional osteosarcoma. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press; 2002. p. 264–270.
3. Angelini A, Guerra G, Mavrogenis AF, Pala E, Picci P, Ruggieri P. Clinical outcome of central conventional chondrosarcoma. *J Surg Oncol*. 2012;106(8):929–937. doi: 10.1002/jso.23173.
4. Walcott BP, Nahed BV, Mohyeldin A, Coumans JV, Kahle KT, Ferreira MJ. Chordoma: current concepts, management, and future directions. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):e69–e76. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70337-0.
5. Isakoff MS, Bielack SS, Meltzer P, Gorlick R. Osteosarcoma: Current Treatment and a Collaborative Pathway to Success. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):3029–3035. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4895.
6. Gelderblom AG, Bovee JVMG. Chondrosarcoma [Internet]. 2021 Feb. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/chondrosarcoma>.
7. Grünwald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, Tomazou EM, de Álava E, Kovar H, Sorensen PH, Delattre O, Dirksen U. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):5. doi: 10.1038/s41572-018-0003-x.
8. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Bone and Joint Cancer [Internet]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/bones.html>.
9. Dean DC, Shen S, Hornicek FJ, Duan Z. From genomics to metabolomics: emerging metastatic biomarkers in osteosarcoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2018;37(4):719–731. doi: 10.1007/s10555-018-9763-8.
10. Thompson PA, Chintagumpala M. Targeted therapy in bone and soft tissue sarcoma in children and adolescents. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(2):197–205. doi: 10.1007/s11912-012-0223-2.
11. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii113–iii123. doi: 10.1093/annonc/mdu256. Erratum in: *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v174–v177.
12. Casali PG, Bielack S, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Brennan B, Brodowicz T, Broto JM, Brugières L, Buonadonna A, De Álava E, Dei Tos AP, Del Muro XG, Dileo P, Dhooge C, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Ferrari S, Frezza AM, Gaspar N, Gasperoni S, Gelderblom H, Gil T, Grignani G, Gronchi A, Haas RL, Hassan B, Hecker-Nolting S, Hohenberger P, Issels R, Joensuu H, Jones RL, Judson I, Jutte P, Kaal S, Kager L, Kasper B, Kopeckova K, Krákorová DA, Ladenstein R, Le Cesne A, Lugowska I, Merimsky O, Montemurro M, Morland B, Pantaleo MA, Piana R, Picci P, Piperno-Neumann S, Pousa AL, Reichardt P, Robinson MH, Rutkowski P, Safwat AA, Schöffski P, Sleijfer S, Stacchiotti S, Strauss SJ, Sundby Hall K, Unk M, Van Coevorden F, van der Graaf WTA, Whelan J, Wardelmann E, Zaiakova O, Blay JY; ESMO Guidelines Committee, PaedCan and ERN EURACAN. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv79–iv95. doi: 10.1093/annonc/mdy310.
13. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21442.
14. Anfinson KP, Devesa SS, Bray F, Troisi R, Jonasdottir TJ, Bruland OS, Grotmol T. Age-period-cohort analysis of primary bone cancer incidence rates in the United States (1976–2005). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(8):1770–1777. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0136.
15. Joo MW, Shin SH, Kang YK, Kawai A, Kim HS, Asavamongkolkul A, Jeon DG, Kim JD, Niu X, Tsuchiya H, Puri A, Wang EH, Chung SH, Chung YG. Osteosarcoma in Asian Populations Over the Age of 40 Years: A Multicenter Study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(11):3557–3564. doi: 10.1245/s10434-015-4414-6.
16. Valery PC, Laversanne M, Bray F. Bone cancer incidence by morphological subtype: a global assessment. *Cancer Causes Control*. 2015;26(8):1127–1139. doi: 10.1007/s10552-015-0607-3.
17. Kansara M, Teng MW, Smyth MJ, Thomas DM. Translational biology of osteosarcoma. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(11):722–735. doi: 10.1038/nrc3838.
18. Link MP, Goorin AM, Miser AW, Green AA, Pratt CB, Belasco JB, Pritchard J, Malpas JS, Baker AR, Kirkpatrick JA, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med*. 1986;314(25):1600–1606. doi: 10.1056/NEJM198606193142502.
19. Rosen G, Murphy ML, Huvos AG, Gutierrez M, Marcove RC. Chemotherapy, en bloc resection, and prosthetic bone replacement in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer*. 1976;37(1):1–11. doi: 10.1002/1097-0142(197601)37:1<1::aid-cn-cr2820370102>3.0.co;2-3.
20. Hogendoorn PCW, Bovée JV, Nielsen GP. Chondrosarcoma (grades I–III), including primary and secondary variants and periosteal chondrosarcoma. In: Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn PC, et al. editors. World Health Organization classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2013. p. 264–268.
21. Heck RK Jr, Peabody TD, Simon MA. Staging of primary malignancies of bone. *CA Cancer J Clin*. 2006;56(6):366–375. doi: 10.3322/canjclin.56.6.366.
22. Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. *Proc NY Pathol Soc*. 1921;21:17–24.
23. Riggi N, Suvà ML, Stamenkovic I. Ewing's Sarcoma. *N Engl J Med*. 2021;384(2):154–164. doi: 10.1056/NEJMra2028910.



24. Kilpatrick SE, Reith JD, Rubin B. Ewing Sarcoma and the History of Similar and Possibly Related Small Round Cell Tumors: From Whence Have We Come and Where are We Going? *Adv Anat Pathol*. 2018;25(5):314–326. doi: 10.1097/PAP.0000000000000203.
25. Семенова АИ. Саркома Юинга: характеристика заболевания, особенности диагностики, лечебная тактика. *Практическая онкология*. 2010;11(1):45–50. [Semenuova AI. [Ewing's sarcoma: characteristics of the disease, diagnostic particulars, and management strategy]. *Practical Oncology*. 2010;11(1):45–50. Russian.]
26. Самбурова НВ, Пименов ИА, Жевак ТН, Литвицкий ПФ. Саркома Юинга: молекулярно-генетические механизмы патогенеза. *Вопросы современной педиатрии*. 2019;18(4):257–263. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2042. [Samburova NV, Pimenov IA, Zhevak TN, Litvitsky PF. [Ewing's Sarcoma: Molecular Genetic Pathogenic Mechanisms]. *Current Pediatrics*. 2019;18(4):257–263. Russian. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2042.]
27. Ross KA, Smyth NA, Murawski CD, Kennedy JG. The biology of Ewing sarcoma. *ISRN Oncol*. 2013;2013:759725. doi: 10.1155/2013/759725.
28. Bellan DG, Filho RJ, Garcia JG, de Toledo Petrilli M, Maia Viola DC, Schoedl MF, Petrilli AS. Ewing's sarcoma: epidemiology and prognosis for patients treated at the Pediatric Oncology Institute, IOP-GRAACC-Unifesp. *Rev Bras Ortop*. 2015;47(4):446–450. doi: 10.1016/S2255-4971(15)30126-9.
29. Травкина ЮВ, Жевак ТН, Литвицкий ПФ. Хордома: этиология, патогенез, диагностика, лечение. *Вопросы современной педиатрии*. 2018;17(4):266–271. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1917. [Travkina JV, Zhevak TN, Litvitsky PF. [Chordoma: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment]. *Current Pediatrics*. 2018;17(4):266–271. Russian. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1917.]
30. Whelan JS, Davis LE. Osteosarcoma, Chondrosarcoma, and Chordoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(2):188–193. doi: 10.1200/JCO.2017.75.1743.
31. Сидоркин ДВ, Коновалов АН, Махмудов УБ, Усачев ДЮ, Шкарубо АН, Шиманский ВН. Топографические варианты краниальных хордом. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2009;(3):14–18. [Sidorkin DV, Konovalov AN, Makhmudov UB, Usachev DY, Shkarubo AN, Shimansky VN. [Topographic variants of cranial chordomas]. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2009;(3):14–18. Russian.]
32. Heffelfinger MJ, Dahlin DC, McCarty CS, Beabout JW. Chordomas and cartilaginous tumors at the skull base. *Cancer*. 1973;32(2):410–420. doi: 10.1002/1097-0142(197308)32:2<410::aid-cn-cr2820320219>3.0.co;2-s.
33. Flanagan AM, Yamaguchi T. Chordoma. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Pancras CW, Mertens F, editors. *World Health Organization (WHO) classification of tumours of soft tissue and bone. Pathology and Genetics*. Lyon: IARC Press; 2013. p. 328e9.
34. Lauer SR, Edgar MA, Gardner JM, Sebastian A, Weiss SW. Soft tissue chordomas: a clinicopathologic analysis of 11 cases. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(5):719–726. doi: 10.1097/PAS.0b013e31827813e7.
35. Kayani B, Sewell MD, Tan KA, Hanna SA, Williams R, Pollock R, Skinner J, Briggs TW. Prognostic Factors in the Operative Management of Sacral Chordomas. *World Neurosurg*. 2015;84(5):1354–1361. doi: 10.1016/j.wneu.2015.06.030.
36. Ariel IM, Verdu C. Chordoma: an analysis of twenty cases treated over a twenty-year span. *J Surg Oncol*. 1975;7(1):27–44. doi: 10.1002/jso.2930070106.
37. Rich TA, Schiller A, Suit HD, Mankin HJ. Clinical and pathologic review of 48 cases of chordoma. *Cancer*. 1985;56(1):182–187. doi: 10.1002/1097-0142(19850701)56:1<182::aid-cn-cr2820560131>3.0.co;2-j.
38. Yonemoto T, Tatezaki S, Takenouchi T, Ishii T, Satoh T, Moriya H. The surgical management of sacrococcygeal chordoma. *Cancer*. 1999;85(4):878–883.
39. Bergh P, Kindblom LG, Gunterberg B, Remotti F, Ryd W, Meis-Kindblom JM. Prognostic factors in chordoma of the sacrum and mobile spine: a study of 39 patients. *Cancer*. 2000;88(9):2122–2134. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000501)88:9<2122::aid-cn-cr19>3.0.co;2-1.
40. Baratti D, Gronchi A, Pennacchioli E, Lozza L, Colecchia M, Fiore M, Santinami M. Chordoma: natural history and results in 28 patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(3):291–296. doi: 10.1245/aso.2003.06.002.
41. Bernardini G, Laschi M, Geminiani M, Santucci A. Proteomics of osteosarcoma. *Expert Rev Proteomics*. 2014;11(3):331–343. doi: 10.1586/14789450.2014.900445.
42. Ram Kumar RM, Boro A, Fuchs B. Involvement and Clinical Aspects of MicroRNA in Osteosarcoma. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):877. doi: 10.3390/ijms17060877.
43. Pujari-Palmer M, Pujari-Palmer S, Lu X, Lind T, Melhus H, Engstrand T, Karlsson-Ott M, Engqvist H. Pyrophosphate Stimulates Differentiation, Matrix Gene Expression and Alkaline Phosphatase Activity in Osteoblasts. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163530. doi: 10.1371/journal.pone.0163530.
44. Kim SH, Shin KH, Moon SH, Jang J, Kim HS, Suh JS, Yang WI. Reassessment of alkaline phosphatase as serum tumor marker with high specificity in osteosarcoma. *Cancer Med*. 2017;6(6):1311–1322. doi: 10.1002/cam4.1022.
45. Chavin G, Sheinin Y, Crispin PL, Boorjian SA, Roth TJ, Rangel L, Blute ML, Sebo TJ, Tindall DJ, Kwon ED, Karnes RJ. Expression of immunosuppressive B7-H3 ligand by hormone-treated prostate cancer tumors and metastases. *Clin Cancer Res*. 2009;15(6):2174–2180. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2262.
46. Wang L, Zhang Q, Chen W, Shan B, Ding Y, Zhang G, Cao N, Liu L, Zhang Y. B7-H3 is overexpressed in patients suffering osteosarcoma and associated with tumor aggressiveness and metastasis. *PLoS One*. 2013;8(8):e70689. doi: 10.1371/journal.pone.0070689.
47. Maeda N, Yoshimura K, Yamamoto S, Kuramasu A, Inoue M, Suzuki N, Watanabe Y, Maeda Y, Kamei R, Tsunedomi R, Shindo Y, Inui M, Tamada K, Yoshino S, Hazama S, Oka M. Expression of B7-H3, a potential factor of tumor immune evasion in combination with the number of regulatory T cells, affects against recurrence-free survival in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2014;21 Suppl 4(Suppl 4):S546–S554. doi: 10.1245/s10434-014-3564-2.
48. Kang FB, Wang L, Jia HC, Li D, Li HJ, Zhang YG, Sun DX. B7-H3 promotes aggression and invasion of hepatocellular carcinoma by targeting epithelial-to-mesenchymal transition via JAK2/STAT3/Slug signaling pathway. *Cancer Cell Int*. 2015;15:45. doi: 10.1186/s12935-015-0195-z.
49. Fernández L, Metais JY, Escudero A, Vela M, Valentín J, Vallcorba I, Leivas A, Torres J, Valeri A, Patiño-García A, Martínez J, Leung W, Pérez-Martinez A. Memory T Cells Expressing an NKG2D-CAR Efficiently Target Osteosarcoma Cells. *Clin Cancer Res*. 2017;23(19):5824–5835. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0075.
50. McEachron TA, Triche TJ, Sorenson L, Parham DM, Carpten JD. Profiling targetable immune checkpoints in osteosarcoma. *Oncoimmunology*. 2018;7(12):e1475873. doi: 10.1080/2162402X.2018.1475873.
51. Zang X, Loke P, Kim J, Murphy K, Waitz R, Allison JP. B7x: a widely expressed B7 family member that inhibits T cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(18):10388–10392. doi: 10.1073/pnas.1434299100.
52. Zhao R, Chinai JM, Buhl S, Scandiuzzi L, Ray A, Jeon H, Ohaegbulam KC, Ghosh K, Zhao A, Scharff MD, Zang X. HHLA2 is a member of the B7 family and inhibits human CD4 and CD8 T-cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(24):9879–9884. doi: 10.1073/pnas.1303524110.



53. Janakiram M, Shah UA, Liu W, Zhao A, Schoenberg MP, Zang X. The third group of the B7-CD28 immune checkpoint family: HHLA2, TMIGD2, B7x, and B7-H3. *Immunol Rev*. 2017;276(1):26–39. doi: 10.1111/immr.12521.
54. Wang L, Kang FB, Shan BE. B7-H3-mediated tumor immunology: Friend or foe? *Int J Cancer*. 2014;134(12):2764–2771. doi: 10.1002/ijc.28474.
55. Loos M, Hedderich DM, Friess H, Kleeff J. B7-h3 and its role in antitumor immunity. *Clin Dev Immunol*. 2010;2010:683875. doi: 10.1155/2010/683875.
56. Chapoval AI, Ni J, Lau JS, Wilcox RA, Flies DB, Liu D, Dong H, Sica GL, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H3: a costimulatory molecule for T cell activation and IFN-gamma production. *Nat Immunol*. 2001;2(3):269–274. doi: 10.1038/85339.
57. Suh WK, Gajewska BU, Okada H, Gronski MA, Bertram EM, Dawicki W, Duncan GS, Bukczynski J, Plyte S, Elia A, Wakeham A, Itie A, Chung S, Da Costa J, Arya S, Horan T, Campbell P, Gaida K, Ohashi PS, Watts TH, Yoshinaga SK, Bray MR, Jordana M, Mak TW. The B7 family member B7-H3 preferentially down-regulates T helper type 1-mediated immune responses. *Nat Immunol*. 2003;4(9):899–906. doi: 10.1038/ni967.
58. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:515–548. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115611.
59. Calabrò L, Sigalotti L, Fonsatti E, Bertocci E, Di Giacomo AM, Danielli R, Cutaia O, Colizzi F, Covre A, Mutti L, Natali PG, Maio M. Expression and regulation of B7-H3 immunoregulatory receptor, in human mesothelial and mesothelioma cells: immunotherapeutic implications. *J Cell Physiol*. 2011;226(10):2595–2600. doi: 10.1002/jcp.22600.
60. Hofmeyer KA, Ray A, Zang X. The contrasting role of B7-H3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(30):10277–10278. doi: 10.1073/pnas.0805458105.
61. Xu H, Cheung IY, Guo HF, Cheung NK. MicroRNA miR-29 modulates expression of immunoinhibitory molecule B7-H3: potential implications for immune based therapy of human solid tumors. *Cancer Res*. 2009;69(15):6275–6281. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4517.
62. Gao B, Chen H, Shi Z, Sun J, Yan R, Fu F, Zhang X. MiR-29a inhibited costimulatory molecule B7-H3 expression and the invasion of glioma growth. *Chin J Cancer Biother*. 2015;22(1):28–33. doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.1.005.
63. Linsley PS, Greene JL, Brady W, Bajorath J, Ledbetter JA, Peach R. Human B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) bind with similar avidities but distinct kinetics to CD28 and CTLA-4 receptors. *Immunity*. 1994;1(9):793–801. doi: 10.1016/s1074-7613(94)80021-9. Erratum in: *Immunity*. 1995;2(2):following 203.
64. Brandt CS, Baratin M, Yi EC, Kennedy J, Gao Z, Fox B, Haldeman B, Ostrand CD, Kaifu T, Chabannon C, Moretta A, West R, Xu W, Vivier E, Levin SD. The B7 family member B7-H6 is a tumor cell ligand for the activating natural killer cell receptor NKp30 in humans. *J Exp Med*. 2009;206(7):1495–1503. doi: 10.1084/jem.20090681.
65. Hashiguchi M, Kobori H, Ritprajak P, Kamimura Y, Kozono H, Azuma M. Triggering receptor expressed on myeloid cell-like transcript 2 (TLT-2) is a counter-receptor for B7-H3 and enhances T cell responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(30):10495–10500. doi: 10.1073/pnas.0802423105. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(38):14744.
66. Hashiguchi M. Human B7-H3 binds to Triggering receptor expressed on myeloid cells-like transcript 2 (TLT-2) and enhances T cell responses. *Open J Immunol*. 2012;2(1):9–16. doi: 10.4236/oji.2012.21002.
67. Leitner J, Klauser C, Pickl WF, Stöckl J, Majdic O, Bardet AF, Kreil DP, Dong C, Yamazaki T, Zlabinger G, Pfistershammer K, Steinberger P. B7-H3 is a potent inhibitor of human T-cell activation: No evidence for B7-H3 and TREM2 interaction. *Eur J Immunol*. 2009;39(7):1754–1764. doi: 10.1002/eji.200839028.
68. Vigdorovich V, Ramagopal UA, Lázár-Molnár E, Sylvestre E, Lee JS, Hofmeyer KA, Zang X, Nathenson SG, Almo SC. Structure and T cell inhibition properties of B7 family member, B7-H3. *Structure*. 2013;21(5):707–717. doi: 10.1016/j.str.2013.03.003.
69. Lupu CM, Eisenbach C, Lupu AD, Kuefner MA, Hoyler B, Stremmel W, Encke J. Adenoviral B7-H3 therapy induces tumor specific immune responses and reduces secondary metastasis in a murine model of colon cancer. *Oncol Rep*. 2007;18(3):745–748.
70. Lupu CM, Eisenbach C, Kuefner MA, Schmidt J, Lupu AD, Stremmel W, Encke J. An orthotopic colon cancer model for studying the B7-H3 antitumor effect in vivo. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(5):635–645. doi: 10.1007/BF03239969.
71. Chen JT, Chen CH, Ku KL, Hsiao M, Chiang CP, Hsu TL, Chen MH, Wong CH. Glycoprotein B7-H3 overexpression and aberrant glycosylation in oral cancer and immune response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(42):13057–13062. doi: 10.1073/pnas.1516991112.
72. Chen YW, Tekle C, Fodstad O. The immunoregulatory protein human B7H3 is a tumor-associated antigen that regulates tumor cell migration and invasion. *Curr Cancer Drug Targets*. 2008;8(5):404–413. doi: 10.2174/156800908785133141.
73. Yin SJ, Wang WJ, Zhang JY. Expression of B7-H3 in cancer tissue during osteosarcoma progression in nude mice. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):14253–14261. doi: 10.4238/2015.November.13.9.
74. Roth TJ, Sheinin Y, Lohse CM, Kuntz SM, Frigola X, Inman BA, Krambeck AE, McKenney ME, Karnes RJ, Blute ML, Cheville JC, Sebo TJ, Kwon ED. B7-H3 ligand expression by prostate cancer: a novel marker of prognosis and potential target for therapy. *Cancer Res*. 2007;67(16):7893–7900. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1068.
75. Zang X, Thompson RH, Al-Ahmadie HA, Serio AM, Reuter VE, Eastham JA, Scardino PT, Sharma P, Allison JP. B7-H3 and B7x are highly expressed in human prostate cancer and associated with disease spread and poor outcome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(49):19458–19463. doi: 10.1073/pnas.0709802104.
76. Xylinas E, Robinson BD, Kluth LA, Volkmer BG, Hautmann R, Küfer R, Zerbib M, Kwon E, Thompson RH, Boorjian SA, Shariat SF. Association of T-cell co-regulatory protein expression with clinical outcomes following radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(1):121–127. doi: 10.1016/j.ejso.2013.08.023.
77. Boorjian SA, Sheinin Y, Crispin PL, Farmer SA, Lohse CM, Kuntz SM, Leibovich BC, Kwon ED, Frank I. T-cell coregulatory molecule expression in urothelial cell carcinoma: clinicopathologic correlations and association with survival. *Clin Cancer Res*. 2008;14(15):4800–4808. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0731.
78. Liu C, Liu J, Wang J, Liu Y, Zhang F, Lin W, Gao A, Sun M, Wang Y, Sun Y. B7-H3 expression in ductal and lobular breast cancer and its association with IL-10. *Mol Med Rep*. 2013;7(1):134–138. doi: 10.3892/mmr.2012.1158.
79. Sun J, Guo YD, Li XN, Zhang YQ, Gu L, Wu PP, Bai GH, Xiao Y. B7-H3 expression in breast cancer and upregulation of VEGF through gene silence. *Onco Targets Ther*. 2014;7:1979–1986. doi: 10.2147/OTT.S63424.
80. Zang X, Sullivan PS, Soslow RA, Waitz R, Reuter VE, Wilton A, Thaler HT, Arul M, Slovin SF, Wei J, Spriggs DR, Dupont J, Allison JP. Tumor associated endothelial expression of B7-H3 predicts survival in ovarian carcinoma. *Mod Pathol*. 2010;23(8):1104–1112. doi: 10.1038/modpathol.2010.95.
81. Brunner A, Hinterholzer S, Riss P, Heinze G, Brustmann H. Immunoreexpression of B7-H3 in endometrial cancer: relation to tumor T-cell infiltration and prognosis. *Gynecol Oncol*. 2012;124(1):105–111. doi: 10.1016/j.ygy.2011.09.012.
82. Huang C, Zhou L, Chang X, Pang X, Zhang H, Zhang S. B7-H3, B7-H4, Foxp3 and IL-2 ex-



- pression in cervical cancer: Associations with patient outcome and clinical significance. *Oncol Rep.* 2016;35(4):2183–2190. doi: 10.3892/or.2016.4607.
83. Wu CP, Jiang JT, Tan M, Zhu YB, Ji M, Xu KF, Zhao JM, Zhang GB, Zhang XG. Relationship between co-stimulatory molecule B7-H3 expression and gastric carcinoma histology and prognosis. *World J Gastroenterol.* 2006;12(3):457–459. doi: 10.3748/wjg.v12.i3.457.
84. Loos M, Hedderich DM, Ottenhausen M, Giese NA, Laschinger M, Esposito I, Kleeff J, Friess H. Expression of the costimulatory molecule B7-H3 is associated with prolonged survival in human pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2009;9:463. doi: 10.1186/1471-2407-9-463.
85. Yamato I, Sho M, Nomi T, Akahori T, Shimada K, Hotta K, Kanehiro H, Konishi N, Yagita H, Nakajima Y. Clinical importance of B7-H3 expression in human pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2009;101(10):1709–1716. doi: 10.1038/sj.bjoc.6605375.
86. Sun J, Chen LJ, Zhang GB, Jiang JT, Zhu M, Tan Y, Wang HT, Lu BF, Zhang XG. Clinical significance and regulation of the costimulatory molecule B7-H3 in human colorectal carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2010;59(8):1163–1171. doi: 10.1007/s00262-010-0841-1.
87. Al-Sukaini A, Hornicek FJ, Peacock ZS, Kaban LB, Ferrone S, Schwab JH. Immune Surveillance Plays a Role in Locally Aggressive Giant Cell Lesions of Bone. *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(12):3071–3081. doi: 10.1007/s11999-017-5451-1.
88. Crispin PL, Sheinin Y, Roth TJ, Lohse CM, Kuntz SM, Frigola X, Thompson RH, Boorjian SA, Dong H, Leibovich BC, Blute ML, Kwon ED. Tumor cell and tumor vasculature expression of B7-H3 predict survival in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2008;14(16):5150–5157. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0536.
89. Qin X, Zhang H, Ye D, Dai B, Zhu Y, Shi G. B7-H3 is a new cancer-specific endothelial marker in clear cell renal cell carcinoma. *Oncotargets Ther.* 2013;6:1667–1673. doi: 10.2147/OTT.S53565.
90. Sun Y, Wang Y, Zhao J, Gu M, Giscombe R, Lefvert AK, Wang X. B7-H3 and B7-H4 expression in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2006;53(2):143–151. doi: 10.1016/j.lungcan.2006.05.012.
91. Mao Y, Li W, Chen K, Xie Y, Liu Q, Yao M, Duan W, Zhou X, Liang R, Tao M. B7-H1 and B7-H3 are independent predictors of poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2015;6(5):3452–3461. doi: 10.18632/oncotarget.3097.
92. Baral A, Ye HX, Jiang PC, Yao Y, Mao Y. B7-H3 and B7-H1 expression in cerebral spinal fluid and tumor tissue correlates with the malignancy grade of glioma patients. *Oncol Lett.* 2014;8(3):1195–1201. doi: 10.3892/ol.2014.2268.
93. Picarda E, Ohaegbulam KC, Zang X. Molecular Pathways: Targeting B7-H3 (CD276) for Human Cancer Immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2016;22(14):3425–3431. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2428.
94. Sun TW, Gao Q, Qiu SJ, Zhou J, Wang XY, Yi Y, Shi JY, Xu YF, Shi YH, Song K, Xiao YS, Fan J. B7-H3 is expressed in human hepatocellular carcinoma and is associated with tumor aggressiveness and postoperative recurrence. *Cancer Immunol Immunother.* 2012;61(11):2171–2182. doi: 10.1007/s00262-012-1278-5.
95. Li Y, Guo G, Song J, Cai Z, Yang J, Chen Z, Wang Y, Huang Y, Gao Q. B7-H3 Promotes the Migration and Invasion of Human Bladder Cancer Cells via the PI3K/Akt/STAT3 Signaling Pathway. *J Cancer.* 2017;8(5):816–824. doi: 10.7150/jca.17759.
96. Zhang T, Jiang B, Zou ST, Liu F, Hua D. Overexpression of B7-H3 augments anti-apoptosis of colorectal cancer cells by Jak2-STAT3. *World J Gastroenterol.* 2015;21(6):1804–1813. doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1804.
97. Kreymborg K, Haak S, Murali R, Wei J, Waitz R, Gasteiger G, Savage PA, van den Brink MR, Allison JP. Ablation of B7-H3 but Not B7-H4 Results in Highly Increased Tumor Burden in a Murine Model of Spontaneous Prostate Cancer. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(8):849–854. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0100.
98. Tekle C, Nygren MK, Chen YW, Dybsjord I, Nesland JM, Maelandsmo GM, Fodstad O. B7-H3 contributes to the metastatic capacity of melanoma cells by modulation of known metastasis-associated genes. *Int J Cancer.* 2012;130(10):2282–2290. doi: 10.1002/ijc.26238.
99. Ling V, Wu PW, Spaulding V, Kieleczawa J, Luxenberg D, Carreno BM, Collins M. Duplication of primate and rodent B7-H3 immunoglobulin V- and C-like domains: divergent history of functional redundancy and exon loss. *Genomics.* 2003;82(3):365–377. doi: 10.1016/s0888-7543(03)00126-5.
100. Gregorio A, Corrias MV, Castriconi R, Dondero A, Mosconi M, Gambini C, Moretta A, Moretta L, Bottino C. Small round blue cell tumours: diagnostic and prognostic usefulness of the expression of B7-H3 surface molecule. *Histopathology.* 2008;53(1):73–80. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03070.x.
101. Lemke D, Pfenning PN, Sahm F, Klein AC, Kempf T, Warnken U, Schnölzer M, Tudoran R, Weller M, Platten M, Wick W. Costimulatory protein 4lgB7H3 drives the malignant phenotype of glioblastoma by mediating immune escape and invasiveness. *Clin Cancer Res.* 2012;18(1):105–117. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0880.
102. Zhang W, Wang J, Wang Y, Dong F, Zhu M, Wan W, Li H, Wu F, Yan X, Ke X. B7-H3 silencing by RNAi inhibits tumor progression and enhances chemosensitivity in U937 cells. *Oncotargets Ther.* 2015;8:1721–1733. doi: 10.2147/OTT.S85272.
103. Sun X, Vale M, Leung E, Kanwar JR, Gupta R, Krissansen GW. Mouse B7-H3 induces antitumor immunity. *Gene Ther.* 2003;10(20):1728–1734. doi: 10.1038/sj.gt.3302070.
104. Wu CP, Jiang JT, Tan M, Zhu YB, Ji M, Xu KF, Zhao JM, Zhang GB, Zhang XG. Relationship between co-stimulatory molecule B7-H3 expression and gastric carcinoma histology and prognosis. *World J Gastroenterol.* 2006;12(3):457–459. doi: 10.3748/wjg.v12.i3.457.
105. Wang L, Kang FB, Sun N, Wang J, Chen W, Li D, Shan BE. The tumor suppressor miR-124 inhibits cell proliferation and invasion by targeting B7-H3 in osteosarcoma. *Tumour Biol.* 2016;37(11):14939–14947. doi: 10.1007/s13277-016-5386-2.
106. Wang L, Kang FB, Zhang GC, Wang J, Xie MF, Zhang YZ. Clinical significance of serum soluble B7-H3 in patients with osteosarcoma. *Cancer Cell Int.* 2018;18:115. doi: 10.1186/s12935-018-0614-z.
107. Larsson SE, Lorentzon R, Boquist L. Giant-cell tumor of bone. A demographic, clinical, and histopathological study of all cases recorded in the Swedish Cancer Registry for the years 1958 through 1968. *J Bone Joint Surg Am.* 1975;57(2):167–173.
108. Tsukahara T, Emori M, Murata K, Mizushima E, Shibayama Y, Kubo T, Kanaseki T, Hirohashi Y, Yamashita T, Sato N, Torigoe T. The future of immunotherapy for sarcoma. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(8):1049–1057. doi: 10.1080/14712598.2016.1188075.
109. Kabir TF, Chauhan A, Anthony L, Hildebrandt GC. Immune Checkpoint Inhibitors in Pediatric Solid Tumors: Status in 2018. *Ochsner J.* 2018;18(4):370–376. doi: 10.31486/toj.18.0055.
110. Huang HF, Zhu H, Yang XT, Guo XY, Li SS, Xie Q, Tian XB, Yang Z. [Progress in research on tumor immune PD-1/PD-L1 signaling pathway in malignant bone tumors]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2019;41(6):410–414. Chinese. doi: 10.3760/cma.jissn.0253-3766.2019.06.003.
111. Zhang G, Hou J, Shi J, Yu G, Lu B, Zhang X. Soluble CD276 (B7-H3) is released from monocytes, dendritic cells and activated T cells and is detectable in normal human serum. *Immunology.* 2008;123(4):538–546. doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02723.x.
112. Xie C, Liu D, Chen Q, Yang C, Wang B, Wu H. Soluble B7-H3 promotes the invasion and metas-



- tasis of pancreatic carcinoma cells through the TLR4/NF- κ B pathway. *Sci Rep.* 2016;6:27528. doi: 10.1038/srep27528.
113. Chen L, Zhang G, Sheng S, Zhou Q, Pan Y, Guan S. Upregulation of soluble B7-H3 in NS-CLC-derived malignant pleural effusion: A potential diagnostic biomarker correlated with NSCLC staging. *Clin Chim Acta.* 2016;457:81–85. doi: 10.1016/j.cca.2016.04.009.
114. Benzon B, Zhao SG, Haffner MC, Takhar M, Erho N, Yousefi K, Hurley P, Bishop JL, Tosoian J, Ghabili K, Alshalalfa M, Glavaris S, Simons BW, Tran P, Davicioni E, Karnes RJ, Boudadi K, Antonarakis ES, Schaeffer EM, Drake CG, Feng F, Ross AE. Correlation of B7-H3 with androgen receptor, immune pathways and poor outcome in prostate cancer: an expression-based analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(1):28–35. doi: 10.1038/pcan.2016.49.
115. Marin-Acevedo JA, Dholaria B, Soyano AE, Knutson KL, Chumsri S, Lou Y. Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges. *J Hematol Oncol.* 2018;11(1):39. doi: 10.1186/s13045-018-0582-8.
116. Ahmed M, Cheng M, Zhao Q, Goldgur Y, Cheal SM, Guo HF, Larson SM, Cheung NK. Humanized Affinity-matured Monoclonal Antibody 8H9 Has Potent Antitumor Activity and Binds to FG Loop of Tumor Antigen B7-H3. *J Biol Chem.* 2015;290(50):30018–30029. doi: 10.1074/jbc.M115.679852.
117. Kramer K, Kushner BH, Modak S, Pandit-Taskar N, Smith-Jones P, Zanzonico P, Humm JL, Xu H, Wolden SL, Souweidane MM, Larson SM, Cheung NK. Compartmental intrathecal radioimmunotherapy: results for treatment for metastatic CNS neuroblastoma. *J Neurooncol.* 2010;97(3):409–418. doi: 10.1007/s11060-009-0038-7.
118. Souweidane MM, Kramer K, Pandit-Taskar N, Zhou Z, Haque S, Zanzonico P, Carrasquillo JA, Lyashchenko SK, Thakur SB, Donzelli M, Turner RS, Lewis JS, Cheung NV, Larson SM, Dunkel IJ. Convection-enhanced delivery for diffuse intrinsic pontine glioma: a single-centre, dose-escalation, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1040–1050. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30322-X. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018;19(8):e382.
119. Liu H, Tekle C, Chen YW, Kristian A, Zhao Y, Zhou M, Liu Z, Ding Y, Wang B, Mælandsmo GM, Nesland JM, Fodstad O, Tan M. B7-H3 silencing increases paclitaxel sensitivity by abrogating Jak2/Stat3 phosphorylation. *Mol Cancer Ther.* 2011;10(6):960–971. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0072.

Expression of the immune checkpoint B7-H3 in tumor and its soluble form in serum of patients with bone neoplasms

N.E. Kushlinskii¹ • O.V. Kovaleva¹ • A.A. Alferov¹ • Yu.B. Kuzmin¹ • E.A. Sushentsov¹ • I.S. Stilidi¹

B7-H3, also called CD276, is a type I transmembrane glycoprotein that is encoded on human chromosome 15. It was discovered back in 2001. The original study described it as a positive co-stimulant, as it can stimulate T-cell response and IFN- γ production. However, recent researches have shown that B7-H3 is involved in T-cell inhibition. A B7-H3 receptor has not been yet identified, and this may explain the complex immunomodulatory activity of B7-H3, as it can have more than one binding partner with different functions. Expression of the B7-H3 protein has been found on activated immune cells such as T-cells, NK cells and antigen presenting cells. Interestingly, it is overexpressed in a wide range of tumor cells and is associated with disease progression and outcome. The soluble form of this protein is also of

particular interest. Increased sB7-H3 levels in the plasma of bone tumor patients might be their important diagnostic criterion.

Key words: B7-H3, immunity, bone tumors, immunotherapy

For citation: Kushlinskii NE, Kovaleva OV, Alferov AA, Kuzmin YuB, Sushentsov EA, Stilidi IS. Expression of the immune checkpoint B7-H3 in tumor and its soluble form in serum of patients with bone neoplasms. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;49(3):179–190. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-013.

Received 27 February 2021; revised 9 March 2021; accepted 22 March 2021; published online 31 March 2021

Nikolay E. Kushlinskii – MD, PhD, Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Clinical Biochemistry¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 11 59. E-mail: biochimia@yandex.ru

Olga V. Kovaleva – PhD (in Biol.), Senior Research Fellow, Laboratory of Regulation of Cellular and Viral Oncogenes, Research Institute of Carcinogenesis¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>

Aleksandr A. Alferov – Clinical Pathologist, Laboratory of Clinical Biochemistry¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3585-5693>

Yurii B. Kuzmin – Research Laboratory Assistant, Laboratory of Clinical Biochemistry¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9684-2509>

Evgeny A. Sushentsov – MD, PhD, Head of Department of Surgical Treatment Methods No. 14 (Oncorthopedics)¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3672-1742>

Ivan S. Stilidi – MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

N.E. Kushlinskii, the paper concept and design, text editing; O.V. Kovaleva, literature search and analysis, data management, text writing; A.A. Alferov and Yu.B. Kuzmin, literature analysis, text writing; E.A. Sushentsov, literature analysis, text editing; I.S. Stilidi, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, 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 are appropriately investigated and resolved.

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation