

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-372

## НОВЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ ОПУХОЛЕВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КАСТРАТ-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРОСТАТЫ\*

### NEW MOLECULAR TARGETS OF CANCER STEM CELLS IN CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

Р. И. Шаяхметов, Т. Ч. Ле, Д. В. Ишметова, А. И. Рахматуллина, В. Н. Павлов

*Институт урологии и клинической онкологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа*

R. I. Shayakhmetov, T. Ch. Le, D. V. Ishmetova, A. I. Rakhmatullina, V. N. Pavlov

*Institute of Urology and Clinical Oncology, Bashkir State Medical University, Ufa*

✉ sheikhakhmetov@yandex.ru

#### Аннотация

В последние годы актуальной темой для исследований является изучение опухолевых стволовых клеток и их роли в развитии резистентности к противоопухолевой терапии, прогрессировании и рецидивировании злокачественных новообразований. Многие экспериментальные исследования доказывают, что опухолевые стволовые клетки могут быть ответственны за инициацию и прогрессирование рака простаты.

#### Abstract

In recent years, the study of cancer stem cells and their role in the development of resistance to antitumor therapy, the progression and recurrence of malignant neoplasms has become an important topic of research. Many experimental studies have shown that cancer stem cells may be responsible for the initiation and progression of prostate cancer.

Рак простаты — злокачественное многофакторное опухолевое заболевание, развивающееся из эпителия желез предстательной железы. За 2020 г. по всему миру было выявлено более 1,4 млн новых случаев рака простаты, при этом смертность составила 375 тыс. Рак простаты остается одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний и занимает второе место после опухолей легкого (17,4 %) у мужчин во всем мире [1].

Длительное лечение с помощью антиандрогеновой терапии приводит к клональной селекции, гетерогенности, стволовости опухолевых клеток и в итоге к трансформации в резистентный к антиандрогеновой терапии рак простаты. Изучение роли опухолевых стволовых клеток в прогрессировании злокачественных новообразований является важной задачей для разработки новых и эффективных методов противоопухолевой терапии при кастрат-резистентном раке простаты.

По последним данным, молекулярные мишени, такие как MDA9, HN1L, SFRP1, RCC2, PLK1 (см. таблицу), могут быть ответственны за плюрипотентность, самообновление и дифференцировку опухолевых стволовых клеток при кастрат-резистентном раке предстательной железы.

#### Белки, связанные со стволовостью клеток при кастрат-резистентном раке предстательной железы

Белок	Описание	Результаты	Автор
MDA9	MDA-9 является важнейшим регулятором фенотипа стволовых клеток при раке предстательной железы, который отвечает за поддержание и выживаемость ПКСК посредством регуляции множества молекул, регулирующих стволовые клетки, таких как NOTCH1, C-мус, STAT3, NANOG, OCT4 и SOX2	MDA-9 является важнейшим регулятором выживаемости и стволовых свойств опухолевых стволовых клеток за счет использования взаимосвязанных путей STAT3 и c-мус	Sarmistha Talukdar et al., 2019 [2]
HN1L	HN1L участвует в процессе роста клеток и формировании рака, а при подавлении экспрессии HN1L происходит остановка клеточного цикла. Кроме того, HN1L может способствовать переходу из фазы G1 в фазу S, тем самым способствуя пролиферации клеток	HN1L способствует развитию свойств стволовых клеток и прогрессированию рака, воздействуя на FOXP2 через сигнальный путь TGF-β в PCA	Shaojun Nong et al., 2022 [3]

\* Исследование выполнено при поддержке Программы стратегического академического лидерства БГМУ «Приоритет-2030».

Белок	Описание	Результаты	Автор
SFRP1	SFRP1 — один из внеклеточных белков, которые модулируют сигнальный путь WNT — один из важнейших молекулярных сигнальных путей, который регулирует эмбриональное развитие и дифференцировку клеток	SFRP1 участвует в паракринной передаче сигналов эпителиальными клетками, влияя на них и положительно регулируя фенотип стволовых клеток посредством дерегуляции пути WNT/ $\beta$ -катенин	Alberto Losada-García et al., 2023 [4]
RCC2	Белки RCC2 и RalA необходимы для правильного функционирования кинетохор и микротрубочек на ранних стадиях митоза	RCC2 способствует развитию рака предстательной железы через сигнальный путь Hh/Gli1, регулируя эпителиально-мезенхимальный переход и состояние покоящихся клеток	Shenghan Wang et al., 2023 [5]
PLK1	Белок PLK1 обеспечивает правильное прохождение различных стадий деления клеток, включая профазу, метафазу, анафазу и телофазу. PLK1 управляет сложным процессом формирования веретена деления, сегрегации хромосом и цитокинеза	Киназа PLK1 способствует развитию Hedgehog-зависимой резистентности к антиандрогену энзалутамиду при метастатическом раке предстательной железы	Qiongsi Zhang et al., 2025 [6]

Описанные белки могут выступать в качестве прогностических биомаркеров, а также стать мишенью для разработки новых стратегий лечения прогрессирующего рака простаты.

### Литература

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J. Clin.* 2021. Vol. 71, No. 3. P. 209–249.
2. Talukdar S., Das S. K., Pradhan A. K. et al. MDA-9/Syntenin (SDCBP) Is a Critical Regulator of Chemoresistance, Survival and Stemness in Prostate Cancer Stem Cells // *Cancers (Basel)*. 2019. Vol. 12, No. 1. P. 53.
3. Nong S., Wang Z., Wei Z. et al. HN1L Promotes Stem Cell-Like Properties by Regulating TGF- $\beta$  Signaling Pathway Through Targeting FOXP2 in Prostate Cancer // *Cell Biology International*. 2022. Vol. 46, No. 1. P. 83–95.
4. Losada-García A., Salido-Guadarrama I., Cortes-Ramirez S. A. et al. SFRP1 Induces a Stem Cell Phenotype in Prostate Cancer Cells // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2023. Vol. 11. P. 1096923.
5. Wang S., Lei Z., Liu W. et al. RCC2 Promotes Prostate Cancer Cell Proliferation and Migration Through Hh/GLI1 Signaling Pathway and Cancer Stem-Like Cells // *Biology Direct*. 2023. Vol. 18, No. 1. P. 80.
6. Zhang Q., Peng J., Zhang Y. et al. The Kinase PLK1 Promotes Hedgehog Signaling-Dependent Resistance to the Antiandrogen Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer // *Science Signaling*. 2025. Vol. 18, No. 878. Art. eadi5174.