

## Молекулярно-генетические аспекты радиорезистентности рака предстательной железы

Омельчук Е.П., Кутилин Д.С., Димитриади С.Н., Гусарева М.А., Тимошкина Н.Н.

Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии  
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

### РЕЗЮМЕ

Радиорезистентность рака предстательной железы представляет собой сложную терапевтическую проблему. После проведения лучевой терапии 22–69% больных раком предстательной железы сталкиваются с биохимическим рецидивом. Почти половина таких пациентов прогрессирует до клинического рецидива в течение 15 лет, а у трети наблюдается прогрессия до кастрационно-резистентного рака. Настоящий обзор посвящен анализу данных литературы о механизмах развития радиорезистентности в онкотрансформированных клетках предстательной железы. Осуществлен поиск литературных источников, опубликованных в базах eLibrary, PubMed, Scopus по ключевым словам: рак предстательной железы, радиорезистентность, маркеры. Всего найдено 568 иностранных и 178 отечественных работ, опубликованных в период 1975–2020 гг., из которых отобрано 77 статей, раскрывающих молекулярную основу радиорезистентности и вышедших в печать в 2001–2020 гг.

Современные представления о происхождении устойчивых к радиации злокачественных клеток концентрируются на процессах, приводящих к усиленной репарации ДНК, активации антиапоптотических сигнальных путей, снижению уровня эндо- и экзогенных активных форм кислорода. Также немаловажную роль играют состояние микроокружения опухоли, аутофагия и эпителиально-мезенхимальный переход. Механизмы развития устойчивости к радиационному лечению на сегодняшний день объясняются наличием стволовых клеток опухоли, которые обуславливают генетическую гетерогенность и возможность ухода от воздействия терапии с помощью активации сигнальных путей канцерогенеза. Также опухоль может быть защищена от радиации гипоксической средой. Ввиду возникающей пластичности опухолевых стволовых клеток в ответ на лучевую терапию актуальным представляется поиск их маркеров с целью скрининга и идентификации радиорезистентного рака предстательной железы.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, радиорезистентность, опухолевые стволовые клетки, репарация ДНК, активные формы кислорода, эпителиально-мезенхимальный переход, микроокружение, аутофагия.

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

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках государственного задания «Поиск молекулярно-генетических предикторов радиорезистентного рака предстательной железы и разработка персонализированных терапевтических подходов».

**Для цитирования:** Омельчук Е.П., Кутилин Д.С., Димитриади С.Н., Гусарева М.А., Тимошкина Н.Н. Молекулярно-генетические аспекты радиорезистентности рака предстательной железы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (3): 182–192. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-182-192>.

## Molecular genetic aspects of prostate cancer radioresistance

Omelchuk E.P., Kutilin D.S., Dimitriadi S.N., Gusareva M.A., Timoshkina N.N.

National Medical Research Center for Oncology  
63, 14 Liniya Str., Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

### ABSTRACT

Radioresistance of prostate cancer is a complex therapeutic problem. Biochemical recurrence after radiation therapy occurs in 22–69% of patients with prostate cancer. Nearly half of these patients progress to a clinical relapse within 15 years, and a third progress to castration-resistant prostate cancer. This review analyzes literature data on radioresistance mechanisms in prostate cancer cells. We searched for literature published in eLibrary, PubMed, and Scopus databases by key words: prostate cancer, radioresistance, markers. In total, 568 foreign and 178 national articles published between 1975 and 2020 were found. Of these publications, 77 articles were selected (published in 2001–2020), which reveal the molecular basis of tumor radioresistance.

Modern understanding of the origin of radioresistant cancer cells focuses on processes leading to enhanced DNA repair, activation of anti-apoptotic signaling pathways, and a decrease in the level of endogenous and exogenous reactive oxygen species. The state of a tumor microenvironment, autophagy, and epithelial-mesenchymal transition also play an important role in radioresistance. Currently, the mechanisms of resistance to radiation therapy are explained by the existence of tumor stem cells, which provide genetic heterogeneity and activation of carcinogenesis signaling pathways. The tumor can also be protected from radiation by a hypoxic microenvironment. Since cancer stem cells can acquire plasticity in response to radiation therapy, search for markers of radioresistance for screening and identification of radioresistant prostate cancer is relevant.

**Key words:** prostate cancer, radioresistance, cancer stem cells, DNA repair, reactive oxygen species, epithelial-mesenchymal transition, microenvironment, autophagy.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The study was carried out within the state assignment “Search for molecular genetic predictors of radioresistant prostate cancer and development of personalized treatment approaches”.

**For citation:** Omelchuk E.P., Kutilin D.S., Dimitriadi S.N., Gusareva M.A., Timoshkina N.N. Molecular genetic aspects of prostate cancer radioresistance. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (3): 182–192. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-182-192>.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым по распространенности онкологическим заболеванием, диагностируемым у мужчин во всем мире. В структуре смертности от злокачественных новообразований РПЖ удерживает пятую позицию [1, 2]. Согласно оценкам GLOBOCAN, в 2018 г. было зарегистрировано 1 276 106 новых случаев РПЖ, причем в развитых странах этот показатель выше, что отражает различия в диагностических возможностях. Заболеваемость РПЖ и показатели смертности тесно связаны с возрастом: наибольшая заболеваемость наблюдается у мужчин старше 65 лет [3].

На ранних стадиях рак предстательной железы может протекать бессимптомно [3]. У 58,5% пациентов диагностируют локализованный рак пред-

стательной железы, характеризующийся низким и промежуточным риском [4]. Пациенты, не имеющие отдаленных метастазов, успешно поддаются лечению, в частности лучевой терапии [5]. Лучевая терапия может использоваться как альтернатива хирургического лечения в качестве первичной монотерапии при РПЖ с низким и промежуточным риском, а также для лечения местнораспространенных форм РПЖ в рамках сочетанной терапии. Часто при диагностировании местнораспространенного РПЖ (pT3a или pT3b) после выполнения радикальной простатэктомии, больному необходимо в адьювантном режиме дополнительно проводить лучевую терапию. Лучевая терапия олигометастатического РПЖ возможна, но в настоящий момент проводится лишь в рамках клинических исследований и требует дальнейшего обсуждения [6, 7].

Одной из возможных причин продолженного роста после облучения может быть радиорезистентность субпопуляции клеток РПЖ [2]. При этом прогрессирование опухоли и распространение отдаленных метастазов делают невозможным применение классических схем терапии [5]. Рекомендации по терапии различаются в зависимости от времени развития биохимического рецидива. При его возникновении после радикальной простатэктомии возможны варианты проведения лучевой терапии. Если же рецидив детектируется после проведения лучевой терапии, используются альтернативные методы лечения [8].

В связи с вероятностью возникновения рецидива представляется необходимой расшифровка механизмов возникновения радиорезистентности РПЖ. Основные механизмы, лежащие в основе радиорезистентности, включают нарушение процессов репарации ДНК, активацию антиапоптотических сигнальных путей, снижение внутриклеточных активных форм кислорода (АФК) и эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП). Гипоксия микроокружения опухоли и аутофагия также рассматриваются как факторы развития устойчивости к лучевой терапии. На сегодняшний день считается, что все вышеперечисленные процессы происходят не во всех раковых клетках, а только в так называемых опухолевых стволовых клетках [9]. Предположительно, они способствуют рецидивированию и метастазированию не только благодаря причинам, изложенным выше, но и уникальной способности воспроизводить гетерогенность исходной опухоли [10]. Поиск маркеров опухолевых стволовых клеток предстательной железы для идентификации, прогнозирования и таргетного лечения является ключевым в улучшении терапевтических и клинических результатов.

## ОПУХОЛЕВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Опухолевые стволовые клетки (ОСК) обладают фундаментальными свойствами, отличающими их от других злокачественных клеток: способностью к инициации канцерогенеза, неограниченным самообновлением и возможностью дифференцировки во все клеточные популяции, присутствующие в первичной опухоли. Последние два признака лежат в основе роста и прогрессирования злокачественного новообразования [11]. Появляется все больше доказательств, подтверждающих динамическую природу стволовости опухоли. Переход клеточного фенотипа от эпителио- к мезенхиподобному отражает пластичность ОСК и обуславливает степень инвазии и метастазирования опухоли. Активация сигнальных путей Notch, Hedgehog, WNT/ $\beta$ -Catenin, JAK/STAT и NF $\kappa$ B

наблюдается при регуляции пластичности как нормальных, так и раковых стволовых клеток [12, 13].

Существуют две концепции происхождения ОСК. Первая постулирует их образование из постнатальных стволовых клеток. Другая гипотеза объясняет возникновение ОСК репрограммированием дифференцированных клеток опухоли [13]. При этом наиболее репрезентативным процессом перепрограммирования клеток выступает эпителиально-мезенхимальный переход [12]. ОСК характеризуются изменением активности многих сигнальных каскадов, однако особо подчеркивается значимость транскрипционных факторов OCT3/4, SOX2, KLF4 и cMYC, которые регулируют работу генов, ответственных за плюрипотентность [14].

Помимо генетического репрограммирования в формировании ОСК немаловажную роль играют механизмы эпигенетического перепрограммирования, аналогичного процессу в эмбриональных стволовых клетках [11]. В частности, при раке предстательной железы сверхэкспрессированы гены репрессивного комплекса Polycomb, которые обеспечивают плюрипотентность стволовых клеток посредством посттрансляционных модификаций гистонов [15]. Статус метилирования ДНК также является эпигенетическим признаком ОСК. ДНК-метилтрансферазы DNMT1 и DNMT3, необходимые для поддержания существующих паттернов метилирования и метилирования *de novo* на CpG-островках, представляют собой факторы перепрограммирования ОСК [16].

Доказано, что радиорезистентные субпопуляции клеток РПЖ имеют много общих свойств с опухолевыми стволовыми клетками предстательной железы, в частности наблюдается повышенная экспрессия CD133, CXCR4, ABCG2, OCT4, NANOG. Кроме того, облучение клеток предстательной железы стимулирует конститутивную активацию маркеров стволовых клеток, которые перепрограммируют их эпигенетически и опосредуют формирование радиорезистентности. В частности, повышенное метилирование гистона H3 у промотора *ALDH1A1* стимулирует его транскрипцию [17]. Ингибирование метилирования вызывает апоптоз и снижение устойчивости к облучению клеток РПЖ [18].

Наиболее известными маркерами ОСК рака предстательной железы являются:  $\alpha$ v $\beta$ 3-интегрин, E-кадгерин, N-кадгерин, виментин, транскрипционные факторы Nanog, OCT4 и SOX2, а также маркеры эпителиально-мезенхимального перехода, например CD44. В экспериментальных исследованиях для изоляции популяции ОСК предстательной железы используются CD44, CD133 и  $\alpha$ 2 $\beta$ 1 маркеры. В качестве потенциальных предикторов радиорези-

стенности РПЖ рассматривают мембранный белок Caveolin-1, участвующий в рецептор-независимом эндоцитозе [19], а также альдегиддегидрогеназу семейства 1 *ALDH1A1*, которая катализирует окисление ретиналя до ретиноевой кислоты – сигнальной молекулы клеточной дифференцировки и самоподдержания стволовых клеток [9].

На сегодняшний день радиорезистентность раковых клеток представляется сложным комплексом взаимодействующих механизмов. Наличие в общей опухолевой массе ОСК частично объясняет феномен устойчивости клеток к ионизирующему излучению. В ОСК происходят процессы, способствующие резистентности к лучевой терапии. Среди этих процессов усиленная репарация ДНК, активация супрессоров апоптоза, ЭМП, снижение уровня АФК, аутофагия и состояние микроокружения опухоли.

## РЕПАРАЦИЯ ДНК

Неотъемлемой частью реакции клетки на повреждение ДНК вследствие облучения является активация контрольных точек клеточного цикла, которые временно вызывают его остановку для исправления дефектов нуклеотидной последовательности [20]. Адаптация к репликационному стрессу включает восстановление одно- и двуниевых разрывов ДНК, что приводит к повышенной активации репликации после радиационной терапии [21]. Для восстановления повреждений ДНК клетки используют два основных механизма: негомологичное соединение концов (NHEJ) и гомологичную рекомбинацию (HR). HR индуцируется в S- и G<sub>2</sub>-фазе клеточного цикла, тогда как NHEJ может быть активирован в любой точке клеточного цикла с наибольшей эффективностью на стадии G<sub>2</sub> митоза и преобладает в G<sub>0</sub>-, G<sub>1</sub>- и ранней S-фазе [22, 23]. Наибольшая радиорезистентность наблюдается в поздней S-фазе и объясняется повышенным уровнем репликации, способствующим процессу гомологичной рекомбинации [24].

Установлено, что дисрегуляция сигнальных каскадов EGFR, PI3K/Akt/mTOR, ATM-Chk2, WNT, Notch и Hedgehog ассоциирована с устойчивостью к радиационному облучению опухолевых стволовых клеток [25–27]. Радиорезистентные стволовые клетки предстательной железы характеризуются повышенным фосфорилированием Chk2 и АКТ. Данные модификации обуславливают остановку клеточной пролиферации через путь ATM-Chk2 и усиление репарации ДНК посредством активации сигнального каскада PI3K [17]. В модельном эксперименте S. Yadav и соавт. была показана гиперэкспрессия *SMC1A* на культурах клеток рака предстательной железы DU145 и PC3. Нокдаун *SMC1A* повышал эффективность луче-

вой терапии в этих клетках, что может быть ассоциировано с ATM-опосредованным восстановлением двуниевых разрывов ДНК [27]. Ионизирующее излучение, вызывающее указанный эффект, приводит к задержке S-фазы репарации ДНК [28]. В отличие от остальной опухолевой массы стволовые клетки характеризуются сниженной активацией сигнального пути p53 после проведения лучевой терапии. Как следствие, происходит нарушение нормальной работы клеточного цикла и апоптоза и, в конечном итоге, накопление мутаций. Со временем мутационная нагрузка увеличивает внутриопухолевую гетерогенность и приводит к прогрессированию заболевания [29].

Радиорезистентность, поддерживаемая высоким уровнем репарации ДНК, определяется также косвенными механизмами. Один из них – снижение выработки АФК, вызывающее повреждение ДНК и АФК-зависимый апоптоз [30]. Другие механизмы включают повышенную экспрессию APE1/Ref-1 и активацию NNMT пути, снижающего уровень внутриклеточных АФК [30, 31].

## АКТИВАЦИЯ СУПРЕССОРОВ АПОПТОЗА

Лучевая терапия предполагает гибель опухолевых клеток вследствие активации апоптотических сигнальных путей в ответ на одно- и двухцепочечные разрывы ДНК. Нарушение процесса апоптоза может служить одной из причин радиорезистентности. Установлено, что активация сигнального пути Wnt/ $\beta$ -catenin избыточна в опухолевых стволовых клетках предстательной железы. Это позволяет клеткам включать механизмы репарации при уклонении от апоптоза [32]. Модельный эксперимент на клеточной линии DU145 показал, что сверхэкспрессия гена *SOX2* увеличивала устойчивость к апоптозу, задерживая расщепление каспазы-3 и уменьшая поступление ионов Ca<sup>2+</sup>. Последующий нокдаун *SOX2* увеличил чувствительность к апоптозу, что позволяет предположить ассоциацию избыточной экспрессии *SOX2* и радиорезистентности [33]. В свою очередь, устойчивость к апоптозу может быть обусловлена статусом дифференцировки стволовых клеток, внешними факторами микроокружения и гипоксическими состояниями [9].

## ВЫРАБОТКА АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА

Облучение вызывает чрезмерную выработку АФК, которые образуются либо напрямую через радиолиз воды, либо косвенно через повреждение митохондрий или метаболические изменения [34]. Производимые молекулы АФК повреждают не только ДНК, но и белки и липиды, что усложняет процесс восстановления клеток после повреждения радиацией.

Опухолевые клетки в отличие от незлокачественных имеют более высокие уровни АФК из-за повышенного уровня метаболизма и использования гликолиза для получения энергии. Несмотря на цитостатический эффект ионизирующего излучения, выработка АФК создает благоприятную среду для приобретения опухолевыми клетками свойств стволовости [18]. Учитывая низкую скорость пролиферации ОСК, они демонстрируют более низкие уровни эндогенных АФК и, следовательно, могут нейтрализовать их производство более эффективно [21]. Устойчивости к лучевой терапии может способствовать кислород-зависимая продукция свободных радикалов [35].

Радиорезистентные опухоли предстательной железы характеризуются более низкими базовыми уровнями внутриклеточных АФК, что свидетельствует о реализации еще одного механизма устойчивости к излучению через усиленное их поглощение. Это подтверждается исследованиями, где была продемонстрирована повышенная экспрессия акцепторов АФК в стволовых клетках РПЖ [36]. На клеточных линиях РПЖ DU145 и PC3 продемонстрировано повышение внутриклеточных уровней АФК и понижение уровня глутатиона при репрессии *SMC1A*, что приводит к радиосенсибилизации клеток в ответ на лучевую терапию [27]. Помимо этого установлено, что некоторые транскрипционные факторы могут влиять на уровень антиоксидантных белков. Например, NF-κB необходим для противостояния окислительному стрессу, а NRF2 в комплексе с ARE способен к стимуляции радиорезистентности [37, 38].

Гипоксия микроокружения способствует развитию радиорезистентности клеток РПЖ через нарушение выработки АФК и активацию индуцируемого гипоксией фактора HIF. Субъединица HIF-2α регулирует транскрипционную активность генов толерантности к гипоксии и поддержания недифференцированного фенотипа, что стимулирует селективный отбор радиорезистентной популяции опухолевых клеток [39]. Влияние гипоксической микросреды на раковые стволовые клетки в настоящее время представляет собой многообещающую область исследований.

## ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД

Фенотип опухолевых стволовых клеток достаточно пластичен и сопряжен с эпителиально-мезенхимальным переходом, который может быть вызван воздействием радиации и гипоксическим состоянием микроокружения [40]. Для ЭМП характерно обретение клетками подвижности, подавление адгезии, потеря полярности и взаимодействие с внеклеточным матриксом. Ключевые признаки ЭМП, а именно

снижение E-кадгерина и повышение N-кадгерина, виментина, достоверно более выражены после лучевой терапии РПЖ [41]. Индукция ЭМП и приобретение клетками фенотипа стволовых связаны с активацией пути PI3K/AKT/mTOR. Исследования ОКС, выделенных из клеточной линии РПЖ человека, полученной после простатэктомии, показали также наличие экспрессии CD44 – маркера ЭМП [33].

Механизм приобретения радиорезистентности посредством ЭМП реализуется в основном за счет активации сигнальных путей TGFβ, Wnt/β-катенин, Hedgehog, Notch, Nanog и STAT3 [42]. ЭМП, опосредованный ионизирующим излучением и передачей сигнала по пути TGFβ, играет критическую роль в усилении миграционных и инвазивных способностей раковых клеток [43]. ЭМП частично способствует поддержанию фенотипа раковых стволовых клеток [44]. В частности, активация основных транскрипционных факторов сигнальных каскадов ЭМП, таких как Snail, HIF, ZEB1/2 и Twist1, опосредует стволовые характеристики опухоли [45]. Snail играет решающую роль не только в миграции и инвазии, но и в ЭМП, индуцированном излучением [46]. На модели клеток РПЖ человека выявлена конститутивная активация Snail, которая опосредовала приобретение опухолью мезенхимальных свойств [47]. Фактор транскрипции ZEB1 репрессирует miR-183, miR200c и miR203, которые, как известно, демонстрируют противоопухолевую активность [48]. Наконец, Twist1 положительно регулирует протоонкоген *BMI1*, провоцируя тем самым ЭМП и формируя нишу микроокружения опухоли [49].

Таким образом, ЭМП является динамическим процессом со многими переходными состояниями. А наличие стволовых клеток является благоприятным условием для поддержания жизнедеятельности опухоли и уклонения от лучевой терапии за счет балансировки между эпителиальной и мезенхимальной стадиями.

## АУТОФАГИЯ

Аутофагия – это естественный процесс, позволяющий клеткам пережить стресс за счет переработки поврежденных клеточных компонентов. Длительная индукция аутофагии может привести к гибели клеток из-за чрезмерной деградации ключевых внутриклеточных компонентов [50]. Таким образом, аутофагия выполняет двойную парадоксальную функцию – подавляет рост опухоли на ранних стадиях путем удаления поврежденных белков, но способствует росту и выживанию опухоли на более поздних стадиях в условиях дефицита питательных веществ и гипоксии [51].

Роль аутофагии в выживании и гибели опухолевых клеток, по-видимому, различается в зависимо-

сти от нозологии и не до конца ясна в случае рака предстательной железы [52]. Полученные данные об эффекте подавления аутофагии в ОСК предстательной железы весьма противоречивы. S. Paglin и соавт. обнаружили, что ингибирование аутофагии приводит к радиосенсибилизации клеток линии LNCaP [53]. Напротив, в работе Yao и соавт. на клеточных линиях PC3, LNCaP и ксенографтных мышцах показано улучшение жизнеспособности клеток РПЖ при ингибировании аутофагии [54]. Неустановленная роль аутофагии делает актуальным более детальное изучение ее вклада в развитие радиорезистентности РПЖ.

### МИКРООКРУЖЕНИЕ ОПУХОЛИ

В дополнение к внутренним механизмам радиорезистентности судьба опухолевых клеток после лучевой терапии зависит от множества сигналов, исходящих от микроокружения опухоли. Последнее состоит из компонентов, включающих помимо внеклеточного матрикса фибробласты, воспалительные, иммунные, сосудистые и эндотелиальные клетки. Все эти составляющие взаимодействуют через цитокины, хемокины и факторы роста, создавая гипоксическую, воспалительную и иммунодепрессивную микроокружающую среду. Ионизирующее излучение может действовать как модификатор механизмов, которые вызывают высвобождение факторов роста, активацию опухоль-ассоциированных фибробластов, индукцию воспаления и гипоксии [11]. Данные условия являются благоприятными для роста, прогрессирования и метастазирования опухоли [55].

Гипоксия вызывает значительные изменения в метаболизме опухоли из-за дефицита питательных веществ, низкой концентрации кислорода и нарушения регуляции белков-переносчиков и метаболических ферментов [56]. Устойчивая гипоксия может запускать механизмы, среди которых активация сигнального пути HIF-1 $\alpha$ , аутофагия и ЭМП. Их важность при развитии радиорезистентности объясняется возможностью поддержания жизнедеятельности ОСК [57].

ОСК располагаются в определенных областях микроокружения, называемых нишами, которые обеспечивают аутокринную передачу сигналов, а также сигналов, поступающих от опухоль-ассоциированных фибробластов, иммунных, эндотелиальных клеток и компонентов внеклеточного матрикса [58]. Несмотря на отсутствие точных данных о составе ниш и их сигнальном взаимодействии с опухолью, известно, что микроокружение снабжает ОСК кислородом и питательными веществами, поддерживает их функции, защищая от таких воздействий, как радиация [59].

Наиболее изученными типами ниш ОСК являются периваскулярная и гипоксическая. Периваскулярная

ниша расположена в непосредственной близости от кровеносных сосудов, снабжая клетки питательными веществами, факторами роста и цитокинами. Эта среда может индуцировать секрецию факторов стволовых клеток, таких как OCT4 и NANOG, чтобы инициировать преобразование клеток опухоли в стволовые [60].

Другим механизмом, с помощью которого ниша защищает опухолевые стволовые клетки, является гипоксия. Кислород является мощным радиосенсибилизатором и необходим для радиационно-индуцированной продукции АФК и, как следствие, для гибели клеток. Известно, что недостаток кислорода увеличивает радиационную устойчивость клеток и связан с ранним рецидивом после лучевой терапии [61]. В дополнение в гипоксических нишах повышена активность нейтрализации АФК [11]. Лучевая терапия индуцирует продукцию PDGF, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ , CXCL12 и MMPs в микроокружении опухоли, что приводит к активации акцепторов АФК и сигнального каскада STAT3, способствуя самообновлению и выживанию опухолевых клеток [62, 63].

Помимо вышперечисленных механизмов предполагается возможность перехода ОСК в состояние покоя, что дает основу для возникновения новых микрометастазов или инициации рецидивирования опухоли [30].

### МАРКЕРЫ РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ РПЖ

Определение прогностических детерминант ответа на лучевую терапию является важной задачей исследований в области радиорезистентности РПЖ. Установлено, что сигнальные пути PI3K/Akt, MAPK/ERK, VEGF и метаболизма глюкозы являются ключевыми для радиорезистентного рака предстательной железы [64, 65].

Возможность метастазирования радиорезистентных клеток РПЖ объясняется также увеличением экспрессии белка теплового шока 90 (HSP90) [36]. Устойчивость к лучевой терапии РПЖ может возникать вследствие ядерной транслокации  $\beta$ -катенина, индуцированной сверхэкспрессией HIF-1 [57]. На неэффективность лучевой терапии может с высокой долей вероятности указывать экспрессия PCSC1- и PCSC2-RAN. Хемокиновые рецепторы CXCR4 и CXCR12 также признаны биомаркерами радиорезистентных клеток РПЖ [64]. В недавнем исследовании выявлена ассоциация дифференциальной экспрессии 14 генов и радиорезистентности клеточных линий РПЖ [66]. Также доказано, что на облучение клетки РПЖ реагируют увеличением экспрессии *BRCA FANCG* и *RAD51* [67]. В качестве потенциального биомаркера выступает молекула адгезии эпителиальных клеток EpcAM, избыточная экспрессия ко-

торой связана с радиорезистентностью как *in vitro*, так и *in vivo* [68]. S.G. Zhao и соавт. была разработана диагностическая панель экспрессии генов PORTOS, предсказывающая результаты послеоперационной лучевой терапии. Результаты данного исследования могут прогнозировать вероятность возникновения отдаленных метастазов [69]. Потенциальным биомаркером радиорезистентности рака предстательной железы рассматривается *RAD9*. Доказан его вклад в регуляцию клеточного цикла, репарации, апоптоза, а также в процессы миграции и инвазии. Также неоспорима роль данной молекулы в качестве фактора транскрипции андрогенных рецепторов [70]. Повышенная экспрессия маркеров нейроэндокринной дифференцировки CD133 и CD138 предположительно ассоциирована с увеличенной экспрессией генов плюрипотентности и в конечном итоге с последующим развитием радиорезистентности [71].

Помимо генетических маркеров крайне перспективным представляется детекция специфических циркулирующих микро-РНК. Наличие некоторых микро-РНК у больных РПЖ является более информативным показателем, чем измерение уровня простат-специфического антигена (ПСА) [72]. Согласно литературным данным, более 50 известных микро-РНК вовлечены в патогенез рака предстательной железы. Паттерн экспрессии микро-РНК специфичен в линиях радиорезистентных клеток РПЖ [73]. Повышенная клоногенная выживаемость после облучения связана со значительными изменениями в профилях экспрессии miR-221, miR-4284, miR-31 и miR-200c [74]. Ингибирование miR-521 на клеточной линии РПЖ провоцирует появление радиорезистентного фенотипа. Сверхэкспрессия miR-548c-3p в дифференцированных клетках индуцирует стволоподобные свойства и радиорезистентность [75]. В радиационно-резистентных клетках РПЖ экспрессия miR-106a повышена, что придает устойчивость к лучевой терапии за счет прямого действия на LITAF и усиления пролиферации [76]. В эксперименте на культуре клеток РПЖ показана ассоциация повышенной экспрессии miR-301a и miR-301b и гипоксии, а также аутофагии, что провоцирует развитие усиленной радиорезистентности [77]. Аберрантная экспрессия miR-521, miR-95, miR-106b, miR-32 и miR-205 наблюдается при формировании радиорезистентности [78]. В клетках РПЖ miR-32 подавляет работу белка DAB2IP, вызывая аутофагию и ингибируя апоптоз, индуцированный лучевой терапией [79]. Радиорезистентность опухоли также усиливается благодаря miR-620 и miRNA-95, мишенями которых являются HPGD и SGPP1 соответственно [80, 81].

По данным наших исследований, показатель ко-

пийности генов, регулирующих пролиферацию и апоптоз, можно рассматривать как фактор устойчивости опухолевых клеток предстательной железы к лучевой терапии. Так, в модельном эксперименте на клеточной линии PC-3 установлено, что сохранившие жизнеспособность после пятидневной лучевой терапии клетки этой линии характеризовались повышенной копийностью генов *CDK1*, *CDKN1B*, *H2AX*, *PTEN*, *XRCC4*, *RBBP8* и *EP300* и сниженной копийностью генов *CCND3*, *VAX*, *TP53* и *BCL2* [82, 83]. Основные маркеры радиорезистентности РПЖ представлены в таблице.

Таблица

Маркеры радиорезистентности рака предстательной железы		
Маркер	Метод определения	Ссылка
$\alpha 2\beta$ -, $\alpha v\beta 3$ интегрины, E-, N-кадгерин, виментин	ИГХ	[9]
CD44, CD133	ИГХ	[9]
Nanog, OCT4, SOX2	ПЦР-РВ	[9]
ALDH1A1	Микрочип	[17]
Caveolin-1	Вестерн-блоттинг	[19]
HSP90	ИФА	[35]
HIF-1 $\alpha$	ПЦР-РВ	[56]
PCSC1-RAN, PCSC2-RAN CXCR4/CXCL12	ИГХ	[64]
ADAMTS9, AKR1B10, FOXL1, FST, ITGA2, GRPR, SOX17, STARD4, VGF, FHL5, LYPLAL1, PAK7, TDRD6, CXXC5	Микрочип	[65]
BRCA1, FANCG, RAD51	ПЦР-РВ	[67]
EpCAM	ПЦР-РВ	[68]
DRAM1, KRT14, PTPN22, ZMAT3, BIN2, ARHGAP15, IL1B, ANLN, RPS27A, MUM1, TOP2A, GNG11, CDKN3, HCLS1, DTL, IL7R, UBA7, NEK1, CDKN2AIP, APEX2, KIF23, SULF2, PLK2, EME1	Микрочип	[69]
RAD9	ИГХ	[70]
CD133, CD138	ПЦР-РВ	[71]
miR-221, miR-4284, MiR-31, miR-200c	Микрочип	[74]
miR-521, miR-548c-3p	Микрочип	[75]
miR-106a	ПЦР-РВ	[76]
miR-301a, miR-301b	ПЦР-РВ	[77]
miR-521, miR-95, miR-106b, miR-32, miR-205	ПЦР-РВ, микрочип	[78]
miR-32	ПЦР-РВ	[79]
miRNA-95	ПЦР-РВ	[80]
miR-620	ПЦР-РВ	[81]
CDK1, CDKN1B, H2AX, PTEN, XRCC4, RBBP8, EP300, CCND3, VAX, TP53, BCL2	ПЦР-РВ	[82]

Примечание. ИГХ – иммуногистохимия; ИФА – иммуноферментный анализ; ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в реальном времени.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модель опухолевых стволовых клеток определила направление исследований для объяснения механизмов развития радиорезистентности рака предстательной железы. Высокая степень гетерогенности опухоли и сложные условия возникновения устойчивости опухоли к ионизирующему излучению предполагают детекцию специфических маркеров. Их многообразие определяется основными процессами, происходящими при развитии радиорезистентности, среди которых усиление репарации ДНК, активация антиапоптотических сигнальных путей, выработка активных форм кислорода, гипоксия микроокружения опухоли, эпителиально-мезенхимальный переход и аутофагия. Оценка транскрипционного профиля опухоли может послужить основой для прогнозирования результатов лучевой терапии. Сочетание молекулярно-генетического подхода со стандартными биохимическими и инструментальными методами диагностики позволит идентифицировать пациентов с радиорезистентными опухолями предстательной железы и подобрать персонализированную терапевтическую стратегию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зинькович М.С., Максимов А.Ю., Розенко Л.Я., Гусарева М.А., Карнаухова Е.А., Фаенсон А.В., Тимошкина Н.Н., Кутилин Д.С. Радиорезистентность как фактор эволюции лучевой терапии рака предстательной железы. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 2: 107. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28627> (дата обращения: 01.06.2020).
2. Кутилин Д.С., Сагакянц А.Б., Зинькович М.С., Максимов А.Ю., Гусарева М.А., Бондаренко Е.С., Потемкин Д.С., Васильченко Н.Г. Влияние различных доз лучевой терапии на выживаемость опухолевых клеток предстательной железы линии PC-3. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 2: 157. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28740> (дата обращения: 01.06.2020).
3. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World Journal of Oncology*. 2019; 10 (2): 63–89. DOI: 10.14740/wjon1191.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019: 250.
5. Teo M.Y., Rathkopf D.E., Kantoff P. Treatment of advanced prostate cancer. *Annual Review of Medicine*. 2019; 70: 479–499. DOI: 10.1146/annurev-med-051517-011947.
6. Kamran S.C., D'Amico A.V. Radiation therapy for prostate cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2020; 34 (1): 45–69. DOI: 10.1016/j.hoc.2019.08.017.
7. Evans A.J. Treatment effects in prostate cancer. *Modern Pathology*. 2018; 31 (S1): S110–121. DOI: 10.1038/modpathol.2017.158.
8. Artibani W., Porcaro A.B., De Marco V., Cerruto M.A., Siracusano S. Management of biochemical recurrence after primary curative treatment for prostate cancer: a review. *Urologia Internationalis*. 2018; 100 (3): 251–262. DOI: 10.1159/000481438.
9. Tsing T., Beretov J., Ni J., Bai X., Buccini J., Graham P., Li Y. Cancer stem cells in prostate cancer radioresistance. *Cancer Letters*. 2019; 465: 94–104. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.08.020.
10. Kreso A., Dick J.E. Evolution of the cancer stem cell model. *Cell Stem Cell*. 2014; 14 (3): 275–291. DOI: 10.1016/j.stem.2014.02.006.
11. Schulz A., Meyer F., Dubrovskaya A., Borgmann K. Cancer stem cells and radioresistance: DNA repair and beyond. *Cancers*. 2019; 11 (6): 862. DOI: 10.3390/cancers11060862.
12. Batlle E., Clevers H. Cancer stem cells revisited. *Nature Medicine*. 2017; 23 (10): 1124–1134. DOI: 10.1038/nm.4409.
13. Plaks V., Kong N., Werb Z. The cancer stem cell niche: how essential is the niche in regulating stemness of tumor cells? *Cell Stem Cell*. 2015; 16 (3): 225–238. DOI: 10.1016/j.stem.2015.02.015.
14. Eun K., Ham S.W., Kim H. Cancer stem cell heterogeneity: origin and new perspectives on CSC targeting. *BMB Reports*. 2017; 50 (3): 117–125. DOI: 10.5483/bmbrep.2017.50.3.222.
15. Crea F., Hurt E.M., Mathews L.A., Cabarcas S.M., Sun L., Marquez V.E., Danesi R., Farrar W.L. Pharmacologic disruption of Polycomb Repressive Complex 2 inhibits tumorigenicity and tumor progression in prostate cancer. *Molecular Cancer*. 2011; 10: 40. DOI: 10.1186/1476-4598-10-40.
16. Tzelepi V., Logotheti S., Efstathiou E., Troncoso P., Aparicio A., Sakellakis M., Hoang A., Perimenis P., Melachrinou M., Logothetis C., Zolota V. Epigenetics and prostate cancer: defining the timing of DNA methyltransferase deregulation during prostate cancer progression. *Pathology*. 2020; 52 (2): 218–227. DOI: 10.1016/j.pathol.2019.10.006.
17. Cojoc M., Peitzsch C., Kurth I., Trautmann F., Kunz-Schughart L.A., Telegeev G.D., Stakhovskiy E.A., Walker J.R., Simin K., Lyle S., Fuessel S., Erdmann K., Wirth M.P., Krause M., Baumann M., Dubrovskaya A. Aldehyde dehydrogenase is regulated by  $\beta$ -catenin/TCF and promotes radioresistance in prostate cancer progenitor cells. *Cancer Research*. 2015; 75 (7): 1482–1494. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1924.
18. Peitzsch C., Cojoc M., Hein L., Kurth I., Mäbert K., Trautmann F., Klink B., Schröck E., Wirth M.P., Krause M., Stakhovskiy E.A., Telegeev G.D., Novotny V., Toma M., Muders M., Baretton G.B., Frame F.M., Maitland N.J., Baumann M., Dubrovskaya A. An epigenetic reprogramming strategy to resensitize radioresistant prostate cancer cells. *Cancer Research*. 2016; 76 (9): 2637–2651. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2116.
19. Mahmood J., Zaveri S.R., Murti S.C., Alexander A.A., Connors C.Q., Shukla H.D., Vujaskovic Z. Caveolin-1: a novel prognostic biomarker of radioresistance in cancer. *International Journal of Radiation Biology*. 2016; 92 (12): 747–753. DOI: 10.1080/09553002.2016.1222096.
20. Hur W., Yoon S.K. Molecular pathogenesis of radiation-induced cell toxicity in stem cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18 (12): 2749. DOI: 10.3390/ijms18122749.
21. Diehn M., Cho R.W., Lobo N.A., Kalisky T., Dorie M.J., Kulp A.N., Qian D., Lam J.S., Ailles L.E., Wong M., Joshua B., Kaplan M.J., Wapnir I., Dirbas F.M., Somlo G., Garberoglio C., Paz B., Shen J., Lau S.K., Quake S.R., Brown J.M.,



- Weissman I.L., Clarke M.F. Association of reactive oxygen species levels and radioresistance in cancer stem cells. *Nature*. 2009; 458 (7239): 780–783. DOI: 10.1038/nature07733.
22. Mladenov E., Magin S., Soni A., Iliakis G. DNA double-strand-break repair in higher eukaryotes and its role in genomic instability and cancer: Cell cycle and proliferation-dependent regulation. *In Seminars in Cancer Biology*. 2016; 37–38: 51–64. DOI: 10.1016/j.semcancer.2016.03.003.
23. Hufnagl A., Herr L., Friedrich T., Durante M., Taucher-Scholz G., Scholz M. The link between cell-cycle dependent radiosensitivity and repair pathways: a model based on the local, sister-chromatid conformation dependent switch between NHEJ and HR. *DNA Repair*. 2015; 27: 28–39. DOI: 10.1016/j.dnarep.2015.01.002.
24. Karanam K., Kafri R., Loewer A., Lahav G. Quantitative live cell imaging reveals a gradual shift between DNA repair mechanisms and a maximal use of HR in mid S phase. *Molecular Cell*. 2012; 47 (2): 320–329. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.05.052.
25. Krause M., Dubrovskaya A., Linge A., Baumann M. Cancer stem cells: Radioresistance, prediction of radiotherapy outcome and specific targets for combined treatments. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017; 109: 63–73. DOI: 10.1016/j.addr.2016.02.002.
26. Chang L., Graham P., Hao J., Ni J., Deng J., Bucci J., Malouf D., Gillatt D., Li Y. Cancer stem cells and signaling pathways in radioresistance. *Oncotarget*. 2016; 7 (10): 11002–11017. DOI: 10.18632/oncotarget.6760.
27. Yadav S., Kowolik C.M., Lin M., Zuro D., Hui S.K., Riggs A.D., Horne D.A. SMC1A is associated with radioresistance in prostate cancer and acts by regulating epithelial-mesenchymal transition and cancer stem-like properties. *Molecular Carcinogenesis*. 2019; 58 (1): 113–125. DOI: 10.1002/mc.22913.
28. Peitzsch C., Tyutyunnykova A., Pantel K., Dubrovskaya A. Cancer stem cells: the root of tumor recurrence and metastases. *In Seminars in Cancer Biology*. 2017; 44: 10–24. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.02.011.
29. Peitzsch C., Kurth I., Kunz-Schughart L., Baumann M., Dubrovskaya A. Discovery of the cancer stem cell related determinants of radioresistance. *Radiotherapy and Oncology*. 2013; 108 (3): 378–387. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.06.003.
30. Vitale I., Manic G., Maria R.D., Kroemer G., Galluzzi L. DNA damage in stem cells. *Molecular Cell*. 2017; 66 (3): 306–319. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.04.006.
31. D'Andrea F.P., Safwat A., Kassem M., Gautier L., Overgaard J., Horsman M.R. Cancer stem cell overexpression of nicotinamide N-methyltransferase enhances cellular radiation resistance. *Radiotherapy and Oncology*. 2011; 99 (3): 373–378. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.05.086.
32. Murillo-Garzon V., Kypta R. WNT signalling in prostate cancer. *Nature Reviews Urology*. 2017; 14 (11): 683–696. DOI: 10.1038/nrurol.2017.144.
33. Jia X., Li X., Xu Y., Zhang S., Mou W., Liu Y., Liu Y., Lv D., Liu C.H., Tan X., Xiang R., Li N. SOX2 promotes tumorigenesis and increases the anti-apoptotic property of human prostate cancer cell. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2011; 3 (4): 230–238. DOI: 10.1093/jmcb/mjr002.
34. Prasad S., Gupta S.C., Tyagi A.K. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Letters*. 2017; 387: 95–105. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.03.042.
35. Wang H., Jiang H., Van De Gucht M., De Ridder M. Hypoxic radioresistance: can ROS be the key to overcome it? *Cancers*. 2019; 11 (1): 112. DOI: 10.3390/cancers11010112.
36. Chaiswing L., Weiss H.L., Jayswal R.D., Clair D.K.S., Kyrianiou N. Profiles of radioresistance mechanisms in prostate cancer. *Critical Reviews in Oncogenesis*. 2018; 23 (1–2): 39–67. DOI: 10.1615/CritRevOncog.2018025946.
37. Ding S., Li C., Cheng N., Cui X., Xu X., Zhou G. Redox regulation in cancer stem cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015; 2015: 750798. DOI: 10.1155/2015/750798.
38. Ryoo I.G., Lee S.H., Kwak M.K. Redox modulating NRF2: a potential mediator of cancer stem cell resistance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016; 2016: 2428153. DOI: 10.1155/2016/2428153.
39. Albadari N., Deng S., Li W. The transcriptional factors HIF-1 and HIF-2 and their novel inhibitors in cancer therapy. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2019; 14 (7): 667–682. DOI: 10.1080/17460441.2019.1613370.
40. Lee S.Y., Jeong E.K., Ju M.K., Jeon H.M., Kim M.Y., Kim C.H., Park H.G., Han S.I., Kang H.S. Induction of metastasis, cancer stem cell phenotype, and oncogenic metabolism in cancer cells by ionizing radiation. *Molecular Cancer*. 2017; 16 (1): 10. DOI: 10.1186/s12943-016-0577-4.
41. Stark T.W., Hensley P.J., Spear A., Pu H., Strup S.S., Kyrianiou N. Predictive value of epithelial-mesenchymal-transition (EMT) signature and PARP-1 in prostate cancer radioresistance. *The Prostate*. 2017; 77 (16): 1583–1591. DOI: 10.1002/pros.23435.
42. Cai Z., Cao Y., Luo Y., Hu H., Ling H. Signalling mechanism(s) of epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells in tumour therapeutic resistance. *Clinica Chimica Acta*. 2018; 483: 156–163. DOI: 10.1016/j.cca.2018.04.033.
43. Zhou Y.C., Liu J.Y., Li J., Zhang J., Xu Y.Q., Zhang H.W., Qiu L.B., Ding G.R., Su X.M., Mei-Shi, Guo G.Z. Ionizing radiation promotes migration and invasion of cancer cells through transforming growth factor-beta-mediated epithelial-mesenchymal transition. *International Journal of Radiation, Oncology, Biology, Physics*. 2011; 81 (5): 1530–1537. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.1956.
44. Wang S.S., Jiang J., Liang X.H., Tang Y.L. Links between cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition. *Oncotargets and Therapy*. 2015; 8: 2973–2980. DOI: 10.2147/OTT.S91863.
45. Xu R., Won J.Y., Kim C.H., Kim D.E., Yim H. Roles of the phosphorylation of transcriptional factors in epithelial-mesenchymal transition. *Journal of Oncology*. 2019; 2019: 5810465. DOI: 10.1155/2019/5810465.
46. Mahabir R., Tanino M., Elmansuri A., Wang L., Kimura T., Itoh T., Ohba Y., Nishihara H., Shirato H., Tsuda M., Tanaka S. Sustained elevation of Snail promotes glial-mesenchymal transition after irradiation in malignant glioma. *Neuro-Oncology*. 2014; 16 (5): 671–685. DOI: 10.1093/neuonc/not239.
47. Celià-Terrassa T., Meca-Cortés Ó., Mateo F., De Paz A.M., Rubio N., Arnal-Estapé A., Ell B.J., Bermudo R., Díaz A.,

- Guerra-Rebollo M., Lozano J.J., Estarás C., Ulloa C., Álvarez-Simón D., Milà J., Vilella R., Paciucci R., Martínez-Balbás M., García de Herreros A., Gomis R.R., Kang Y., Blanco J., Fernández P.L., Thomson T.M. Epithelial-mesenchymal transition can suppress major attributes of human epithelial tumor-initiating cells. *The Journal of Clinical Investigation*. 2012; 122 (5): 1849–1868. DOI: 10.1172/JCI59218.
48. Wellner U., Schubert J., Burk U.C., Schmalhofer O., Zhu F., Sonntag A., Waldvogel B., Vannier C., Darling D., Hausen A., Brunton V.G., Morton J., Sansom O., Schüler J., Stemmler M.P., Herzberger C., Hopt U., Keck T., Brabletz S., Brabletz T. The EMT-activator ZEB1 promotes tumorigenicity by repressing stemness-inhibiting microRNAs. *Nature Cell Biology*. 2009; 11 (12): 1487–1495. DOI: 10.1038/ncb1998.
  49. Yang M.H., Hsu D.S.S., Wang H.W., Wang H.J., Lan H.Y., Yang W.H., Huang C.H., Kao S.Y., Tzeng C.H., Tai S.K., Chang S.Y., Lee O.K.S., Wu K.J. Bmi1 is essential in Twist1-induced epithelial–mesenchymal transition. *Nature Cell Biology*. 2010; 12 (10): 982–992. DOI: 10.1038/ncb2099.
  50. Kumar D., Shankar S., Srivastava R.K. Rottlerin induces autophagy and apoptosis in prostate cancer stem cells via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Cancer Letters*. 2014; 343 (2): 179–189. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.10.003.
  51. Cristofani R., Marelli M.M., Cicardi M.E., Fontana F., Marzagalli M., Limonta P., Poletti A., Moretti R.M. Dual role of autophagy on docetaxel-sensitivity in prostate cancer cells. *Cell Death & Disease*. 2018; 9 (9): 889. DOI: 10.1038/s41419-018-0866-5.
  52. Lei Y., Zhang D., Yu J., Dong H., Zhang J., Yang S. Targeting autophagy in cancer stem cells as an anticancer therapy. *Cancer Letters*. 2017; 393: 33–39. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.02.012.
  53. Paglin S., Hollister T., Delohery T., Hackett N., McMahill M., Sphicas E., Domingo D., Yahalom J. A novel response of cancer cells to radiation involves autophagy and formation of acidic vesicles. *Cancer Research*. 2001; 61 (2): 439–444.
  54. Yao B., Liu B., Shi L., Li X., Ren C., Cai M., Wang W., Li J., Sun Y., Wu Y., Wen J. PAFR selectively mediates radioresistance and irradiation-induced autophagy suppression in prostate cancer cells. *Oncotarget*. 2017; 8 (8): 13846–13854. DOI: 10.18632/oncotarget.14647.
  55. Zhang D., Tang D.G., Rycaj K. Cancer stem cells: Regulation programs, immunological properties and immunotherapy. *Seminars in Cancer Biology*. 2018; 52 (Pt 2): 94–106. DOI: 10.1016/j.semcancer.2018.05.001.
  56. Peitzsch C., Perrin R., Hill R.P., Dubrovskaya A., Kurth I. Hypoxia as a biomarker for radioresistant cancer stem cells. *International Journal of Radiation Biology*. 2014; 90 (8): 636–652. DOI: 10.3109/09553002.2014.916841.
  57. Luo Y., Li M., Zuo X., Basourakos S.P., Zhang J., Zhao J., Han Y., Lin Y., Wang Y., Jiang Y., Lan L.  $\beta$ -catenin nuclear translocation induced by HIF-1 $\alpha$  overexpression leads to the radioresistance of prostate cancer. *International Journal of Oncology*. 2018; 52 (6): 1827–1840. DOI: 10.3892/ijo.2018.4368.
  58. Lyssiotis C.A., Kimmelman, A.C. Metabolic interactions in the tumor microenvironment. *Trends in Cell Biology*. 2017; 27 (11): 863–875. DOI: 10.1016/j.tcb.2017.06.003.
  59. Arnold C.R., Mangesius J., Skvortsova I.I., Ganswindt U. The role of cancer stem cells in radiation resistance. *Frontiers in Oncology*. 2020; 10: 164. DOI: 10.3389/fonc.2020.00164.
  60. Kanwal R., Shukla S., Walker E., Gupta S. Acquisition of tumorigenic potential and therapeutic resistance in CD133+ subpopulation of prostate cancer cells exhibiting stem-cell like characteristics. *Cancer Letters*. 2018; 430: 25–33. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.05.014.
  61. Epel B., Maggio M.C., Barth E.D., Miller R.C., Pelizzari C.A., Krzykawska-Serda M., Sundramoorthy S.V., Aydoğan B., Weichselbaum R.R., Tormyshev V.M., Halpern H.J. Oxygen-guided radiation therapy. *International Journal of Radiation, Oncology, Biology, Physics*. 2019; 103 (4): 977–984. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.10.041.
  62. Jarosz-Biej M., Smolarczyk R., Cichoń T., Kułach N. Tumor microenvironment as a “game changer” in cancer radiotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20 (13): 3212. DOI: 10.3390/ijms20133212.
  63. Matsui W.H. Cancer stem cell signaling pathways. *Medicine*. 2016; 95 (1-1): S8–S19. DOI: 10.1097/MD.0000000000004765.
  64. Alberti C. Prostate cancer: radioresistance molecular target-related markers and foreseeable modalities of radiosensitization. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014; 18 (16): 2275–2282.
  65. Chang L., Ni J., Beretov J., Wasinger V.C., Hao J., Bucci J., Malouf D., Gillatt D., Graham P.H., Li Y. Identification of protein biomarkers and signaling pathways associated with prostate cancer radioresistance using label-free LC-MS/MS proteomic approach. *Scientific Reports*. 2017; 7: 41834. DOI: 10.1038/srep41834.
  66. Seifert M., Peitzsch C., Gorodetska I., Börner C., Klink B., Dubrovskaya A. Network-based analysis of prostate cancer cell lines reveals novel marker gene candidates associated with radioresistance and patient relapse. *PLoS Computational Biology*. 2019; 15 (11): e1007460. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1007460.
  67. Young A., Berry R., Holloway A.F., Blackburn N.B., Dickinson J.L., Skala M., Phillips J.L., Brettingham-Moore K.H. RNA-seq profiling of a radiation resistant and radiation sensitive prostate cancer cell line highlights opposing regulation of DNA repair and targets for radiosensitization. *BMC Cancer*. 2014; 14: 808. DOI: 10.1186/1471-2407-14-808.
  68. Ni J., Cozzi P., Beretov J., Duan W., Bucci J., Graham P., Li Y. Epithelial cell adhesion molecule (EPCAM) is involved in prostate cancer chemotherapy/radiotherapy response *in vivo*. *BMC Cancer*. 2018; 18 (1): 1092. DOI: 10.1186/s12885-018-5010-5.
  69. Zhao S.G., Chang S.L., Spratt D.E., Erho N., Yu M., Ashab H.A.D., Alshalalfa M., Speers C., Tomlins S.A., Davicioni E., Dicker A.P., Carroll P.R., Cooperberg M.R., Freedland S.J., Karnes R.J., Ross A.E., Schaeffer E.M., Den R.B., Nguyen P.L., Feng F.Y. Development and validation of a 24-gene predictor of response to postoperative radiotherapy in prostate cancer: a matched, retrospective analysis. *The Lancet Oncology*. 2016; 17 (11): 1612–1620. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30491-0.
  70. Lieberman H.B., Rai A.J., Friedman R.A., Hopkins K.M., Broustas C.G. Prostate cancer: unmet clinical needs and

- RAD9 as a candidate biomarker for patient management. *Translational Cancer Research*. 2018; 7 (6): S651–S661. DOI: 10.21037/tcr.2018.01.21.
71. Murata K., Saga R., Monzen S., Tsuruga E., Hasegawa K., Hosokawa Y. Understanding the mechanism underlying the acquisition of radioresistance in human prostate cancer cells. *Oncology Letters*. 2019; 17 (6): 5830–5838. DOI: 10.3892/ol.2019.10219.
72. Stuopelytė K., Daniūnaitė K., Jankevičius F., Jarmalaitė S. Detection of miRNAs in urine of prostate cancer patients. *Medicina*. 2016; 52 (2): 116–124. DOI: 10.1016/j.medici.2016.02.007.
74. Kanwal R., Plaga A.R., Liu X., Shukla G.C., Gupta S. MicroRNAs in prostate cancer: Functional role as biomarkers. *Cancer Letters*. 2017; 407: 9–20. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.08.011.
75. McDermott N., Meunier A., Wong S., Buchete V., Marignol L. Profiling of a panel of radioresistant prostate cancer cells identifies deregulation of key miRNAs. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 2017; 2: 63–68. DOI: 10.1016/j.ctro.2017.01.005.
76. Rane J.K., Scaravilli M., Ylipää A., Pellacani D., Mann V.M., Simms M.S., Nykter M., Collins A.T., Visakorpi T., Maitland N.J. MicroRNA expression profile of primary prostate cancer stem cells as a source of biomarkers and therapeutic targets. *European Urology*. 2015; 67 (1): 7–10. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.005.
77. Hoey C., Ray J., Jeon J., Huang X., Taeb S., Ylanko J., Andrews D.W., Boutros P.C., Liu S.K. mi RNA-106a and prostate cancer radioresistance: a novel role for LITAF in ATM regulation. *Molecular Oncology*. 2018; 12 (8): 1324–1341. DOI: 10.1002/1878-0261.12328.
78. Wang W., Liu M., Guan Y., Wu Q. Hypoxia-responsive mir-301a and mir-301b promote radioresistance of prostate cancer cells via downregulating NDRG2. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2016; 22: 2126–2132. DOI: 10.12659/msm.896832.
79. Razdan A., de Souza P., Roberts T.L. Role of microRNAs in treatment response in prostate cancer. *Current Cancer Drug Targets*. 2018; 18 (10): 929–944. DOI: 10.2174/1568009618666180315160125.
80. Liao H., Xiao Y., Hu Y., Xiao Y., Yin Z., Liu L. MicroRNA-32 induces radioresistance by targeting DAB2IP and regulating autophagy in prostate cancer cells. *Oncology Letters*. 2015; 10 (4): 2055–2062. DOI: 10.3892/ol.2015.3551.
81. Huang X., Taeb S., Jahangiri S., Emmenegger U., Tran E., Bruce J., Mesci A., Korpela E., Vesprini D., Wong C.S., Bristow R.G., Liu F.F., Liu S.K. miRNA-95 mediates radioresistance in tumors by targeting the sphingolipid phosphatase SGPP1. *Cancer Research*. 2013; 73 (23): 6972–6986. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1657.
82. Huang X., Taeb S., Jahangiri S., Korpela E., Cadonic I., Yu N., Krylov S.N., Fokas E., Boutros P.C., Liu S.K. miR-620 promotes tumor radioresistance by targeting 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (HPGD). *Oncotarget*. 2015; 6 (26): 22439–22451. DOI: 10.18632/oncotarget.4210.
83. Кутилин Д.С., Зинькович М.С., Гусарева М.А., Фаенсон А.В., Карнаухова Е.А., Розенко Л.Я., Фаткина Н.Б., Удаленкова И.А., Васильева Е.О., Гаппоева М.А. Копийность генов как фактор устойчивости опухолевых клеток предстательной железы к облучению. *Современные проблемы науки и образования*. 2020; 4: 82. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29866> (дата обращения: 08.07.2020). DOI: 10.17513/spno.29866.

## Вклад авторов

Омельчук Е.П. – составление черновика рукописи. Кутилин Д.С. – разработка концепции научной работы, проверка критически важного интеллектуального содержания рукописи. Димитриади С.Н., Гусарева М.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания рукописи. Тимошкина Н.Н. – проверка критически важного интеллектуального содержания рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи.

## Сведения об авторах

**Омельчук Екатерина Петровна**, мл. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной онкологии, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0003-0786-9684.

**Кутилин Денис Сергеевич**, канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной онкологии, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0002-8942-3733.

**Димитриади Сергей Николаевич**, д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение онкоурологии, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0002-2565-1518.

**Гусарева Марина Александровна**, канд. мед. наук, врач-радиотерапевт, зав. отделением радиотерапии, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0002-9426-9662.

**Тимошкина Наталья Николаевна**, канд. биол. наук, зав. лабораторией молекулярной онкологии, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0001-6358-7361.

✉ **Омельчук Екатерина Петровна**, e-mail: [ekaterina.omelchuck@yandex.ru](mailto:ekaterina.omelchuck@yandex.ru)

Поступила в редакцию 23.06.2020

Подписана в печать 29.09.2020