

УДК 616.65-002-006

И.Р. Кабиров, В.Н. Павлов, И.М. Насибуллин, Е.С. Капора, Сю Ванхай

**ВЛИЯНИЕ ERG НА КЛЕТОЧНУЮ ПЛАСТИЧНОСТЬ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИАНДРОГЕННОЙ ТЕРАПИИ**

**Кафедра урологии с курсом ИДПО, Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования "Башкирский государственный
медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Уфа**

Резюме: В данном исследовании проведена идентификация ранее неопределенной функции гена ERG по ограничению пластичности клеточных линий и поддержанию антиандрогенной чувствительности при раке предстательной железы, в линиях с мутациями PTEN/TP53. Полученные результаты предполагают, что химерный ген ERG является биомаркером для коррекции лечения PTEN/TP53-измененного рака предстательной железы.

Ключевые слова: Клеточная изменчивость, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, TMPRSS2-ERG, PTEN, TP53

I. R. Kabirov , Vladimir N. Pavlov, I. M., Nasibullin, E. S. Bonnet, Xu Wang Hai

**THE INFLUENCE OF ERG ON THE CELLULAR PLASTICITY OF PROSTATE CANCER
AND SENSITIVITY TO ANTIANDROGEN THERAPY**

**Department of urology with the course of the EITI, Federal state budgetary educational
institution of higher education "Bashkir state medical University" of the Ministry of health of
the Russian Federation, Ufa**

Abstract: This study identified the previously undefined function of the ERG gene to promote the lineage plasticity and anti-androgen sensitivity in prostate cancer, in cell lines with PTEN / TP53 mutations. The results suggest that the fusion ERG gene is a biomarker for the correction of treatment of PTEN / TP53-modified prostate cancer cell lines.

Keywords: lineage plasticity, prostate cancer, tmprss2-erg, pten, tp53 keywords

Актуальность: Резистентность рака предстательной железы к андрогенной депривации остается актуальным клиническим препятствием, частично объясняемым пластичностью клеточных линий и переходом в AR-независимые типы опухолей в ответ на антиандрогенную терапию [1]. Полное понимание ответа каждого из генетических подтипов

опухоли предстательной железы на AR-таргетную терапию необходимо для разработки новых, подтип-специфических терапевтических стратегий, которые преодолевают клеточную пластичность линий опухолевых клеток.

Цель исследования: выявить влияние ERG на клеточную пластичность рака предстательной железы и чувствительность к антиандрогенной терапии

Результаты и обсуждение: Доказано, что делеции или мутации в генах-супрессорах PTEN и TP53 связаны с пластичностью клеточных линий при кастрационно-резистентном раке простаты. Избыточная экспрессия онкогенного фактора транскрипции ERG наблюдается примерно в 50% всех случаев рака предстательной железы, наряду с изменениями PTEN и TP53 [2]. Однако, роль ERG в пластичности линии опухолей, измененных PTEN / TP53, неясна. Понимание суммарного эффекта множественных мутаций в одной опухоли имеет важное значение для борьбы с резистентностью к пластической терапии.

Статистические данные, подтверждающие теорию, получены из баз данных TCGA, SU2C и Beltran 2016. В рамках исследования были созданы 4 мышинные модели рака для идентификации механизмов, регулируемых ERG в контексте изменения Pten / Trp53. Проведена оценка ERG-зависимой чувствительности рака простаты к энзалутамиду и палбоциклибу в клеточных линиях рака простаты человека, ксенотрансплантатах и аллотрансплантатах в мышинных моделях. Трансгенная экспрессия ERG у мышей блокировала вызванное изменением Pten / Trp53 снижение экспрессии андрогеновых рецепторов. ERG непосредственно подавляет экспрессию генов, связанных с клеточным циклом, тем самым ограничивая пластичность аденокарциномы простаты и поддерживая антиандрогенную чувствительность. В ERG-негативных опухолях ингибирование циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4, CDK6) задерживает пролиферативную активность опухоли.

Заключение и выводы: Наши результаты демонстрируют, что ген ERG предотвращает мутацию клеточных линий рака простаты и предотвращает развитие множественной лекарственной устойчивости за счет блокировки E2F1-опосредованной экспрессии генов. Данное исследование переопределяет роль ERG в конкретном подтипе опухоли и может определять изменения PTEN / TP53 и RB1 при выборе терапевтических стратегий.