



## Молекулярные регуляторы стволовости и лекарственной резистентности рака предстательной железы: роли MUC1-C, TMPRSS4, TLX и MDA-9/Syntenin

**Шаяхметов Рустам Ильгизович** – младший научный сотрудник, лаборатория стволовых клеток  
[orcid.org/0009-0003-7673-1766](https://orcid.org/0009-0003-7673-1766)

**Ле Тху Чанг** – к.б.н., старший научный сотрудник, лаборатория стволовых клеток  
[orcid.org/0009-0007-7467-5034](https://orcid.org/0009-0007-7467-5034)

**Ишметова Диана Валиевна** – младший научный сотрудник, лаборатория стволовых клеток  
[orcid.org/0000-0001-9393-2875](https://orcid.org/0000-0001-9393-2875)

**Рахматуллина Аида Ильдаровна** – лаборант-исследователь, лаборатория стволовых клеток  
[orcid.org/0009-0009-8191-9951](https://orcid.org/0009-0009-8191-9951)

**Кагирова Эвелина Марсельевна** – к.б.н., старший научный сотрудник, лаборатория молекулярной генетики  
[orcid.org/0000-0003-0882-7048](https://orcid.org/0000-0003-0882-7048)

**Асадуллина Дилара Динаровна** – младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной генетики  
[orcid.org/0000-0003-4911-8037](https://orcid.org/0000-0003-4911-8037)

**Мухаммадеев Радмир Радикович** – лаборатория молекулярной генетики  
[orcid.org/0000-0001-6812-9570](https://orcid.org/0000-0001-6812-9570)

**Ибатуллин Артур Альбертович** – д.м.н., лаборатория стволовых клеток  
[orcid.org/0000-0002-8381-2850](https://orcid.org/0000-0002-8381-2850)

**Павлов Валентин Николаевич** – д.м.н., профессор, кафедра урологии и онкологии  
[orcid.org/0000-0003-2125-4897](https://orcid.org/0000-0003-2125-4897)

**Р.И. Шаяхметов\***, Т.Ч. Ле, Д.В. Ишметова, А.И. Рахматуллина, Э.М. Кагирова, Д.Д. Асадуллина, Р.Р. Мухаммадеев, А.А. Ибатуллин, В.Н. Павлов

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

\* Контакты: **Шаяхметов Рустам Ильгизович**, e-mail: [sheikhakhmetov@yandex.ru](mailto:sheikhakhmetov@yandex.ru)

### Аннотация

Рак предстательной железы (РПЖ) остается одним из самых распространенных злокачественных новообразований у мужчин и одной из ведущих причин онкологической смертности, особенно на стадиях кастрационно-резистентного и метастатического течения заболевания. Накопленные данные свидетельствуют о ключевой роли популяции опухолевых стволовых клеток в инициации опухолевого роста, прогрессии, формировании внутриопухолевой гетерогенности, лекарственной и радиорезистентности РПЖ. В обзоре суммированы сведения и детально рассмотрены четыре перспективных регулятора стволовости и пластичности опухолевых клеток: онкобелок MUC1-C, трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS4, орфанный ядерный рецептор TLX и адаптерный PDZ-белок MDA-9/Syntenin. Для каждого из этих молекулярных факторов обсуждаются структура, особенности экспрессии в ткани простаты, участие в ключевых сигнальных путях (Wnt/ $\beta$ -catenin, PI3K/AKT, MAPK, STAT3, NOTCH, TGF- $\beta$  и др.), а также их вклад в эпителиально-мезенхимальный переход, поддержание ОСК-фенотипа, андроген-независимый рост и резистентность к стандартным видам терапии. Особое внимание уделено данным *in vitro* и *in vivo*, подтверждающим значимость MUC1-C, TMPRSS4, TLX и MDA-9/Syntenin как потенциальных биомаркеров неблагоприятного течения РПЖ и мишеней для таргетной и иммунотерапии.

**Ключевые слова:** рак простаты, кастрационно-резистентные новообразования предстательной железы, опухолевые стволовые клетки, терапия, сигнальный путь, биомаркеры

**Для цитирования:** Шаяхметов Р.И., Ле Т.Ч., Ишметова Д.В., Рахматуллина А.И., Кагирова Э.М., Асадуллина Д.Д., Мухаммадеев Р.Р., Ибатуллин А.А., Павлов В.Н. Молекулярные регуляторы стволовости и лекарственной резистентности рака предстательной железы: роли MUC1-C, TMPRSS4, TLX и MDA-9/Syntenin. *Креативная хирургия и онкология*. 2026;16(1):34–42. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2026-16-1-34-42>

Поступила в редакцию: 12.01.2026

Поступила после рецензирования и доработки: 20.02.2026

Принята к публикации: 24.02.2026

## Molecular Regulators of Stemness and Drug Resistance in Prostate Cancer: Roles of MUC1-C, TMPRSS4, TLX, and MDA-9/Syntenin

Rustam I. Shayakhmetov\*, Thu Chang Le, Diana V. Ishmetova, Aida I. Rakhmatullina, Evelina M. Kagiroya, Dilara D. Asadullina, Radmir R. Mukhamadeev, Artur A. Ibatullin, Valentin N. Pavlov

\* Correspondence to: **Rustam I. Shayakhmetov**, e-mail: [sheikhakhmetov@yandex.ru](mailto:sheikhakhmetov@yandex.ru)

### Abstract

Prostate cancer (PCa) remains one of the most prevalent malignancies in men and a leading cause of cancer-related mortality, particularly in its castration-resistant and metastatic forms. Accumulating evidence highlights the central role of cancer stem cells (CSCs) in tumor initiation, progression, intratumoral heterogeneity, and the resistance to therapy and radiation. This review summarizes current data and provides an in-depth analysis of four promising regulators of CSC-associated stemness and cellular plasticity: the oncoprotein MUC1-C, the type II transmembrane serine protease TMPRSS4, the orphan nuclear receptor TLX, and the PDZ-domain adaptor protein MDA-9/Syntenin. For each molecule, we discuss structural features, expression patterns in prostate tissue, and involvement in key oncogenic signaling pathways, including Wnt/ $\beta$ -catenin, PI3K/AKT, MAPK, STAT3, NOTCH, and TGF- $\beta$ . Their contributions to epithelial-mesenchymal transition (EMT), maintenance of the CSC phenotype, androgen-independent growth, and resistance to standard therapies are examined in detail. Particular emphasis is placed on *in vitro* and *in vivo* evidence demonstrating the significance of MUC1-C, TMPRSS4, TLX, and MDA-9/Syntenin as biomarkers of aggressive PCa and as targets for precision therapeutics and immunotherapy.

**Keywords:** prostate cancer, castration-resistant prostate cancer, cancer stem cells, therapy, signaling pathway, biomarkers

**For citation:** Shayakhmetov R.I., Le T.C., Ishmetova D.V., Rakhmatullina A.I., Kagiroya E.M., Asadullina D.D., Mukhamadeev R.R., Ibatullin A.A., Pavlov V.N. Molecular regulators of stemness and drug resistance in prostate cancer: Roles of MUC1-C, TMPRSS4, TLX, and MDA-9/Syntenin. *Creative Surgery and Oncology*. 2026;16(1):34–42. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2026-16-1-34-42>

Received: 12.01.2026

Revised: 20.02.2026

Accepted: 24.02.2026

**Rustam I. Shayakhmetov** – Junior Researcher, Stem Cells Laboratory  
[orcid.org/0009-0003-7673-1766](https://orcid.org/0009-0003-7673-1766)

**Thu Chang Le** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Stem Cells Laboratory  
[orcid.org/0009-0007-7467-5034](https://orcid.org/0009-0007-7467-5034)

**Diana V. Ishmetova** – Junior Researcher, Stem Cells Laboratory  
[orcid.org/0000-0001-9393-2875](https://orcid.org/0000-0001-9393-2875)

**Aida I. Rakhmatullina** – Laboratory Research Assistant, Stem Cells Laboratory  
[orcid.org/0009-0009-8191-9951](https://orcid.org/0009-0009-8191-9951)

**Evelina M. Kagiroya** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Molecular Genetics Laboratory  
[orcid.org/0000-0003-0882-7048](https://orcid.org/0000-0003-0882-7048)

**Dilara D. Asadullina** – Junior Researcher, Molecular Genetics Laboratory  
[orcid.org/0000-0003-4911-8037](https://orcid.org/0000-0003-4911-8037)

**Radmir R. Mukhamadeev** – Molecular Genetics Laboratory  
[orcid.org/0000-0001-6812-9570](https://orcid.org/0000-0001-6812-9570)

**Artur A. Ibatullin** – Dr. Sci. (Med.), Stem Cells Laboratory  
[orcid.org/0000-0002-8381-2850](https://orcid.org/0000-0002-8381-2850)

**Valentin N. Pavlov** – Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Urology and Oncology  
[orcid.org/0000-0003-2125-4897](https://orcid.org/0000-0003-2125-4897)

## ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы представляет собой злокачественное опухолевое заболевание, развивающееся из эпителиальных клеток желез простаты [1].

Глобальная статистика демонстрирует серьезность проблемы: в 2022 году в мире зафиксировали 1,4 млн новых случаев этого заболевания, а число летальных исходов достигло 397 тысяч. Прогнозы на 2040 год еще более тревожны — ожидается, что количество новых случаев возрастет до 2,9 млн в год. При этом наиболее значительный рост заболеваемости прогнозируется в государствах с низким и средним уровнем дохода [2].

Существенный прогресс в лечении андрогензависимого и кастрат-резистентного рака простаты обеспечила антиандрогеновая терапия. В клинической практике широко применяются такие препараты, как энзалутамид, апалутамид, дарлутамид и абиратерон, которые заметно повысили выживаемость пациентов.

Тем не менее длительное применение антиандрогеновой терапии может провоцировать приобретение стволовых свойств опухолевыми клетками, что в итоге нередко приводит к трансформации заболевания в форму, резистентную к антиандрогеновой терапии.

В связи с этим особое значение приобретает изучение роли опухолевых стволовых клеток в процессе прогрессирования злокачественных новообразований. Подобные исследования открывают перспективы для разработки инновационных и более эффективных методов противоопухолевой терапии при кастрат-резистентном раке простаты [3, 4].

### Кастрат-резистентный рак простаты

Кастрат-резистентный рак простаты представляет собой форму рака, устойчивую к гормональному лечению, направленному на снижение уровня андрогенов. Этот тип опухоли развивается и прогрессирует за счет сложных молекулярных механизмов, позволяющих раковым клеткам поддерживать активность андрогенного рецептора даже при низких уровнях тестостерона при андрогенной блокаде. Эти механизмы лежат в основе развития устойчивости к гормональному лечению и прогрессирования опухоли.

Важнейшим из таких механизмов является внутриклеточный биосинтез стероидных молекул из холестерина или прогестерона при участии ферментов CYP17A1 и AKR1C3. В результате такого синтеза образуются стероидные гормоны, такие как дегидроэпиандростерон, который может преобразовываться в активные андрогены непосредственно внутри клеток опухоли, обеспечивая локальную стимуляцию андрогенового рецептора даже при минимальном поступлении гормонов из крови. Этот внутриклеточный путь синтеза позволяет поддерживать достаточный уровень андрогенной стимуляции для роста и выживания опухолевых клеток [5].

Последние исследования выявили, что альтернативный сплайсинг AP, таких как AR3 (AR-V7), AR4 и AR5, кодирующих укороченный белок AP (tAR), в котором отсутствует лиганд-связывающий домен, способствует конститутивной активации пути AP [6].

Посттрансляционные модификации андрогенового рецептора, такие как фосфорилирование, гликозилирование, а также амплификация гена AP и мутации в лиганд-связывающем домене (LBD), увеличивают чувствительность рецептора к оставшимся андрогенам или альтернативным лигандам. Фосфорилирование, в частности, происходит посредством активных сигнальных путей, таких как PI3K/AKT и MAPK, что повышает

транскрипционную активность AP независимо от присутствия лигандов и способствует развитию лекарственной резистентности [6].

### Концепция опухолевых стволовых клеток

В последние годы актуальной темой для исследований является изучение опухолевых стволовых клеток (ОСК) и их роли в развитии резистентности к противоопухолевой терапии, прогрессировании и рецидивировании злокачественных новообразований. Многие экспериментальные исследования доказывают, что ОСК могут быть ответственны за инициацию и прогрессирование рака простаты. Развитие кастрат-резистентного рака простаты сопровождается изменениями активности многих сигнальных путей, которые регулируют работу генов, ответственных за самообновление и дифференцировку, что указывает на присутствие в опухоли клеток со стволовыми свойствами.

Согласно формулировке, предложенной Американской ассоциацией исследований рака (AACR) в 2006 г., опухолевая стволовая клетка — это клетка опухоли, способная к самообновлению и генерированию гетерогенных линий опухолевых клеток, составляющих опухолевую массу.

Существуют два основных механизма возникновения опухолевых стволовых клеток. Первый механизм предполагает, что опухолевые стволовые клетки формируются из постнатальных стволовых клеток. Под действием канцерогенных факторов эти клетки, обладая высокой жизнеспособностью, претерпевают изменения: происходит трансформация их генома либо эпигенетические модификации. Постепенное накопление подобных изменений в итоге провоцирует развитие злокачественного фенотипа [7–10]. Второй механизм заключается в том, что уже существующие опухолевые клетки могут подвергаться дедифференцировке — процессу, в ходе которого они приобретают характеристики, типичные для стволовых клеток. Такие клетки демонстрируют множество фенотипических и функциональных черт, свойственных нормальным стволовым клеткам, а также способны экспрессировать специфические маркеры стволости [11, 12].

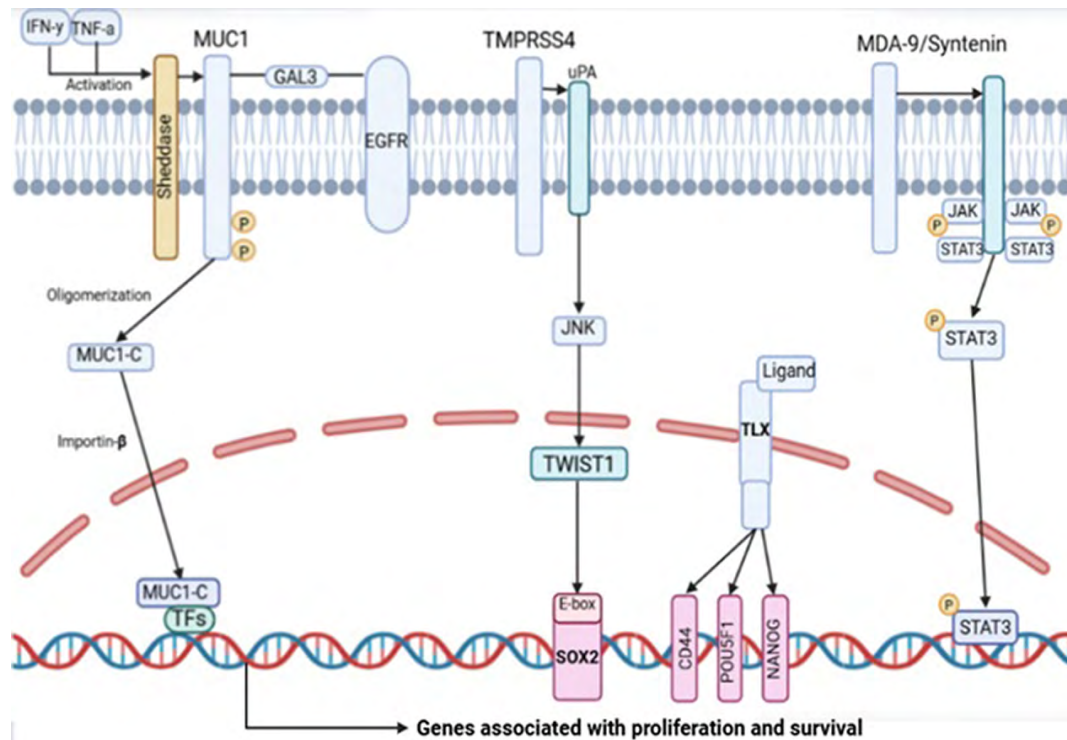
Последние исследования сообщают о новых потенциальных молекулярных мишенях, таких как MUC1-C, TMPRSS4, TLX и MDA-9/синтенин, регулирующих свойства ОСК рака простаты, они могут быть ответственны за его прогрессирование (рис. 1).

### Молекулярные маркеры опухолевых стволовых клеток кастрат-резистентного рака простаты

#### MUC1-C

Муцин 1 (MUC1) — гетеродимерный белок клеточной мембраны, состоящий из двух субъединиц, более длинной внеклеточной N-концевой субъединицы MUC1-N, содержащей 20 трансмембранных доменов, модифицированных в результате O-гликозилирования, и более короткой трансмембранной C-концевой субъединицы MUC1-C, содержащей внеклеточный домен из 58 аминокислот, трансмембранную область из 28 аминокислот и цитоплазматический хвост из 72 аминокислот [13]. В здоровых тканях экспрессия MUC1 обнаруживается на эпителиальных клетках пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, матки, простаты, легких, поджелудочной и молочной железы. Полисахаридные цепи MUC1-N образуют физический барьер, защищающий эпителиальные клетки от повреждений, низкого pH, токсинов и различных патогенов [14].

Примечательно, что экспрессия MUC1-C также обнаруживается в недифференцированных эмбриональных стволовых клетках человека, где выступает в роли рецептора фактора



**Рисунок 1.** Сигнальные пути MUC1-C, TMPRSS4, TLX и MDA-9/Syntenin при раке простаты

**Примечание.** Провоспалительные цитокины инициируют распад трансмембранного гликопротеина MUC1 на домены. Субъединица MUC1-C транслоцируется в ядро, где активирует транскрипционные факторы, приводящие к экспрессии онкогенов. Трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS4 через uPA активирует JNK, который, в свою очередь, индуцирует TWIST1. Активация E-box вызывает экспрессию генов связанных с эпителиально-мезенхимальным переходом. После связывания с лигандом домен ядерного рецептора TLX переносится внутрь ядра, где выступает в роли фактора транскрипции, регулируя экспрессию генов стволовости и агрессивности опухоли. MDA-9/Syntenin активирует сигнальный каскад JAK/STAT3, последний, в свою очередь, регулирует экспрессию генов, ответственных за выживание и ангиогенез.

**Figure 1.** Signaling pathways regulated by MUC1-C, TMPRSS4, TLX, and MDA-9/Syntenin in prostate cancer

**Note.** Pro-inflammatory cytokines induce cleavage of the transmembrane glycoprotein MUC1, generating the MUC1-C subunit, which translocates to the nucleus and activates transcription factors driving oncogene expression. Transmembrane protease serine 4 TMPRSS4 activates JNK via uPA, leading to the induction of TWIST1. E-box activation leads to expression of epithelial-mesenchymal transition-related genes. Upon ligand binding, the nuclear receptor TLX domain translocates to the nucleus, functioning as a transcription factor that regulates genes controlling stemness and tumor aggressiveness. MDA-9/Syntenin activates the JAK/STAT3 signaling cascade, which in turn regulates genes involved in cell survival and angiogenesis.

роста для белка NM23-H1, что способствует усилению пролиферации эмбриональных стволовых клеток человека [15], в последующем уровень экспрессии снижается в процессе дифференцировки [16].

Избыточная экспрессия MUC1 наблюдается при аденокарциномах молочной железы, яичника, толстой и прямой кишки, а также простаты [13].

При раке простаты экспрессия MUC1 коррелирует с более «агрессивными» клинико-патологическими характеристиками и, согласно анализу выживаемости Каплана – Мейера, связана с более коротким периодом до рецидива [17]. Также повышенный уровень белка MUC1 был выявлен при кастрат-резистентном раке простаты [18], где экспрессия данного белка выявляется как в самой опухоли, так и в метастазах, что коррелирует с неблагоприятным течением и показателями выживаемости [19].

Интересно, что структура MUC1, ассоциированного с опухолью, имеет отличительную структуру от MUC1 нормальных клеток. Повышенное в опухолевых клетках сиаилирование Тп- и Т-антигенов с помощью ферментов сиаилтрансфераз может приводить к преждевременному обрыву цепи и, как следствие, к гипогликозильрованию гликанов. Гипогликозильрование, в свою очередь, влияет на стабильность и локализацию MUC1 [20].

Так, при воспалительных и опухолевых процессах воздействие цитокинов, таких как интерферон-γ (IFN-γ) и фактор некроза опухоли-α (TNF-α), приводит к активации шеддаз (TNF-конвертирующие ферменты и матричные металлопротеиназы), что вызывает распад MUC1. При этом происходит высвобождение MUC1-N в интерстициальное пространство [21]. MUC1 попадает в цитоплазму посредством клатрин-опосредованного эндоцитоза [22]. Так, гипогликозильрование может усиливать онкогенную передачу сигналов MUC1 за счет снижения его уровня на клеточной поверхности и увеличения внутриклеточного накопления и расщепление внеклеточного домена MUC1-C на небольшие пептидные фрагменты MUC1 и MUC1-CTF15. В свою очередь, MUC1 взаимодействует с различными факторами транскрипции, такими как p53 и HIF1 (фактор, индуцируемый гипоксией 1) и при транслокации в ядро непосредственно с промоторными элементами генов. Его присутствие в транскрипционных комплексах меняет набор и специфичность транскрипционных факторов [23].

MUC1-C связывается непосредственно с транскрипционным фактором E2F1, что приводит к экспрессии специфичных для эмбриональных стволовых клеток факторов BAF (esBAF) BRG1, ARID1A, BAF60a, BAF155 и BAF170 в клетках кастрат-резистентного рака простаты (CRPC) и нейроэндокринном раке простаты (NEPC) [24].

Кроме того, сверхэкспрессия MUC1 в опухолевых клетках изолирует  $\beta$ -катенин и тем самым нарушает функцию E-кадгерина в адгезивных соединениях. Взаимодействие с MUC1 стабилизирует  $\beta$ -катенин, что приводит к опосредованной  $\beta$ -катенином активации генов-мишеней сигнального пути Wnt [25]. В свою очередь, сигнальный путь Wnt регулирует способность к самообновлению клеток независимо от андрогенового рецептора и увеличивает экспрессию маркеров стволовых клеток, включая CD44 и CD133 [26]. Также MUC1-C может взаимодействовать с EGFR (рецептором эпидермального фактора роста), ErbB2 и другими рецепторными тирозинкиназами на клеточной мембране, приводя к активации путей PI3K $\rightarrow$ АКТ и митоген-активируемой протеинкиназы (MEK)  $\rightarrow$  внеклеточной сигнальной регулируемой киназы (ERK) [27].

Таким образом, внутриклеточный домен MUC1 участвует во множестве процессов, ответственных за возникновение, метастазирование, устойчивость к противоопухолевой терапии и выступает как ключевой регулятор стволовых свойств опухолевых клеток рака простаты.

### TMPRSS4

Трансмембранный сериновый протеазный комплекс клеточной мембраны 4 (TMPRSS4) – трансмембранный белок, состоящий из 437 аминокислот, образующих короткий внутриклеточный N-концевой домен, однопроходный гидрофобный трансмембранный домен, вариабельную стебельную область, содержащую модульные структурные домены, а также C-концевой внеклеточный каталитический домен, принадлежащий к семейству сериновых протеаз S1. Экспрессия TMPRSS4 обнаруживается в пищеводе, желудке, тонком кишечнике, толстой кишке, мочевом пузыре и почках, хотя физиологическое значение TMPRSS4 остается неясным [28]. Его сверхэкспрессия наблюдается при аденокарциноме легких, плоскоклеточном раке легких, плоскоклеточном раке шейки матки, раке щитовидной железы, раке яичников, раке прямой кишки, раке поджелудочной железы, аденокарциноме толстой кишки и желудка, карциносаркоме матки и эндометриальной карциноме тела матки. Примечательно, что при карциноме почек, остром миелоидном лейкозе, меланоме кожи и опухолях зародышевых клеток яичка его экспрессия значительно снижена [29].

Повышенная экспрессия TMPRSS4 коррелирует с инвазией и метастазированием при различных типах рака, что указывает на потенциальную роль TMPRSS4 в прогрессировании злокачественных новообразований [30].

TMPRSS4 стимулирует транскрипцию гена – активатора плазминогена урокиназного типа (uPA) через активацию транскрипционных факторов Sp1, Sp3 и AP-1 преимущественно по JNK-зависимому механизму. Индукция uPA играет ключевую роль в инвазии и сигнальных процессах раковых клеток, опосредованных TMPRSS4. При этом рецептор uPA участвует в запуске TMPRSS4-индуцированной сигнализации и последующей экспрессии uPA, вероятно, благодаря его взаимодействию с TMPRSS4 на поверхности клетки [31].

Исследования на культуре клеток карциномы толстой кишки SW480 показали, что клетки со сверхэкспрессией TMPRSS4 отличались инвазивностью, подвижностью и адгезивностью. Также было выявлено, что сверхэкспрессия TMPRSS4 индуцировала SIP1/ZEB2, репрессора транскрипции E-кадгерина и потери E-кадгерин зависимой межклеточной адгезии, приводя к эпителиально-мезенхимальному переходу. В одном из экспериментов было показано, что после введения клеток в селезенку голых мышей наблюдались метастазы в печени. Эти данные

свидетельствуют о том, что TMPRSS4 контролирует инвазивные и метастатические свойства раковых клеток [32].

В опухолевой ткани рака простаты уровень экспрессии TMPRSS4 значительно выше по сравнению с периферическими тканями и коррелирует с прогрессирующими формами новообразования [29].

Исследование на клеточной культуре рака простаты PC3 выявило, что TMPRSS4 активирует Slug – фактор транскрипции, индуцирующий эпителиально-мезенхимальный переход и циклин D1, посредством активации AP-1 (activating protein-1), состоящего из c-Jun и ATF-2 (активирующего фактор транскрипции-2), что ведет в последующем к усилению инвазии и пролиферации опухолевых клеток [33].

Кроме того, сверхэкспрессия TMPRSS4 наблюдалась у клеток, резистентных к лекарственным препаратам, способных образовывать сферы и метастазировать на *in vitro* и *in vivo* моделях. Эти способности сопровождалась повышением уровня факторов, связанных с характеристиками стволовых клеток, таких как SOX2, BMI1, CD133, SLUG и TWIST1. В этом каскаде реакций SLUG стабилизирует SOX2; в свою очередь, TWIST1 взаимодействует с проксимальным элементом E-box в промоторе SOX2, тем самым усиливая транскрипцию целевого гена. Следовательно, сигнальный путь TMPRSS4/TWIST1-SLUG/SOX2 наделает клетки рака простаты свойствами раковых стволовых клеток [34].

### TLX

Интерес вызывает одна из двух изоформ орфанного ядерного рецептора TLX (The human orphan nuclear receptor tailless), который имеет в составе 385 аминокислот, образующих два структурных домена. Первый – ДНК-связывающий домен (DBD), необходимый для нацеливания на консенсусную последовательность ДНК. Второй – лиганд-связывающий домен (LBD), однако лиганд для TLX до сих пор не идентифицирован.

Известно, что TLX способствует поддержанию и самообновлению эмбриональных и взрослых нейрональных стволовых клеток за счет транскрипционного контроля генов, участвующих в репликации ДНК, клеточном цикле, адгезии и миграции, сигнальном пути Wnt/ $\alpha$ -катенине и передаче сигналов митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) [35].

При нокауте *Tlx* у мышей выявляются нейроанатомические аномалии, схожие с биполярным аффективным расстройством, такие как снижение нейрогенеза, дисфункция ГАМКергических интернейронов, обонятельная дисфункция, увеличение боковых желудочков и уменьшение размера гиппокампа, коры головного мозга, мозолистого тела, миндалевидного тела, наружных зернистых и пирамидных слоев.

Кроме того, TLX участвует в развитии новообразований головного мозга. Было обнаружено, что у трансгенных мышей со сверхэкспрессией TLX формировались глиомы с потерей онкосупрессоров PTEN или p53 [36]. Также его сверхэкспрессия наблюдается при глиальных опухолях высокой степени злокачественности, таких как глиобластома [37] и рак молочной железы.

Эксперимент на клеточных линиях рака молочной железы с ингибированием экспрессии TLX за счет siRNA приводил к подавлению клеточного роста и снижению способности к инвазии. При этом дерепрессия p21, p57 или PTEN не наблюдалась. Это свидетельствует о том, что действие TLX в раковых клетках молочной железы нацелено на другие гены, которые отличаются от тех, которые участвуют в нейрогенезе. Другие важные TLX зависимые механизмы включают регуляцию микроРНК, на-

пример повышение уровня miR-9, которая является значимой при раке молочной железы [38].

Хотя роль TLX в развитии других злокачественных новообразований недостаточно изучена, его повышенная экспрессия была выявлена в метастатическом кастрат-резистентном раке предстательной железы и приводила к антиандрогеновой резистентности на *in vivo* и *in vitro* моделях. В свою очередь, снижение уровня эндогенного TLX усиливало чувствительность опухолевых клеток к андрогенной депривации. TLX может напрямую связываться с промотором андрогенового рецептора и подавлять его транскрипцию посредством рекрутирования модификаторов гистонов, таких как HDAC1, HDAC3 и LSD1 [39].

Выделенные из различных клеточных линий и операционных материалов опухолевые стволовые клетки рака предстательной железы также демонстрировали повышенную экспрессию TLX. Функциональная и молекулярная характеристика на *in vitro* и *in vivo* моделях показала, что TLX может способствовать росту стволовых клеток и эпителиально-мезенхимальному переходу в клетках рака предстательной железы посредством прямой трансактивации CD44, SOX2, POU5F1 и NANOG. Эти данные указывают на важность TLX в регуляции свойств опухолевых стволовых клеток и их устойчивость к антиандрогеновой терапии при прогрессирующем раке предстательной железы [40].

#### MDA-9/синтенин

Изначально идентифицированный как ключевой онкоген меланомы, MDA-9/синтенин кодирует многодоменный белок из 298 аминокислотных остатков. Белок содержит уникальную тандемную архитектуру доменов PDZ (PDZ1 и PDZ2), которые способны связывать C-концевой пептид целевых мультибелковых комплексов как на плазматической мембране, так и на внутриклеточных мембранах [41]. Уровень белка MDA-9/синтенина в органах и тканях у людей не был всесторонне количественно определен, однако известно, что экспрессия MDA-9/синтенина значительно выше в костном мозге и легких по сравнению с печенью и поджелудочной железой. При исследовании экспрессии MDA-9/синтенина у мышиных эмбрионов было выявлено, что белок экспрессируется почти во всех органах и изменяется в процессе эмбрионального развития. Однако до сих пор физиологическая роль MDA-9/синтенина изучена недостаточно [42].

С момента открытия в 1996 году ученые изучают роль MDA-9/синтенина в развитии опухолей. Изначально белок был выявлен при меланоме, хотя его экспрессия отсутствует в меланоцитах нормального эпидермиса, его накопление наблюдается на мембране и в цитоплазме метастатических клеток. Было выявлено, что MDA/синтенин регулирует активность FAK, p38-MAPK, c-Src и NF-κB у прогрессирующей формы меланомы [43]. Также MDA-9/синтенин может способствовать миграции и инвазии клеток меланомы, опосредуя IGFBP2, HIF-1α, VEGF-A и VEGFR [44]. Нокаут гена MDA-9/Syntenin при увеальной меланоме приводит к снижению ангиогенеза и снижению экспрессии FAK, AKT и c-Src [45]. Кроме того, снижение уровня MDA-9/синтенина подавляет клеточный рост и инвазию за счет ингибирования сигнализации EGFR и ключевых молекул, ассоциированных с эпителиально-мезенхимальным переходом [46].

Сверхэкспрессия MDA-9/синтенина была обнаружена в более агрессивной клеточной линии рака молочной железы MDA-MB-435 в сравнении с менее агрессивной линией MCF-7. Также усиленная экспрессия MDA-9/синтенина коррелирует с миграцией клеток, поляризацией F-актина и образованием псевдо-

подий [47]. Высокий уровень экспрессии выявляется в тканях опухоли молочной железы, отрицательных по рецептору эстрогена, и наблюдается при метастазах и рецидивах опухоли [48].

Было выявлено, что MDA-9/синтенин активирует сигнальные пути интегрин  $\beta 1$  и ERK1/2, приводя к пролиферации опухолевых клеток рака молочной железы. Также MDA-9/синтенин усиливает эпителиально-мезенхимальный переход при раке молочной железы за счет модуляции малых ГТФаз RhoA и Cdc42 посредством трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  [49].

MDA-9/синтенин способствует инвазии, регулируя MT1-MMP и MMP2, а также регулирует клеточную дифференцировку и ангиогенез посредством активации сигналов RAS, RHO и PI3K/MAPK в клетках мелкоклеточного рака легких [50]. Кроме того, MDA-9/синтенин через домен PDZ1 связывается со Slug, приводя к рекрутированию HDAC1, повышению активности транскрипционного репрессора Slug, способствуя инвазии опухолевых клеток и метастазированию при немелкоклеточном раке легких [51].

MDA-9/синтенин может усиливать сигнализацию TGF $\beta$  в опухолевых клетках, регулируя интернализацию T $\beta$ RI, опосредованную кавеолином-1, что говорит о важности MDA-9/синтенина как регулятора прогрессирования рака [52].

Высокий уровень MDA-9 наблюдается в субпопуляции опухолевых стволовых клеток глиобластомы, где он регулирует гены стволовых клеток, такие как *Nanog*, *Oct4* и *Sox2*, посредством активации STAT3. Кроме того, через c-Src и DLL1 MDA-9 активирует сигнальный путь NOTCH1, который, в свою очередь, регулирует экспрессию C-Мус через RBPJK, тем самым способствует росту и пролиферации ОСК глиобластомы [52]. Аналогичный результат был выявлен в самообновляющейся субпопуляции раковых клеток предстательной железы, где последующее подкожное введение этих клеток голым мышам способствовало образованию опухолей. Однако при нокауте MDA-9 образовывались опухоли меньшего размера, что указывает на важность MDA-9 для онкогенной регуляции ОСК [53].

MDA-9/синтенин регулирует метастазирование рака предстательной железы в кости за счет активации секреции PDGF-AA опухолевыми клетками, который, в свою очередь, индуцирует экспрессию CXCL5 через сигнальный путь Hippo в мезенхимальных стромальных клетках костного мозга и является хемокином для миграции опухолевых клеток [54]. Также выявлено, что активация MDA-9/синтенином проангиогенных факторов, включая IGFBP2, IL6, IL8 и VEGFA, способствует миграции клеток рака предстательной железы [55].

#### Применение ингибиторов сигнальных путей

Современные исследования в области лечения рака предстательной железы сосредоточены на выявлении новых сигнальных путей и препаратов, способных преодолеть резистентность раковых клеток и повысить эффективность противоопухолевой терапии. Достижения последних исследований демонстрируют эффективность использования ингибиторов ключевых сигнальных путей, нацеленных на подавление пролиферации, миграции и инвазии раковых клеток рака простаты.

Так, например, комбинированное лечение абиратероном и ICG001, ингибитором  $\beta$ -катенина, преодолевало терапевтическую резистентность, значительно снижая клеточную пролиферацию и уровень маркеров стволовых клеток на модели *in vivo*, в клеточных линиях рака предстательной железы LNCaP и C4-2B, резистентных к абиратерону. Эта комбинация подавляла

рост опухолей, миграцию, инвазию и способность раковых клеток образовывать колонии [56].

Гастродин, выделенный из корневищ орхидеи, продемонстрировал ингибирующее воздействие на канонический путь Wnt/ $\beta$ -катенина при раке предстательной железы, тем самым подавляя пролиферацию раковых клеток на клеточных линиях PC3 и DU145 [57].

Также выявлено, что JPH203, селективный ингибитор LAT1, может стать потенциальной альтернативой в лечении кастрат-резистивного рака предстательной железы. Сиалогликопротеин CD24, функционирующий как молекула адгезии, является целевой мишенью LAT1. Применение JPH203 снижало экспрессию CD24 и подавляло активацию сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенин в клеточных линиях C4-2 и PC-3 [58].

Было обнаружено, что ресвератрол оказывает ингибирующее действие на транскрипционную активность AR, индуцированную IL-6 и/или дигидротестостероном, в клетках рака предстательной железы LNCaP и частично опосредованно подавлением активности репортерного гена *STAT3*. Кроме того, наблюдалось снижение уровня ПСА. Таким образом ресвератрол может быть перспективным выбором при лечении рака предстательной железы [59].

Индукцированная IL-6 пролиферация и жизнеспособность клеток в линиях PC3 и DU145 была ингибирована отваром из Чжоуши Цилин (ZQD). В дополнение ZQD снижал уровни мРНК IL-6, IL-1 $\beta$ , *STAT3*, *Bcl2* и *CyclinD1*, стимулированные IL-6. Также в тканях ксенотрансплантатов отмечалось снижение объема опухоли, веса и пролиферации, а также ингибирование уровней IL-6 и p*STAT3* [60].

Рубимаиллин, полученный из лекарственного растения *Rubia Cordifolia*, ингибировал *in vitro* миграцию и инвазию клеток DU145 и PC3, что сопровождалось снижением уровня экспрессии белков Notch-1, MMP-2, MMP-9 и Hes-1 [61].

Тегасерода малеат (TM), ингибировал *in vitro* пролиферацию, образование колоний, миграцию, а также инвазию клеток РПЖ DU145 и PC-3. Кроме того, на *in vivo* моделях была обнаружена остановка клеточного цикла и апоптоз раковых клеток. Механизм действия TM заключается в подавлении активности

GLI2 и его нисходящих мишеней, что приводит к ингибированию сигнального пути Sonic Hedgehog (SHH) [62].

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что применение ингибиторов сигнальных путей является весьма перспективным для комбинированного подхода в противоопухолевой терапии кастрат-резистентного рака простаты. Таким образом, понимание роли MUC1-C, TMPRSS4, TLX и MDA-9/синтенина в регуляции механизмов развития кастрат-резистентного рака простаты открывает новые перспективы в разработке более эффективных стратегий лечения, а также улучшить прогноз для пациентов с устойчивым к противоопухолевой терапии раком простаты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухолевые стволовые клетки играют центральную роль в прогрессии рака предстательной железы, формировании внутриопухолевой гетерогенности и развитии резистентности к андроген-депривационной терапии, новым гормональным препаратам, химио- и лучевой терапии. Проанализированные данные показывают, что MUC1-C, TMPRSS4, TLX и MDA-9/Syntenin функционируют как ключевые узловые регуляторы, интегрирующие многочисленные онкогенные сигнальные пути, обеспечивающие поддержание стволовости, эпителиально-мезенхимальный переход, инвазивно-метастатический потенциал и выживаемость клеток РПЖ в условиях терапевтического давления. Их гиперэкспрессия в агрессивных и кастрационно-резистентных формах РПЖ, а также убедительные результаты функциональных исследований *in vitro* и *in vivo* обосновывают использование этих молекул как прогностических маркеров и перспективных терапевтических мишеней. Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку высокоспецифичных ингибиторов, картирование компенсаторных сигнальных сетей и создание рациональных схем комбинированной терапии, одновременно воздействующих на ОСК-ассоциированные драйверы и критические пути выживания. Реализация таких подходов потенциально позволит повысить длительность ответа и улучшить исходы лечения у пациентов с распространенным и кастрат-резистентным раком предстательной железы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1 Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М., 2018.  
Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (ed.) Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow, 2018. (In Russ.).
- 2 Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
- 3 Zhou K., Lu H., Zhang J., Shen Q., Liu P., Xu Q., et al. Prostate cancer stem cells: an updated mini-review. *J Cancer.* 2024;15(20):6570–6. DOI: 10.7150/jca.100604
- 4 Омельчук Е.П., Кутилин Д.С., Димитриадис С.Н., Гусарева М.А., Тимошкина Н.Н. Молекулярные и генетические аспекты радиорезистентности рака простаты. *Бюллетень Сибирской медицины.* 2021;20(3):182–92. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-3-182-192  
Omelchuk E.P., Kutilin D.S., Dimitriadi S.N., Gusarev M.A., Timoshkina N.N. Molecular genetic aspects of prostate cancer radioreistance. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2021;20(3):182–92 (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2021-3-182-192
- 5 Penning T.M. Dehydroepiandrosterone (DHEA)-SO4 depot and castration-resistant prostate cancer. *Vitam Horm.* 2018;108:309–31. DOI: 10.1016/bs.vh.2018.01.007
- 6 Nyquist M.D., Corella A., Coleman I., De Sarkar N., Kaipainen A., Ha G., et al. Combined TP53 and RB1 loss promotes prostate cancer resistance to a spectrum of therapeutics and confers vulnerability to replication stress. *Cell Rep.* 2020;31(8):107669. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107669
- 7 Lumahan L.E.V., Arif M., Whitener A.E., Yi P. Regulating androgen receptor function in prostate cancer: exploring the diversity of post-translational modifications. *Cells.* 2024;13(2):191. DOI: 10.3390/cells13020191
- 8 Pan Y., Yuan C., Zeng C., Sun C., Xia L., Wang G., et al. Cancer stem cells and niches: challenges in immunotherapy resistance. *Mol Cancer.* 2025;24(1):52. DOI: 10.1186/s12943-025-02265-2

- 9 Lee H., Kim B., Park J., Park S., Yoo G., Yum S., et al. Cancer stem cells: landscape, challenges and emerging therapeutic innovations. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10(1):248. DOI: 10.1038/s41392-025-02360-2
- 10 Yuan H., Qiu Y., Mei Z., Liu J., Wang L., Zhang K., et al. Cancer stem cells and tumor-associated macrophages: Interactions and therapeutic opportunities. *Cancer Lett.* 2025;624:217737. DOI: 10.1016/j.canlet.2025.217737
- 11 Wang H., Li J., Du F., Deng H. Cancer stem cells: Bridging microenvironmental interactions and clinical therapy. *Clin Transl Med.* 2025;15(7):e70406. DOI: 10.1002/ctm2.70406
- 12 Haddadin L., Sun X. Stem cells in cancer: from mechanisms to therapeutic strategies. *Cells.* 2025;14(7):538. DOI: 10.3390/cells14070538
- 13 Tong X., Dong C., Liang S. Mucin1 as a potential molecule for cancer immunotherapy and targeted therapy. *J Cancer.* 2024;15(1):54–67. DOI: 10.7150/jca.88261
- 14 Radziejewska I. The role of MUC1 in gastric cancer development. *Cancers (Basel).* 2025;17(20):3331. DOI: 10.3390/cancers17203331
- 15 Hikita S.T., Kosik K.S., Clegg D.O., Bamdad C. MUC1\* mediates the growth of human pluripotent stem cells. *PLoS One.* 2008;3(10):e3312. DOI: 10.1371/journal.pone.0003312
- 16 Park J.A., Park S., Park H.B., Han M.K., Lee Y. MUC1-C Contributes to the maintenance of human embryonic stem cells and promotes somatic cell reprogramming. *Stem Cells Dev.* 2021;30(21):1082–91. DOI: 10.1089/scd.2021.0185
- 17 Lapointe J., Li C., Higgins J.P., Van de Rijn M., Bair E., Montgomery K., et al. Gene expression profiling identifies clinically relevant subtypes of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(3):811–6. DOI: 10.1073/pnas.0304146101
- 18 Kufe D. Dependence on MUC1-C in progression of neuroendocrine prostate cancer. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3719. DOI: 10.3390/ijms24043719
- 19 Shigeta K., Daimon T., Hongo H., Ku S.Y., Ozawa H., Haratake N., et al. MUC1-C dependence in treatment-resistant prostate cancer uncovers a target for antibody-drug conjugate therapy. *JCI Insight.* 2025;10(14):e190924. DOI: 10.1172/jci.insight.190924
- 20 Nath S., Mukherjee P. MUC1: a multifaceted oncoprotein with a key role in cancer progression. *Trends Mol Med.* 2014;20(6):332–42. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.02.007
- 21 Yamashita N., Long M., Fushimi A., Yamamoto M., Hata T., Hagiwara M., et al. MUC1-C integrates activation of the IFN- $\gamma$  pathway with suppression of the tumor immune microenvironment in triple-negative breast cancer. *J Immunother Cancer.* 2021;9(1):e002115. DOI: 10.1136/jitc-2020-002115
- 22 Altschuler Y., Kinlough C.L., Poland P.A., Bruns J.B., Apodaca G., Weisz O.A., et al. Clathrin-mediated endocytosis of MUC1 is modulated by its glycosylation state. *Mol Biol Cell.* 2000;11(3):819–31. DOI: 10.1091/mbc.11.3.819
- 23 Караулов А.В., Гурина Н.Н., Новиков Д.В., Фомина С.Г., Новиков В.В. Роль экспрессии белка мс1 в прогрессии опухоли. *Вестник РАМН.* 2016;71(5):392–6. DOI: 10.15690/vramn736  
Karaulov A.V., Gurina N.N., Novikov D.V., Fomina S.G., Novikov V.V. Role of MUC1 expression in tumor progression. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2016;71(5):392–6. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn736
- 24 Hagiwara M., Yasumizu Y., Yamashita N., Rajabi H., Fushimi A., Long M.D., et al. MUC1-C activates the BAF (mSWI/SNF) complex in prostate cancer stem cells. *Cancer Res.* 2021;81(4):1111–22. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-2588
- 25 Kufe D.W. Mucins in cancer: function, prognosis and therapy. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(12):874–85. DOI: 10.1038/nrc2761
- 26 Wan X., Liu J., Lu J.F., Tzelepi V., Yang J., Starbuck M.W., et al. Activation of  $\beta$ -catenin signaling in androgen receptor-negative prostate cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2012;18(3):726–36. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2521
- 27 Kufe D.W. MUC1-C oncoprotein as a target in breast cancer: activation of signaling pathways and therapeutic approaches. *Oncogene.* 2013;32(9):1073–81. DOI: 10.1038/onc.2012.158
- 28 Kim S. TMPRSS4, a type II transmembrane serine protease, as a potential therapeutic target in cancer. *Exp Mol Med.* 2023;55(4):716–24. DOI: 10.1038/s12276-023-00975-5
- 29 Shi G., Yang X., Dai B., Zhang H., Shen Y., Zhu Y., et al. Clinical significance of TMPRSS4 in prostate cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(11):8053–8. PMID: 25550850
- 30 Yang Y.S., Wen D., Zhao X.F. Transmembrane protease TMPRSS4 promotes the formation and development of mismatch repair deficient colon cancer liver metastasis. *Bull Exp Biol Med.* 2021 May;171(2):242–6. DOI: 10.1007/s10517-021-05203-6. Erratum in: *Bull Exp Biol Med.* 2021;172(1):112. DOI: 10.1007/s10517-021-05343-9
- 31 Min H.J., Lee Y., Zhao X.F., Park Y.K., Lee M.K., Lee J.W., et al. TMPRSS4 upregulates uPA gene expression through JNK signaling activation to induce cancer cell invasion. *Cell Signal.* 2014;26(2):398–408. DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.08.002
- 32 Jung H., Lee K.P., Park S.J., Park J.H., Jang Y.S., Choi S.Y., et al. TMPRSS4 promotes invasion, migration and metastasis of human tumor cells by facilitating an epithelial-mesenchymal transition. *Oncogene.* 2008;27(18):2635–47. DOI: 10.1038/sj.onc.1210914
- 33 Lee Y., Ko D., Min H.J., Kim S.B., Ahn H.M., Lee Y., et al. TMPRSS4 induces invasion and proliferation of prostate cancer cells through induction of Slug and cyclin D1. *Oncotarget.* 2016;7(31):50315–32. DOI: 10.18632/oncotarget.10382
- 34 Lee Y., Yoon J., Ko D., Yu M., Lee S., Kim S. TMPRSS4 promotes cancer stem-like properties in prostate cancer cells through upregulation of SOX2 by SLUG and TWIST1. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021;40(1):372. DOI: 10.1186/s13046-021-02147-7
- 35 Nelson A.T., Wang Y., Nelson E.R. TLX, an orphan nuclear receptor with emerging roles in physiology and disease. *Endocrinology.* 2021;162(11):bqab184. DOI: 10.1210/endocr/bqab184
- 36 Liu H.K., Wang Y., Belz T., Bock D., Takacs A., Radlwimmer B., et al. The nuclear receptor tailless induces long-term neural stem cell expansion and brain tumor initiation. *Genes Dev.* 2010;24:683–95. DOI: 10.1101/gad.560310
- 37 Faudone G., Bischoff-Kont I., Rachor L., Willems S., Zhubi R., Kaiser A., et al. Propranolol activates the orphan nuclear receptor TLX to counteract proliferation and migration of glioblastoma cells. *J Med Chem.* 2021;64(12):8727–38. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00733
- 38 Lin M.L., Patel H., Remenyi J., Banerji C.R., Lai C.F., Periyasamy M., et al. Expression profiling of nuclear receptors in breast cancer identifies TLX as a mediator of growth and invasion in triple-negative breast cancer. *Oncotarget.* 2015;6(25):21685–703. DOI: 10.18632/oncotarget.3942
- 39 Jia L., Wu D., Wang Y., You W., Wang Z., Xiao L., et al. Orphan nuclear receptor TLX contributes to androgen insensitivity in castration-resistant prostate cancer via its repression of androgen receptor transcription. *Oncogene.* 2018;37(25):3340–55. DOI: 10.1038/s41388-018-0198-z
- 40 Chow S.T., Fan J., Zhang X., Wang Y., Li Y., Ng C.F. Nuclear receptor TLX functions to promote cancer stemness and EMT in prostate cancer via its direct transactivation of CD44 and stem cell-regulatory transcription factors. *Br J Cancer.* 2024;131(9):1450–62. DOI: 10.1038/s41416-024-02843-z

- 41 Pintor-Romero V. G., Hurtado-Ortega E., Nicolás-Morales M. L., Gutiérrez-Torres M., Vences-Velázquez A., Ortuño-Pineda C., et al. Biological role and aberrant overexpression of syntenin-1 in cancer: potential role as a biomarker and therapeutic target. *Biomedicines*. 2023;11(4):1034. DOI: 10.3390/biomedicines11041034
- 42 Das S.K., Maji S., Wechman S.L., Bhoopathi P., Pradhan A.K., Talukdar S., et al. MDA-9/Syntenin (SDCBP): Novel gene and therapeutic target for cancer metastasis. *Pharmacol Res*. 2020; 155:104695. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104695
- 43 Das S.K., Bhutia S.K., Kegelman T.P., Peachy L., Oyesanya R.A., Dasgupta S., et al. MDA-9/syntenin: a positive gatekeeper of melanoma metastasis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17(1):1–15. DOI: 10.2741/3911
- 44 Das S.K., Bhutia S.K., Azab B., Kegelman T.P., Peachy L., Santhekadur P.K., et al. MDA-9/syntenin and IGFBP-2 promote angiogenesis in human melanoma. *Cancer Res*. 2013;73(2):844–54. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1681
- 45 Boukerche H., Su Z.Z., Prévot C., Sarkar D., Fisher P.B. Mda-9/Syntenin promotes metastasis in human melanoma cells by activating c-Src. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(41):15914–9. DOI: 10.1073/pnas.0808171105
- 46 Dasgupta S., Menezes M.E., Das S.K., Emdad L., Janjic A., Bhatia S. Novel role of MDA-9/syntenin in regulating urothelial cell proliferation by modulating EGFR signaling. *Clin Cancer Res*. 2013;19(17):4621–33. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0585
- 47 Koo T.H., Lee J.J., Kim E.M., Kim K.W., Kim H.D., Lee J.H. Syntenin is overexpressed and promotes cell migration in metastatic human breast and gastric cancer cell lines. *Oncogene*. 2002;21(26):4080–8. DOI: 10.1038/sj.onc.1205514
- 48 Qian X.L., Li Y.Q., Yu B., Gu F., Liu F.F., Li W.D., et al. Syndecan binding protein (SDCBP) is overexpressed in estrogen receptor negative breast cancers, and is a potential promoter for tumor proliferation. *PLoS One*. 2013;8(3):e60046. DOI: 10.1371/journal.pone.0060046
- 49 Menezes M.E., Shen X.N., Das S.K., Emdad L., Sarkar D., Fisher P.B. MDA-9/Syntenin (SDCBP) modulates small GTPases RhoA and Cdc42 via transforming growth factor  $\beta$ 1 to enhance epithelial-mesenchymal transition in breast cancer. *Oncotarget*. 2016;7(49):80175–89. DOI: 10.18632/oncotarget.13373
- 50 Yu Y., Li S., Wang K., Wan X. A PDZ protein MDA-9/Syntenin: as a target for cancer therapy. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019;17:136–41. DOI: 10.1016/j.csbj.2019.01.002
- 51 Wang L.K., Pan S.H., Chang Y.L., Hung P.F., Kao S.H., Wang W.L., et al. MDA-9/Syntenin-Slug transcriptional complex promote epithelial-mesenchymal transition and invasion/metastasis in lung adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(1):386–401. DOI: 10.18632/oncotarget.6299
- 52 Talukdar S., Das S.K., Pradhan A.K., Emdad L., Shen X.N., Windle J.J., et al. Novel function of MDA-9/Syntenin (SDCBP) as a regulator of survival and stemness in glioma stem cells. *Oncotarget*. 2016;7(34):54102–19. DOI: 10.18632/oncotarget.10851
- 53 Talukdar S., Das S.K., Pradhan A.K., Emdad L., Windle J.J., Sarkar D., et al. MDA-9/Syntenin (SDCBP) is a critical regulator of chemoresistance, survival and stemness in prostate cancer stem cells. *Cancers (Basel)*. 2019;12(1):53. DOI: 10.3390/cancers12010053
- 54 Maji S., Pradhan A.K., Kumar A., Bhoopathi P., Mannangatti P., Guo C., et al. MDA-9/Syntenin in the tumor and microenvironment defines prostate cancer bone metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023;120(45):e2307094120. DOI: 10.1073/pnas.2307094120
- 55 Das S.K., Pradhan A.K., Bhoopathi P., Talukdar S., Shen X.N., Sarkar D., et al. The MDA-9/Syntenin/IGF1R/STAT3 Axis directs prostate cancer invasion. *Cancer Res*. 2018;78(11):2852–63. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2992
- 56 Atawia I.M., Kushwaha P.P., Verma S., Lin S., Shankar E., Abdel-Gawad O., et al. Inhibition of Wnt/ $\beta$ -catenin pathway overcomes therapeutic resistance to abiraterone in castration-resistant prostate cancer. *Mol Carcinog*. 2023;62(9):1312–24. DOI: 10.1002/mc.23565
- 57 Liu Y.M., Wu A.D., Chen Y., Ma T.F., Dong B.Z., She Z.G., et al. Gastrodin inhibits prostate cancer proliferation by targeting canonical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Med Oncol*. 2023;41(1):32. DOI: 10.1007/s12032-023-02254-9
- 58 Saito S., Ando K., Sakamoto S., Xu M., Yamada Y., Rii J., et al. The LAT1 inhibitor JPH203 suppresses the growth of castration-resistant prostate cancer through a CD24-mediated mechanism. *Cancer Sci*. 2024;115(7):2461–72. DOI: 10.1111/cas.16191
- 59 Lee M.H., Kundu J.K., Keum Y.S., Cho Y.Y., Surh Y.J., Choi B.Y. Resveratrol inhibits IL-6-induced transcriptional activity of AR and STAT3 in human prostate cancer LNCaP-FGC cells. *Biomol Ther (Seoul)*. 2014;22(5):426–30. DOI: 10.4062/biomolther.2014.061
- 60 Cao H., Feng Y., Sun P., Chen L., Wang D., Gao R. Zhoushi Qiling decoction inhibits proliferation of human prostate cancer cells through IL6/STAT3 pathway. *J Cancer*. 2023;14(12):2246–54. DOI: 10.7150/jca.84943
- 61 Cai F., Guo S., Huang S., Li J., Liu W. Rubimallin suppresses proliferation, migration and invasion of prostate cancer cells via the Notch-1/MMP signaling pathway. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2020;66(2):130–4. PMID: 32415939
- 62 Cai M., Ge S., Hong Y., Chen Y., Ren Y.Z., Zhong D., et al. Tegaserod maleate exerts anti-tumor effects on prostate cancer via repressing sonic hedgehog signaling pathway. *Mol Med*. 2025;31(1):30. DOI: 10.1186/s10020-025-01080-1

**Информация о конфликте интересов.** Павлов Валентин Николаевич является главным редактором журнала «Креативная хирургия и онкология» и не принимал участия в редакционном рассмотрении и принятии решения о публикации данной статьи. Все авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

**Conflict of interest.** Valentin N. Pavlov is the editor-in-chief of the journal of *Creative Surgery and Oncology* and did not participate in the reviewing and accepting procedure associated with the publication of this paper. The authors declare no conflict of interest.

**Информация о спонсорстве.** Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

**Sponsorship data.** This work was supported by the Bashkir State Medical University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

**Вклад авторов.** Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Authors contributions.** The authors contributed equally to this article.