

Для цитирования: Ковченко Г.А., Сивков А.В., Любченко Л.Н., Каприн А.Д. Эпигенетические нарушения и нейроэндокринная дифференцировка при раке предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 115–124. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-115-124

For citation: Kovchenko G.A., Sivkov A.V., Lyubchenko L.N., Kaprin A.D. Epigenetic abnormalities and neuroendocrine differentiation in prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 115–124. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-115-124

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.А. Ковченко¹, А.В. Сивков¹, Л.Н. Любченко¹, А.Д. Каприн^{2,3,4}

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Россия, 105425, г. Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Аннотация

Актуальность. Эпигенетические aberrации при раке предстательной железы (РПЖ) в отличие от генетических изменений могут быть обращены вспять под воздействием химического агента. Этот факт делает изучение эпигенетических изменений важным объектом в качестве потенциальных терапевтических мишеней. **Материал и методы.** Проанализированы результаты поиска по научным базам данных PubMed, Medline, по научной электронной библиотеке eLibrary.ru по следующим запросам – ключевым словам: epigenetics prostate cancer (эпигенетика при раке предстательной железы), lineage plasticity (линейная пластичность), neuroendocrine differentiation (нейроэндокринная дифференцировка). Для данного обзора литературы подобраны 84 актуальные публикации зарубежных и отечественных авторов. В обзор включены исследования за период с 1982 по 2024 г. **Результаты.** Наиболее изученными эпигенетическими мутациями являются гипо- и гиперметилирование ДНК, вариативность гистонов (метилирование и ацетилирование), нейроэндокринная дифференцировка. **Заключение.** Изучение геномного ландшафта способно раскрыть новые возможности для улучшения диагностики и терапии такого летального заболевания, как кастрационно-резистентный РПЖ. Важен не только поиск новых биомаркеров для выявления генетических нарушений, но и изучение оптимальной терапии распространенного РПЖ.

Ключевые слова: эпигенетика при раке предстательной железы, линейная пластичность, нейроэндокринная дифференцировка.

EPIGENETIC ABNORMALITIES AND NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION IN PROSTATE CANCER

G.A. Kovchenko¹, A.V. Sivkov¹, L.N. Lyubchenko¹, A.D. Kaprin^{2,3,4}

¹N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia
51, build. 1, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

²National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia
4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

³P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia
3, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia

⁴RUDN University
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Objective. Unlike genetic changes, epigenetic aberrations in prostate cancer can be reversed under the influence of a chemical agent. This fact makes the study of epigenetic changes an important object as potential therapeutic targets. **Material and Methods.** PubMed, Medline, eLibrary.ru databases were analyzed for the keywords: epigenetic prostate cancer, lineage plasticity, neuroendocrine differentiation. For this literature review, 84 relevant publications were selected. The review included studies from 1982 to 2024. **Results.** The most widely studied epigenetic mutations are DNA hypo- and hypermethylation, histone variability (methylation and acetylation), and neuroendocrine differentiation. **Conclusion.** The study of the genomic landscape can reveal new opportunities for improving the diagnosis and therapy of castration-resistant prostate cancer (CRPC), which is a potentially lethal form of the disease. It is important not only to search for new biomarkers to identify genetic disorders, but also to study the optimal therapy for advanced prostate cancer.

Key words: prostate cancer epigenetics, lineage plasticity, neuroendocrine differentiation.

Введение

Около 5–10 % случаев рака предстательной железы (РПЖ) имеет наследственный анамнез, тогда как подавляющее большинство его случаев являются спорадическими и сопровождаются активацией протоонкогенов в онкогены [1]. Такое подавление супрессорной и усиление онкогенной активности с последующей злокачественной трансформацией рака обусловлено генетическими aberrациями (мутациями), эпигенетическими изменениями, а также изменениями в микроокружении опухоли (МКО) [2, 3].

Эпигенетика – раздел генетики, изучающий наследуемые изменения активности генов во время роста и деления клеток, а под эпигенетическим наследованием подразумевают изменения синтеза белков, вызванных механизмами, не изменяющими последовательность нуклеотидов в ДНК [4]. До сих пор генетические исследования и работы по профилированию первичного РПЖ были сосредоточены на наиболее изученных изменениях этого типа опухоли, например, таких как изменения экспрессионного профиля андрогенных рецепторов (АР), на единичных точечных мутациях ДНК, а также экспрессии мРНК [5, 6]. Однако с ростом масштабного секвенирования генома и комплексных многомерных анализов начала вырисовываться другая картина, где было выявлено,

что эпигенетические изменения могут приводить к другим более значимым механизмам трансформации и канцерогенеза РПЖ [7].

Исследования методом полногеномного секвенирования (Whole genome sequencing – WGS) в образцах пациентов выявили многочисленные изменения при первичном и распространенном РПЖ [8–10]. Одним из важнейших шагов в изучении эпигенетических изменений стала возможность доступного одноклеточного РНК-секвенирования (oРНК-сек) [11]. Метод oРНК-сек позволяет не только оценить экспрессионный профиль на уровне отдельных клеток, но и понять, как функционирует каждая клетка и какие функции она выполняет [12]. Иными словами, данный метод помогает понять, какие гены в клетке «включены» и «выключены» в данный момент, тем самым установить, как клетка себя проявит, например, превратится ли в раковую, как будет взаимодействовать с иммунной системой и т.д. Сегодня oРНК-сек активно применяют для разработки препаратов, при изучении болезней и их лечении, а также для того, чтобы понять, как развиваются и функционируют различные живые организмы на уровне их клеток. Одноклеточное РНК-секвенирование может легко иллюстрировать экспрессию различных клеточных популяций, кластеризовать клетки по состоянию или типу, выявлять точечные мутации и т.д. [1, 13]. Поэтому, с

одной стороны, идентификация маркерных генов с помощью транскрипционных данных среди отдельных клеток является отличным способом облегчить понимание гетерогенности опухоли для клинической практики [11, 14], а с другой стороны, идентификация типов клеток из ряда гетерогенных клеток является интуитивным способом понимания происхождения развития опухоли [15].

Генетическая информация из ДНК клеток организована в нуклеопротеиновый комплекс, называемый хроматином. Основной хроматиновой единицей является нуклеосома, состоящая из 146 пар оснований ДНК, обернутых вокруг октамера из четырех пар гистоновых белков (H2A, H2B, H3 и H4) [16]. Концевые хвосты гистонов, расположенные периферийно, подвергаются различным ковалентным модификациям [17]. Последовательность этих модификаций называют «гистоновым кодом», и он действует как второй уровень эпигенетической регуляции экспрессии генов, влияющий на структуру хроматина [18]. Метилирование ДНК, модификации гистонов и ремоделирование хроматина являются тесно связанными эпигенетическими механизмами в процессе инициации и прогрессирования РПЖ, а также с временем до развития лекарственной устойчивости [19]. Эпигенетический контроль экспрессии генов часто требует сотрудничества и взаимодействия как метилирования ДНК, так и модификации гистонов. Нарушение любого из этих событий приведет к aberrантной экспрессии генов, что наблюдается почти во всех типах рака человека, в том числе и РПЖ [20]. В свете накопленных доказательств развития механизмов резистентности, эпигенетические изменения приводят к усилению или ослаблению транскрипционной активности и играют важную роль в проонкогенной сигнализации AP [21].

В отличие от последствий генетических aberrаций, эпигенетический признак – это наследуемый фенотип, возникающий в результате изменений в хромосоме, но при этом без изменений в последовательности ДНК [22]. По результатам большого количества научных работ было показано, что метилирование ДНК, модификация гистонов и ремоделирование хроматина способствуют инициации и прогрессированию рака и, что наиболее важно, в отличие от генетических изменений, эпигенетические aberrации могут быть обращены вспять под воздействием химического агента. Этот факт делает эпигенетические изменения важным объектом изучения в качестве потенциальных терапевтических мишеней [23].

В данной статье мы рассмотрим современные знания и исследования, касающиеся эпигенетических изменений при РПЖ, таких как метилирование ДНК и модификация гистонов. Также рассмотрим влияние линейной пластичности и нейроэндокринной дифференцировки, обсудим их значение для

понимания молекулярной основы РПЖ и для его клинической диагностики и лечения.

Метилирование ДНК при РПЖ

В 1987 г. М.Т. Bedford и Р.Д. van Helden сообщили, что при метастатическом РПЖ метилирование ДНК было значительно снижено, по сравнению с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Это первое исследование, демонстрирующее корреляцию между гипометилированием и метастатическим потенциалом РПЖ [24]. В целом, метилирование ДНК является одним из первых обнаруженных эпигенетических изменений, которое происходит путем добавления метильной группы к 5'-углероду цитозина посредством трех активных ДНК-метилтрансфераз (DNMT): DNMT1, DNMT3a и DNMT3b [21, 25]. Изменения в метилировании ДНК могут происходить путем как гипо-, так и гиперметилирования, что приводит к хромосомной нестабильности и подавлению генов-супрессоров опухоли. Оба этих процесса обуславливают злокачественные новообразования в предстательной железе (ПЖ) [26].

Гены-супрессоры опухолей, подавленные гиперметилированием промотора при РПЖ, участвуют в важных клеточных путях, таких как контроль клеточного цикла, апоптоз, восстановление повреждений ДНК или гормональный ответ. На данный момент было выявлено более 100 таких генов применительно к РПЖ. Примечательно, что при РПЖ ген глутатион-S-трансферазы р1 (*GSTP1*), участвующий в репарации ДНК, гиперметилирован более чем в 90 %, а также в более чем 75 % интраэпителиальных неоплазий ПЖ высокой степени (ПИН ВС), что дает основания считать гиперметилирование *GSTP1* в качестве раннего события в канцерогенезе ПЖ [27, 28]. *DNMT1* как один из основных подтипов DNMT обладает опухолесупрессивной активностью на ранних стадиях РПЖ, но онкогенной активностью на его поздних стадиях [29]. У пациентов с локализованным РПЖ уровень экспрессии циркулирующего метилированного *GSTP1*, полученного из плазмы крови перед операцией, предсказывал степень агрессивности опухоли (например, степень по шкале Gleason и стадия опухоли), а также возможный биохимический рецидив по ПСА [30, 31].

В недавнем исследовании показано, что лечение энзалутамидом способствует эпигенетическим изменениям в клетках РПЖ, что ведет к aberrациям сигнальных путей и в экспрессии генов, а в конечном итоге, к возникновению резистентности к энзалутамиду. ДНК-метилтрансфераза DNMT3B, в частности DNMT3B3, играет центральную роль в этом механизме. Авторы доказали, что добавление в схему лечения децитабина, который воздействует на DNMT3B, восстанавливало чувствительность к энзалутамиду в резистентных клетках РПЖ как *in vitro*, так и *in vivo* [32].

Связь метилирования ДНК в промоторе *GSTP* с РПЖ была описана уже 20 лет назад. Еще в 1998 г. Н. Suzuki et al. описано много повторяющихся эпигенетических изменений, которые в дальнейшем были использованы в качестве биомаркера для оценки, диагностики и прогноза РПЖ. Так, например, гиперметилирование промотора CpG *PTEN* [33] или гиперметилирование гена-супрессора опухоли *CDKN2A* приводят к повышенной пролиферации клеток, тем самым способствуя канцерогенезу [34]. Однако только исследования последних лет пролили свет на молекулярные эффекты, лежащие в основе различных эпигенетических дисрегуляций [35]. Потеря экспрессии AP в 30 % случаев регулируется гиперметилированием промотора *CRPC*. При метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы (КРРПЖ) и опухолях, которые прогрессируют до состояния независимости от AP, основные эпигенетические регуляторы, а также структура хроматина достоверно подвергаются схожим изменениям [36].

За последнее десятилетие несколько исследований сравнили последовательности метилирования ДНК всего генома при ДГПЖ и на разных стадиях РПЖ [10]. Так, S.G. Zhao et al. использовали бисульфитное секвенирование всего генома (Whole Genome Bisulfite Sequencing – WGBS) и подтвердили, что прогрессирующий РПЖ является в целом менее метилированным, чем первичный РПЖ, и который, в свою очередь, преимущественно менее метилирован, чем ткань ДГПЖ. Также авторы продемонстрировали гипометилирование промотора в AP и ключевых андроген-чувствительных генах на поздних стадиях РПЖ, по сравнению с образцами ДГПЖ [37]. В другой работе было показано, что глобальное гипометилирование ДНК коррелирует с генетической нестабильностью и, как следствие, потенциально способствует развитию и прогрессированию РПЖ [38]. Напротив, гиперметилирование ДНК является одним из наиболее часто наблюдаемых явлений и наиболее характерных эпигенетических изменений при РПЖ. Проведено множество анализов метилирования ДНК по всему геному, которые предполагают, что дифференциальное метилирование между дистальными и генными областями является одним из ключевых факторов возникновения и прогрессирования РПЖ [39]. Около 22 % КРРПЖ демонстрируют подтип гиперметилирования [37].

Нарушение метилирования ДНК обычно связано с агрессивными клинико-патологическими признаками и плохой выживаемостью [40]. Однако есть исследование, где авторы показали, что повышенный уровень метилирования, в частности гена *SRD5A2*, был связан с лучшим прогнозом у пациентов с КРРПЖ, получавших андроген-депривационную терапию (АДТ). Подобные находки могут помочь лучше понять связь между эпигенетикой и развитием прогрессирующего

РПЖ и способствовать выбору лучших терапевтических стратегий [29].

Измерение метилирования ДНК можно использовать в качестве биомаркеров стратификации рисков у пациентов с РПЖ. Примером может служить эпигенетический тест «ConfirmMDx», который оценивает статус метилирования трех генов: *GSTP1*, *APC* и *RASSF1*. Данный тест помогает отличать истинно отрицательные биопсии ПЖ от скрытого РПЖ, тем самым избегая ненужных повторных биопсий [41]. P.G. Patel et al. предложили определять панель метилирования *GSTP1*, *GAS6* и *HAPLN3* для дифференциации РПЖ и ДГПЖ [42].

Деметилирование ДНК при РПЖ

О гиперметилировании ДНК известно уже давно. В то же время было мало понимания о влиянии деметилирования ДНК до открытия ферментов транслокации Ten-eleven (TET) и их способности к деметилированию путем окисления 5-метилцитозина 5mC до 5-гидроксиметилцитозина (5hmC), а также других производных [43]. Исследования показали, что общий уровень 5hmC в геномной ДНК существенно снижен во многих солидных опухолях, что связано с пониженными уровнями экспрессии членов семейства TET [44, 45]. Белки семейства TET способствуют локус-специфическому обратному метилированию ДНК в нормальных клетках, в конечном итоге регулируя экспрессию генов [44]. При транслокации TET в ДНК клеток РПЖ уровень 5hmC обычно снижен [45]. Белки семейства TET, а именно TET2, участвуют в передаче сигналов AP и играют важную роль в развитии РПЖ [46]. Также при нормальной своей функции белки TET подавляют прогрессирование опухоли и ее инвазию. В случае эпигенетических транслокаций TET указанный механизм нарушается. Уровни 5hmC значительно снижены при РПЖ, по сравнению с нормальными образцами ткани ПЖ [47]. Мутации в генах TET также были обнаружены с высокой частотой у пациентов с КРРПЖ. Кроме того, более низкие уровни TET связаны с плохим прогнозом у пациентов с ранним раком груди и РПЖ [48]. T.M. Storebjerg et al. предложили эпигенетический энзим 5hmC в качестве прогностического биомаркера РПЖ [49].

Метилирование гистонов при РПЖ

ДНК образует 1,65 супервитка вокруг ядра гистоновых белков. Вариативность гистонов является известным эпигенетическим механизмом и ведет к модификации в нуклеосоме, изменяя химические и физические свойства хроматина [50]. Существует четыре основных гистона, а именно H2A, H2B, H3 и H4. Их аминокислотные, особенно N-концевые, хвосты, являются потенциальными участками для различных типов посттрансляционных модификаций, таких как метилирование, ацетилирование, фосфорилирование и убиквитинирование [51].

Наиболее изученными при РПЖ являются метилирование и ацетилирование гистонов. Наиболее распространенными участками метилирования гистонов являются концевые остатки лизина, такие как H3K4, H3K9, H3K27, H3K36 и H3K79 H4K20, которые метилируют специфические метилтрансферазы и деметилазы [52]. С. Cai и др. продемонстрировали, что деметилаза LSD1 (H3K9) может играть двойную роль при РПЖ. В присутствии высокой концентрации андрогенов LSD1 действует как ингибитор экспрессии AP. Однако в клетках КРПЖ, где уровень андрогена обычно низок, экспрессия AP и AP-репрессированных генов увеличивается, что, в свою очередь, способствует пролиферации клеток КРПЖ [53]. Применительно к терапии РПЖ *in vivo* оказалось, что блокировка деметилазы LSD1 (H3K9) как отдельно, так и в комплексе с лечением антагонистом AP резко снижала рост РПЖ [54].

Значительную роль в метилировании гистонов отводят каталитической субъединице EZH2 (Enhancer of Zeste Homolog 2) из фрагмента лизина H3K27 [55]. EZH2 – это каталитическая субъединица комплекса поликомб-репрессора 2 (PRC2). Триметилирование EZH2 ведет к развитию и прогрессированию различных видов рака, в том числе РПЖ, посредством эпигенетического подавления опухолевых супрессоров на гистоне H3 (H3K27me3) [56, 57]. Обнаружено, что уровни белка EZH2 прогрессивно увеличиваются в образцах метастатического РПЖ, по сравнению с ДГПЖ [58]. Ингибирование EZH2 продлевает время до наступления резистентности к энзалутамиду, тем самым повышая его эффективность при КРПЖ [59]. В клинической когорте больных РПЖ было обнаружено, что более высокая экспрессия EZH2 коррелирует с худшим прогнозом [58]. EZH2 также играет важную роль в регуляции линейной пластичности, устойчивости к лекарственным препаратам и противоопухолевого иммунитета [56, 59]. Также обнаружено, что по сравнению с первичными опухолями при метастатическом РПЖ наблюдается повышенная экспрессия белка NSD2 (H3K36). Выявлена его связь со стадией заболевания, а также биохимическим рецидивом РПЖ [60]. Также было показано, что NSD2 участвует в иммунной регуляции РПЖ [61].

Ацетилирование гистонов при РПЖ

Существует более 40 различных вариантов ацетилирования гистонов [62]. Ацетилирование гистонов приводит к нарушению нормального уплотнения хромосомы, что позволяет факторам транскрипции получить доступ к генам и, собственно, инициировать их транскрипцию [63]. Ацетилирование гистонов тесно связано с активацией транскрипции, что влияет на многочисленные физиологические и патогенные процессы при РПЖ, и, напротив, деацетилирование и последующее метилирование остатков гистонов

приводят к уплотнению гистонов, что снижает доступ регуляторных транскрипционных белков [64]. Например, ацетилтрансфераза и деацетилтрансфераза действуют как коактиватор и компрессор AP соответственно, таким образом, влияя на транскрипцию генов, опосредованную AP при РПЖ. Также они участвуют в механизме перепрограммирования локализованного РПЖ в мКРПЖ, что подтверждает важность состояний хроматина для прогрессирования опухоли [65]. Т.М. Severson и др. показали, что при максимальной андрогенной блокаде (МAB) гистон H3 подвергается ацетилированию в H3K27ac, что связано с резистентностью к терапии [66]. W.A. Whyte et al. и F. Valdes-Mora et al. показали, что некоторые суперэнхансеры (небольшие фрагменты ДНК, которые стимулируют транскрипцию) были напрямую связаны с ацетилированием гистонов H3K27ac, которые играют решающую роль в качестве онкогенных драйверов РПЖ. Активация данных энхансеров, связанных с AP, достоверно коррелировала с ацетилированием гистонов и прогрессией РПЖ [67, 68]. В другой работе показано, что лечение ингибиторами гистондеацетилазы приводило к торможению эпигенетического подавления и восстанавливало экспрессию простат-специфического мембранного антигена – PSMA и *in vitro*, и *in vivo* [69].

Эпигенетические факторы

и нейроэндокринная дифференцировка РПЖ

Нейроэндокринные клетки (НЭК) секретируют несколько нейрональных маркеров (хромогранин А, нейрон-специфическая енолаза, синаптофизин и CD56), а также факторы, стимулирующие рост. Однако в НЭК отсутствует экспрессия AP [70, 71]. В нормальной ПЖ НЭК могут играть функциональную роль в регуляции роста и дифференцировки эпителиальных клеток андроген-независимым образом [72]. В нормальной ткани зрелой ПЖ приблизительно 1 % популяции клеток составляют НЭК, которые распределены по эпителию ПЖ отдельно или небольшими скоплениями. Мутация *TP53* в НЭК может нарушить численный баланс и привести к быстрому преобразованию части клеток аденокарциномы РПЖ в НЭК [73]. Происходит дифференцировка НЭК, что сопровождается ростом их числа, развитием резистентности к АДТ и ассоциируется с плохим прогнозом [74].

Подобный нейроэндокринный переход как проявление линейной пластичности опухоли проявляется при многих типах рака, включая РПЖ [75]. Линейная пластичность обозначает процесс, посредством которого раковые клетки изменяются из одного морфологического и функционального типа клеток в другой под влиянием окружающей среды [40]. В ряде публикаций линейная пластичность аденокарциномы ПЖ в НЭ опухоль получила обозначение терапевтически-индуцированного нейроэндокринного РПЖ (т-НЭРПЖ), поскольку НЭ фенотип опухоли был приобретен и является

причиной длительной АДТ. Термин «т-НЭРПЖ» появился сравнительно недавно в некоторых публикациях и является синонимом нейроэндокринной дифференцировки (НЭД) РПЖ [76, 77]. В своем материале во избежание путаницы мы будем использовать оба термина одновременно.

Лучшее понимание генетических и эпигенетических механизмов, посредством которых развивается НЭД РПЖ (т-НЭРПЖ), является важным направлением для разработки терапевтических схем для пациентов с подобным видом рака [74]. Согласно исследованиям, на фоне МАБ и по мере появления резистентности к МАБ 15–20 % опухолей подвергаются гистологической трансформации, когда из клеток АР-экспрессирующей аденокарциномы в результате эпигенетических мутаций нарастает пул НЭК [78]. Большое число исследований сообщает о нескольких факторах, лежащих в основе и регулирующих прогрессирование НЭД РПЖ (т-НЭРПЖ). К ним относятся исследования потери супрессоров опухолей *TP53*, *RB1* и *PTEN*, активации множественных факторов транскрипции, включая *N-Myc* (наряду с активацией *AURKA* и *AURKB*), *ASCL1*, *SOX2*, *BRN2*, *REST*, *ONECUT2* и *CREB*, роли адренергических рецепторов (например, *ADRB2* и *GRK3*), эпигенетических модуляторов и ремоделеров хроматина (например, белков репрессивного комплекса Polycomb 2 *EZH2* и *SMARCA4*) [79]. Например, одновременная потеря *RB1* и *TP53* присутствовала в 53,3 % биопсий при НЭД РПЖ (т-НЭРПЖ), по сравнению с 13,7 % при КРРПЖ [80].

R. Chen et al. описывают, что трансдифференцировка и прогрессирование КРРПЖ в так называемый терапевтически-индуцированный НЭРПЖ – это результат воздействия нескольких молекулярных агентов и их посредников. Согласно модели, представленной в статье, гены *N-Myc*, *RB1* и *TP53* способствуют резистентности к АДТ посредством линейной пластичности; гены *SRRM4*, *REST*, *BRN2* и *FOXA1/2* играют решающую роль

в специфической нейроэндокринной дифференцировке опухоли; медиаторы *PEG10*, *MEAF6*, *AURKA* и *Cyclin D1* позволяют НЭК РПЖ подвергаться клональной экспансии и вырабатывать резистентность к лечению [81].

В нескольких исследованиях отмечено, что *EZH2* опосредует нейроэндокринную дифференциацию. Повышение данного фермента *EZH2* также является общепризнанной особенностью НЭД РПЖ (т-НЭРПЖ) [80, 82]. Было также показано, что *EZH2* действует синергически с другими эпигенетическими факторами трансформации, например *DNMT3*, регулируя укладку хроматина и повышение линейной пластичности [83].

Фенотипический переход, который приводит к НЭД РПЖ (т-НЭРПЖ), также часто связан с амплификацией *MYCN* и *AURKA*, с одновременной амплификацией этих двух генов, происходящей в 40 % при наличии НЭ дифференцировки, по сравнению с 5 % аденокарцином ПЖ [84]. Как в моделях *in vivo*, так и *in vitro* объем опухоли с НЭД РПЖ (т-НЭРПЖ) реагировал заметным уменьшением на применение терапии ингибитором *AURKA*, что сопровождалось снижением показателей НЭ маркеров. Таким образом, ингибиторы *AURKA* показали свою эффективность при лечении РПЖ с нейроэндокринным фенотипом, приобретенным в результате эпигенетических изменений [84].

Заключение

Возникновение, прогрессирование РПЖ, его НЭ трансформация в т-НЭРПЖ, а также способность опухоли отвечать на лечение регулируются генетическими и эпигенетическими процессами. Изучение геномного ландшафта способно раскрыть новые возможности для улучшения диагностики и терапии такого летального заболевания, как КРРПЖ. Важен не только поиск новых биомаркеров для выявления генетических нарушений, но и изучение оптимальной терапии распространенного РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bratt O., Damber J.E., Emanuelsson M., Grönberg H. Hereditary prostate cancer: clinical characteristics and survival. *J Urol.* 2002; 167(6): 2423–6.
2. You J.S., Jones P.A. Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin? *Cancer Cell.* 2012; 22(1): 9–20. doi: 10.1016/j.ccr.2012.06.008.
3. Recillas-Targa F. Cancer Epigenetics: An Overview. *Arch Med Res.* 2022; 53(8): 732–40. doi: 10.1016/j.arcmed.2022.11.003.
4. Смирнов В.В., Леонов Г.Е. Эпигенетика: теоретические аспекты и практическое значение. *Лечащий врач.* 2016; (12). [Smirnov V.V., Leonov G.E. Epigenetics: theoretical aspects and practical significance. *Attending Physician.* 2016; (12). (in Russian)].
5. Varambally S., Yu J., Laxman B., Rhodes D.R., Mehra R., Tomlins S.A., Shah R.B., Chandran U., Monzon F.A., Becich M.J., Wei J.T., Pienta K.J., Ghosh D., Rubin M.A., Chinnaiyan A.M. Integrative genomic and proteomic analysis of prostate cancer reveals signatures of metastatic progression. *Cancer Cell.* 2005; 8(5): 393–406. doi: 10.1016/j.ccr.2005.10.001.
6. Taylor B.S., Schultz N., Hieronymus H., Gopalan A., Xiao Y., Carver B.S., Arora V.K., Kaushik P., Cerami E., Reva B., Antipin Y., Mitsiades N., Landers T., Dolgalev I., Major J.E., Wilson M., Succi N.D., Lash A.E., Heguy A., Eastham J.A., Scher H.I., Reuter V.E., Scardino P.T., Sander C., Sawyers C.L., Gerald W.L. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell.* 2010; 18(1): 11–22. doi: 10.1016/j.ccr.2010.05.026.

7. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000; 100(1): 57–70. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9.
8. Armenia J., Wankowicz S.A.M., Liu D., Gao J., Kundra R., Reznik E., Chatila W.K., Chakravarty D., Han G.C., Coleman I., Montgomery B., Pritchard C., Morrissey C., Barbieri C.E., Beltran H., Sboner A., Zafeiriou Z., Miranda S., Bielski C.M., Penson A.V., Tolonen C., Huang F.W., Robinson D., Wu Y.M., Lonigro R., Garraway L.A., Demichellis F., Kantoff P.W., Taplin M.E., Abida W., Taylor B.S., Scher H.I., Nelson P.S., de Bono J.S., Rubin M.A., Sawyers C.L., Chinnaiyan A.M.; PCF/SU2C International Prostate Cancer Dream Team; Schultz N., Van Allen E.M. The long tail of oncogenic drivers in prostate cancer. *Nat Genet.* 2018; 50(5): 645–51. doi: 10.1038/s41588-018-0078-z. Erratum in: *Nat Genet.* 2019; 51(7): 1194. doi: 10.1038/s41588-019-0451-6.
9. Quigley D.A., Dang H.X., Zhao S.G., Lloyd P., Aggarwal R., Alumkal J.J., Foye A., Kothari V., Perry M.D., Bailey A.M., Playdle D., Bernard T.J., Zhang L., Zhang J., Youngren, J.F., Cieslik M.P., Parolia A., Beer T.M., Thomas G., Chi K.N., Feng F.Y. Genomic Hallmarks and Structural Variation in Metastatic Prostate Cancer. *Cell.* 2018; 174(3): 758–769. doi: 10.1016/j.cell.2018.06.039.
10. Cancer Genome Atlas Research Network. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell.* 2015; 163(4): 1011–25. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.025.
11. Chung W., Eum H.H., Lee H.O., Lee K.M., Lee H.B., Kim, K.T., Ryu H.S., Kim S., Lee J. E., Park Y.H., Kan Z., Han W., Park W.Y. Single-

- cell RNA-seq enables comprehensive tumour and immune cell profiling in primary breast cancer. *Nature Communications*. 2017; 8. doi: 10.1038/ncomms15081.
12. Jovic D., Liang X., Zeng H., Lin L., Xu F., Luo Y. Single-cell RNA sequencing technologies and applications: A brief overview. *Clin Transl Med*. 2022; 12(3). doi: 10.1002/ctm2.694.
 13. Lambros M.B., Seed G., Sumanasuriya S., Gil V., Crespo M., Fontes M., Chandler R., Mehra N., Fowler G., Ebbs B., Flohr P., Miranda S., Yuan W., Mackay A., Ferreira A., Pereira R., Bertan C., Figueiredo I., Riisnaes R., Rodrigues D.N., Sharp A., Goodall J., Boysen G., Carreira S., Bianchini D., Rescigno P., Zafeiriou Z., Hunt J., Moloney D., Hamilton L., Neves R.P., Swennenhuis J., Andree K., Stoecklein N.H., Terstappen L.W.M.M., de Bono J.S. Single-Cell Analyses of Prostate Cancer Liquid Biopsies Acquired by Apheresis. *Clin Cancer Res*. 2018; 24(22): 5635–44. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0862.
 14. Papallexi E., Satija R. Single-cell RNA sequencing to explore immune cell heterogeneity. *Nat Rev Immunol*. 2018; 18(1): 35–45. doi: 10.1038/nri.2017.76.
 15. Lin X.D., Lin N., Lin T.T., Wu Y.P., Huang P., Ke Z.B., Lin Y.Z., Chen S.H., Zheng Q.S., Wei Y., Xue X.Y., Lin R.J., Xu N. Identification of marker genes and cell subtypes in castration-resistant prostate cancer cells. *J Cancer*. 2021; 12(4): 1249–57. doi: 10.7150/jca.49409.
 16. Felsenfeld G., Groudine M. Controlling the double helix. *Nature*. 2003; 421(6921): 448–53. doi: 10.1038/nature01411.
 17. Zhang Y., Reinberg D. Transcription regulation by histone methylation: interplay between different covalent modifications of the core histone tails. *Genes Dev*. 2001; 15(18): 2343–60. doi: 10.1101/gad.927301.
 18. Jeniwein T., Allis C.D. Translating the histone code. *Science*. 2001; 293(5532): 1074–80. doi: 10.1126/science.1063127.
 19. Kukkonen K., Taavitsainen S., Huhtala L., Uusi-Makela J., Granberg K.J., Nytker M., Urbanucci A. Chromatin and epigenetic dysregulation of prostate cancer development, progression, and therapeutic response. *Cancers (Basel)* 2021; 13(13). doi: 10.3390/cancers13133325.
 20. Li L.C. Epigenetics of prostate cancer. *Front Biosci*. 2007; 12: 3377–97. doi: 10.2741/2320.
 21. Liao Y., Xu K. Epigenetic regulation of prostate cancer: the theories and the clinical implications. *Asian J Androl*. 2019; 21(3): 279–90. doi: 10.4103/aja.aja_53_18.
 22. Berger S.L., Kouzarides T., Shiekhattar R., Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev*. 2009; 23(7): 781–83. doi: 10.1101/gad.1787609.
 23. Rodriguez-Paredes M., Esteller M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nat Med*. 2011; 17(3): 330–39. doi: 10.1038/nm.2305.
 24. Bedford M.T., van Helden P.D. Hypomethylation of DNA in pathological conditions of the human prostate. *Cancer Res*. 1987; 47(20): 5274–76.
 25. Stein R., Gruebaum Y., Pollack Y., Razin A., Cedar H. Clonal inheritance of the pattern of DNA methylation in mouse cells. *Proc Natl Acad Sci* 1982; 79(1): 61–65. doi: 10.1073/pnas.79.1.61.
 26. Baylin S.B., Makos M., Wu J.J., Yen R.W., de Bustros A., Vertino P., Nelkin B.D. Abnormal patterns of DNA methylation in human neoplasia: potential consequences for tumor progression. *Cancer Cells*. 1991; 3(10): 383–90.
 27. Jeronimo C., Usadel H., Henrique R., Oliveira J., Lopes C., Nelson W.G., Sidransky D. Quantitation of GSTP1 methylation in non-neoplastic prostatic tissue and organ-confined prostate adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93(22): 1747–52. doi: 10.1093/jnci/93.22.1747.
 28. Henrique R., Jeronimo C. Molecular detection of prostate cancer: a role for GSTP1 hypermethylation. *Eur Urol*. 2004; 46(5): 660–69; discussion 669. doi: 10.1016/j.eururo.2004.06.014.
 29. Kinney S.R., Moser M.T., Pascual M., Grealley J.M., Foster B.A., Karpf A.R. Opposing roles of Dnmt1 in early- and late-stage murine prostate cancer. *Mol Cell Biol*. 2010; 30(17): 4159–74. doi: 10.1128/MCB.00235-10.
 30. Roupriet M., Hupertan V., Catto J.W., Yates D.R., Rehman I., Proctor L.M., Phillips J., Meuth M., Cussenot O., Hamdy F.C. Promoter hypermethylation in circulating blood cells identifies prostate cancer progression. *Int J Cancer*. 2008; 122(4): 952–56. doi: 10.1002/ijc.23196.
 31. Mahon K.L., Qu W., Devaney J., Paul C., Castillo L., Wykes R.J., Chatfield M.D., Boyer M.J., Stockler M.R., Marx G., Gurney H., Mall-esarra G., Molloy P.L., Horvath L.G., Clark S.J.; PRIME consortium. Methylated Glutathione S-transferase 1 (mGSTP1) is a potential plasma free DNA epigenetic marker of prognosis and response to chemotherapy in castrate-resistant prostate cancer. *Br J Cancer*. 2014; 111(9): 1802–9. doi: 10.1038/bjc.2014.463.
 32. Farah E., Zhang Z., Utturkar S.M., Liu J., Ratliff T.L., Liu X. Targeting DNMTs to Overcome Enzalutamide Resistance in Prostate Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2022; 21(1): 193–205. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0581.
 33. Suzuki H., Freije D., Nusskern D.R., Okami K., Cairns P., Sidransky D., Isaacs W.B., Bova G.S. Interfocal heterogeneity of PTEN/MMAC1 gene alterations in multiple metastatic prostate cancer tissues. *Cancer Res*. 1998; 58(2): 204–9.
 34. Jarrard D.F., Bova G.S., Ewing C.M., Pin S.S., Nguyen S.H., Baylin S.B., Cairns P., Sidransky D., Herman J.G., Isaacs W.B. Deletional, mutational, and methylation analyses of CDKN2 (p16/MTS1) in primary and metastatic prostate cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 1997; 19(2): 90–96.
 35. Comedua V., Hess J., Yamada Y., Ku S.Y., Beltran H. Epigenetics in prostate cancer: clinical implications. *Transl Androl Urol*. 2021; 10(7): 3104–16. doi: 10.21037/tau-20-1339.
 36. Ruggero K., Farran-Matas S., Martinez-Tebar A., Aytes A. Epigenetic Regulation in Prostate Cancer Progression. *Curr Mol Biol Rep*. 2018; 4(2): 101–15. doi: 10.1007/s40610-018-0095-9.
 37. Zhao S.G., Chen W.S., Li H., Foye A., Zhang M., Sjöström M., Aggarwal R., Playdell D., Liao A., Alumkal J.J., Das R., Chou J., Hua J.T., Barnard T.J., Bailey A.M., Chow E.D., Perry M.D., Dang H.X., Yang R., Moussavi-Baygi R., Zhang L., Alshalalfa M., Laura Chang S., Houla-han K.E., Shiah Y.J., Beer T.M., Thomas G., Chi K.N., Gleave M., Zoubeidi A., Reiter R.E., Rettig M.B., Witte O., Yvonne Kim M., Fong L., Spratt D.E., Morgan T.M., Bose R., Huang F.W., Li H., Chesner L., Shenoy T., Goodarzi H., Asangani I.A., Sandhu S., Lang J.M., Mahajan N.P., Lara P.N., Evans C.P., Febbo P., Batzoglou S., Knudsen K.E., He H.H., Huang J., Zwart W., Costello J.F., Luo J., Tomlins S.A., Wyatt A.W., Dehm S.M., Ashworth A., Gilbert L.A., Boutros P.C., Farh K., Chinnaiyan A.M., Maher C.A., Small E.J., Quigley D.A., Feng F.Y. The DNA methylation landscape of advanced prostate cancer. *Nat Genet*. 2020; 52(8): 778–89. doi: 10.1038/s41588-020-0648-8.
 38. Ehrlich M. DNA methylation in cancer: too much, but also too little. *Oncogene*. 2002; 21(35): 5400–13. doi: 10.1038/sj.onc.1205651.
 39. Wang Y., Jadhav R.R., Liu J., Wilson D., Chen Y., Thompson I.M., Troyer D.A., Hernandez J., Shi H., Leach R.J., Huang T.H., Jin V.X. Roles of Distal and Genic Methylation in the Development of Prostate Tumorigenesis Revealed by Genome-wide DNA Methylation Analysis. *Sci Rep*. 2016; 6. doi: 10.1038/srep22051.
 40. Ge R., Wang Z., Montironi R., Jiang Z., Cheng M., Santoni M., Huang K., Massari F., Lu X., Cimadamore A., Lopez-Beltran A., Cheng L. Epigenetic modulations and lineage plasticity in advanced prostate cancer. *Ann Oncol*. 2020; 31(4): 470–79. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.002.
 41. Partin A.W., van Neste L., Klein E.A., Marks L.S., Gee J.R., Troyer D.A., Rieger-Christ K., Jones J.S., Magi-Galluzzi C., Mangold L.A., Trock B.J., Lance R.S., Bigley J.W., van Criekinge W., Epstein J.I. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol*. 2014; 192(4): 1081–87. doi: 10.1016/j.juro.2014.04.013.
 42. Patel P.G., Wessel T., Kawashima A., Okello J.B.A., Jamaspishvili T., Guérard K.P., Lee L., Lee A.Y., How N.E., Dion D., Scarlata E., Jackson C.L., Boursalite S., Sack T., Dunn R., Moussa M., Mackie K., Ellis A., Marra E., Chin J., Siddiqui K., Hetou K., Pickard L.A., Arthur-Hayward V., Bauman G., Chevalier S., Brimo F., Boutros P.C., Lapointe Ph.D. J., Bartlett J.M.S., Gooding R.J., Berman D.M. A three-gene DNA methylation biomarker accurately classifies early stage prostate cancer. *Prostate*. 2019; 79(14): 1705–14. doi: 10.1002/pros.23895.
 43. Bachman M., Uribe-Lewis S., Yang X., Williams M., Murrell A., Balasubramanian S. 5-Hydroxymethylcytosine is a predominantly stable DNA modification. *Nat Chem*. 2014; 6(12): 1049–55. doi: 10.1038/nchem.2064.
 44. Ficiz G., Branco M.R., Seisenberger S., Santos F., Krueger F., Hore T.A., Marques C.J., Andrews S., Reik W. Dynamic regulation of 5-hydroxymethylcytosine in mouse ES cells and during differentiation. *Nature*. 2011; 473(7347): 398–402. doi: 10.1038/nature10008.
 45. Jin S.G., Jiang Y., Qiu R., Rauch T.A., Wang Y., Schackert G., Krex D., Lu Q., Pfeifer G.P. 5-Hydroxymethylcytosine is strongly depleted in human cancers but its levels do not correlate with IDH1 mutations. *Cancer Res*. 2011; 71(24): 7360–65. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2023.
 46. Takayama K., Misawa A., Suzuki T., Takagi K., Hayashizaki Y., Fujimura T., Homma Y., Takahashi S., Urano T., Inoue S. TET2 repression by androgen hormone regulates global hydroxymethylation status and prostate cancer progression. *Nat Commun*. 2015; 6. doi: 10.1038/ncomms9219.
 47. Strand S.H., Hoyer S., Lynnerup A.S., Haldrup C., Storebjerg T.M., Borre M., Orntoft T.F., Sorensen K.D. High levels of 5-hydroxymethylcytosine (5hmC) is an adverse predictor of biochemical recurrence after prostatectomy in ERG-negative prostate cancer. *Clin Epigenet*. 2015; 7. doi: 10.1186/s13148-015-0146-5.
 48. Spans L., van den Broeck T., Smeets E., Prekovic S., Thienpont B., Lambrechts D., Karnes R.J., Erho N., Alshalalfa M., Davicioni E., Helsen C., Gevaert T., Tosco L., Haustermans K., Lerut E., Joniau S., Claessens F. Genomic and epigenomic analysis of high-risk prostate cancer reveals changes in hydroxymethylation and TET1. *Oncotarget*. 2016; 7(17): 24326–38. doi: 10.18632/oncotarget.8220.

49. Storebjerg T.M., Strand S.H., Høyer S., Lynnerup A.S., Borre M., Ørntoft T.F., Sørensen K.D. Dysregulation and prognostic potential of 5-methylcytosine (5mC), 5-hydroxymethylcytosine (5hmC), 5-formylcytosine (5fC), and 5-carboxylcytosine (5caC) levels in prostate cancer. *Clin Epigenetics*. 2018; 10(1): 105. doi: 10.1186/s13148-018-0540-x.
50. Sokolova V., Sarkar S., Tan D. Histone variants and chromatin structure, update of advances. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022; 21: 299–311. doi: 10.1016/j.csbj.2022.12.002.
51. Allis C.D., Jenwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet*. 2016; 17(8): 487–500. doi: 10.1038/nrg.2016.59.
52. Li Y., Ge K., Li T., Cai R., Chen Y. The engagement of histone lysine methyltransferases with nucleosomes: structural basis, regulatory mechanisms, and therapeutic implications. *Protein Cell*. 2023; 14(3): 165–79. doi: 10.1093/procel/pwac032.
53. Cai C., He H.H., Gao S., Chen S., Yu Z., Gao Y., Chen S., Chen M.W., Zhang J., Ahmed M., Wang Y., Metzger E., Schüle R., Liu X.S., Brown M., Balk S.P. Lysine-specific demethylase 1 has dual functions as a major regulator of androgen receptor transcriptional activity. *Cell Rep*. 2014; 9(5): 1618–27. doi: 10.1016/j.celrep.2014.11.008.
54. Gao S., Chen S., Han D., Wang Z., Li M., Han W., Besschetnova A., Liu M., Zhou F., Barrett D., Luong M.P., Owiredo J., Liang Y., Ahmed M., Petricca J., Patalano S., Macoska J.A., Corey E., Chen S., Balk S.P., He H.H., Cai C. Chromatin binding of FOXA1 is promoted by LSD1-mediated demethylation in prostate cancer. *Nat Genet*. 2020; 52(10): 1011–17. doi: 10.1038/s41588-020-0681-7.
55. Guo Y., Zhao S., Wang G.G. Polycomb Gene Silencing Mechanisms: PRC2 Chromatin Targeting, H3K27me3 ‘Readout’, and Phase Separation-Based Compaction. *Trends Genet*. 2021; 37(6): 547–65. doi: 10.1016/j.tig.2020.12.006.
56. Cao R., Wang L., Wang H., Xia L., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Jones R.S., Zhang Y. Role of histone H3 lysine 27 methylation in polycomb-group silencing. *Science*. 2002; 298(5595): 1039–43. doi: 10.1126/science.1076997.
57. Yu J., Yu J., Mani R.-S., Cao Q., Brenner C. J., Cao X., Wang X., Wu L., Li J., Hu M., Gong Y., Cheng H., Laxman B., Vellaichamy A., Shankar S., Li Y., Dhanasekaran S.M., Morey R., Barrette T., Lonigro R.J., Tomlins S.A., Varambally S., Qin Z.S., Chinnaiyan A.M. An integrated network of androgen receptor, polycomb, and TMPRSS2-ERG gene fusions in prostate cancer progression. *Cancer Cell*. 2010; 17(5): 443–54. doi: 10.1016/j.ccr.2010.03.018.
58. Varambally S., Dhanasekaran S.M., Zhou M., Barrette T.R., Kumar-Sinha C., Sanda M.G., Ghosh D., Pienta K.J., Sewalt R.G., Otte A.P., Rubin M.A., Chinnaiyan A.M. The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. *Nature*. 2002; 419(6907): 624–29. doi: 10.1038/nature01075.
59. Bai Y., Zhang Z., Cheng L., Wang R., Chen X., Kong Y., Feng F., Ahmad N., Li L., Liu X. Inhibition of enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) overcomes enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer. *J Biol Chem*. 2019; 294(25): 9911–23. doi: 10.1074/jbc.RA119.008152.
60. Li N., Xue W., Yuan H., Dong B., Ding Y., Liu Y., Jiang M., Kan S., Sun T., Ren J., Pan Q., Li X., Zhang P., Hu G., Wang Y., Wang X., Li Q., Qin J. AKT-mediated stabilization of histone methyltransferase WHSC1 promotes prostate cancer metastasis. *J Clin Invest*. 2017; 127(4): 1284–302. doi: 10.1172/JCI91144.
61. Asangani I.A., Ateeq B., Cao Q., Dodson L., Pandhi M., Kunju L.P., Mehra R., Lonigro R.J., Siddiqui J., Palanisamy N., Wu Y.M., Cao X., Kim J.H., Zhao M., Qin Z.S., Iyer M.K., Maher C.A., Kumar-Sinha C., Varambally S., Chinnaiyan A.M. Characterization of the EZH2-MMSET histone methyltransferase regulatory axis in cancer. *Mol Cell*. 2013; 49(1): 80–93. doi: 10.1016/j.molcel.2012.10.008.
62. Zhao Y., Garcia B.A. Comprehensive Catalog of Currently Documented Histone Modifications. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015; 7(9). doi: 10.1101/cshperspect.a025064.
63. German J.G., Baylin S.B. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med*. 2003; 349(21): 2042–54. doi: 10.1056/NEJMra023075.
64. Wu Y., Sarkissyan M., Vadgama J.V. Epigenetics in breast and prostate cancer. *Methods Mol Biol*. 2015; 1238: 425–66. doi: 10.1007/978-1-4939-1804-1_23.
65. Lavery D.N., Bevan C.L. Androgen receptor signalling in prostate cancer: the functional consequences of acetylation. *J Biomed Biotechnol*. 2011. doi: 10.1155/2011/862125.
66. Severson T.M., Zhu Y., Prekovic S., Schuurman K., Nguyen H.M., Brown L.G., Hakkola S., Kim Y., Kneppers J., Linder S., Stelloo S., Liefjink C., van der Heijden M., Nykter M., van der Noort V., Sanders J., Morris B., Jenster G., van Leenders G.J., Pomerantz M., Freedman M.L., Beijersbergen R.L., Urbanucci A., Wessels L., Corey E., Zwart W., Bergman A.M. Enhancer profiling identifies epigenetic markers of endocrine resistance and reveals therapeutic options for metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *medRxiv [Preprint]*. 2023. doi: 10.1101/2023.02.24.23286403.
67. Whyte W.A., Orlando D.A., Hnisz D., Abraham B.J., Lin C.Y., Kagey M.H., Rahl P.B., Lee T.I., Young R.A. Master transcription factors and mediator establish super-enhancers at key cell identity genes. *Cell*. 2013; 153(2): 307–19. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.035.
68. Valdés-Mora F., Gould C.M., Colino-Sanguino Y., Qu W., Song J.Z., Taylor K.M., Buske F.A., Statham A.L., Nair S.S., Armstrong N.J., Kench J.G., Lee K.M.L., Horvath L.G., Qiu M., Ilimykh A., Yeo-Teh N.S., Gallego-Ortega D., Stirzaker C., Clark S.J. Acetylated histone variant H2A.Z is involved in the activation of neo-enhancers in prostate cancer. *Nat Commun*. 2017; 8(1). doi: 10.1038/s41467-017-01393-8.
69. Sayar E., Patel R.A., Coleman I.M., Roudier M.P., Zhang A., Mustafi P., Low J.Y., Hanratty B., Ang L.S., Bhatia V., Adil M., Bakbak H., Quigley D.A., Schweizer M.T., Hawley J.E., Kollath L., True L.D., Feng F.Y., Bander N.H., Corey E., Lee J.K., Morrissey C., Gulati R., Nelson P.S., Haffner M.C. Reversible epigenetic alterations mediate PSMA expression heterogeneity in advanced metastatic prostate cancer. *JCI Insight*. 2023; 8(7). doi: 10.1172/jci.insight.162907.
70. Yuan T.C., Veeramani S., Lin F.F., Kondrikou D., Zelivianski S., Igawa T., Karan D., Batra S.K., Lin M.F. Androgen deprivation induces human prostate epithelial neuroendocrine differentiation of androgen-sensitive LNCaP cells. *Endocr Relat Cancer*. 2006; 13(1): 151–67. doi: 10.1677/erc.1.01043.
71. Ковченко Г.А., Сивков А.В., Каприн А.Д. Роль определения хромогранина А в лечении больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология. 2024; 17(1): 75–85. [Kovchenko G.A., Sivkov A.V., Kaprin A.D. The role of chromogranin A determination in the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer. *Experimental and Clinical Urology*. 2024; 17(1): 75–85. (in Russian)]. doi: 10.29188/2222-8543-2024-17-1-75-85. EDN: TCUWHH.
72. Sciarra A., Mariotti G., Gentile V., Voria G., Pastore A., Monti S., Di Silverio F. Neuroendocrine differentiation in human prostate tissue: is it detectable and treatable? *BJU Int*. 2003; 91(5): 438–45. doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.03066.x.
73. Li Z., Sun Y., Chen X., Squires J., Nowroozizadeh B., Liang C., Huang J. p53 Mutation Directs AURKA Overexpression via miR-25 and FBXW7 in Prostatic Small Cell Neuroendocrine Carcinoma. *Mol Cancer Res*. 2015; 13(3): 584–91. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0277-T.
74. Xu X., Huang Y.H., Li Y.J., Cohen A., Li Z., Squires J., Zhang W., Chen X.F., Zhang M., Huang J.T. Potential therapeutic effect of epigenetic therapy on treatment-induced neuroendocrine prostate cancer. *Asian J Androl*. 2017; 19(6): 686–93. doi: 10.4103/1008-682X.191518.
75. Antonarakis E.S. Targeting lineage plasticity in prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2019; 20(10): 1338–40. doi: 10.1016/S1470-2045-(19)30497-8.
76. Long Z., Deng L., Li C., He Q., He Y., Hu X., Cai Y., Gan Y. Loss of EHF facilitates the development of treatment-induced neuroendocrine prostate cancer. *Cell Death Dis*. 2021; 12(1). doi: 10.1038/s41419-020-03326-8.
77. Wishahi M. Treatment-induced neuroendocrine prostate cancer and de novo neuroendocrine prostate cancer: Identification, prognosis and survival, genetic and epigenetic factors. *World J Clin Cases*. 2024; 12(13): 2143–46. doi: 10.12998/wjcc.v12.i13.2143.
78. Abida W., Cyrta J., Heller G., Prandi D., Armenia J., Coleman I., Cieslik M., Benelli M., Robinson D., Van Allen E.M., Sboner A., Fedrizzi T., Mosquera J.M., Robinson B.D., De Sarkar N., Kunju L.P., Tomlins S., Wu Y.M., Nava Rodrigues D., Loda M., Gopalan A., Reuter V.E., Pritchard C.C., Mateo J., Bianchini D., Miranda S., Carreira S., Rescigno P., Filipenko J., Vinson J., Montgomery R.B., Beltran H., Heath E.I., Scher H.I., Kantoff P.W., Taplin M.E., Schultz N., deBono J.S., Demichelis F., Nelson P.S., Rubin M.A., Chinnaiyan A.M., Sawyers C.L. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019; 116(23): 11428–36. doi: 10.1073/pnas.1902651116.
79. Kaarijärvi R., Kaljunen H., Ketola K. Molecular and Functional Links between Neurodevelopmental Processes and Treatment-Induced Neuroendocrine Plasticity in Prostate Cancer Progression. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(4). doi: 10.3390/cancers13040692.
80. Beltran H., Prandi D., Mosquera J.M., Benelli M., Puca L., Cyrta J., Maroz C., Giannopoulou E., Chakravarthi B.V., Varambally S., Tomlins S.A., Nanus D.M., Tagawa S.T., Van Allen E.M., Elemento O., Sboner A., Garraway L.A., Rubin M.A., Demichelis F. Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer. *Nat Med*. 2016; 22(3): 298–305. doi: 10.1038/nm.4045.
81. Chen R., Dong X., Gleave M. Molecular model for neuroendocrine prostate cancer progression. *BJU Int*. 2018; 122(4): 560–70. doi: 10.1111/bju.14207.
82. Clermont P.L., Lin D., Crea F., Wu R., Xue H., Wang Y., Thu K.L., Lam W.L., Collins C.C., Wang Y., Helgason C.D. Polycomb-mediated silencing in neuroendocrine prostate cancer. *Clin Epigenet*. 2015; 7(1). doi: 10.1186/s13148-015-0074-4.

83. Viré E., Brenner C., Deplus R., Blanchon L., Fraga M., Didelot C., Morey L., van Eynde A., Bernard D., Vanderwinden J.M., Bollen M., Esteller M., Di Croce L., de Launoit Y., Fuks F. The Polycomb group protein EZH2 directly controls DNA methylation. *Nature*. 2006; 439(7078): 871–74. doi: 10.1038/nature04431. Erratum in: *Nature*. 2007; 446(7137): 824.

84. Beltran H., Rickman D.S., Park K., Chae S.S., Sboner A., MacDonald T.Y., Wang Y., Sheikh K.L., Terry S., Tagawa S.T., Dhir R., Nelson J.B.,

de la Taille A., Allory Y., Gerstein M.B., Perner S., Pienta K.J., Chinnaiyan A.M., Wang Y., Collins C.C., Gleave M.E., Demichelis F., Nanus D.M., Rubin M.A. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets. *Cancer Discovery*. 2011; 1(6): 487–95. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0130.

Поступила/Received 12.09.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 11.12.2024

Принята к публикации/Accepted 19.02.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ковченко Григорий Александрович, младший научный сотрудник инновационного отдела, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2704-1821.

Сивков Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7751-6157.

Любченко Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9589-9057.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ковченко Григорий Александрович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, написание статьи.

Сивков Андрей Владимирович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Любченко Людмила Николаевна: анализ научной работы, рецензирование.

Каприн Андрей Дмитриевич: анализ научной работы, рецензирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы Любченко Л.Н. (доктор медицинских наук, профессор) и Каприн А.Д. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО) являются членами редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHORS

Grigori A. Kovchenko, Junior Researcher, Innovation Department, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Andrey V. Sivkov, MD, PhD, Deputy Director, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Liudmila N. Lyubchenko, MD, DSc, Head of the Department of Molecular Genetics and Cell Technologies, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Andrey D. Kaprin, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University; Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia); Director General, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): K-1445-2014. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Grigori A. Kovchenko: study conception, analysis of scientific work, critical revision of the manuscript for important intellectual content, writing of the manuscript.

Andrey V. Sivkov: study conception, analysis of scientific work, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Liudmila N. Lyubchenko: analysis of scientific work, scientific management.

Andrey D. Kaprin: analysis of scientific work, scientific management.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Lyubchenko L.N. and Prof. Kaprin A.D. are the members of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.