

Т.В. Задворний¹
Н.Ю. Лук'янова¹
Е.О. Стаховський²
В.Ф. Чехун¹

¹Інститут експериментальної
патології, онкології
і радіобіології
імені Р.Є. Кавецького
НАН України, Київ, Україна

²Національний інститут раку,
Київ, Україна

Ключові слова: рак
передміхурової залози,
пухлинні стовбурові клітини,
проліферативна активність,
міжклітинна адгезія.

ПРОЛІФЕРАТИВНА АКТИВНІСТЬ ТА АДГЕЗИВНІ ВЛАСТИВОСТІ РПЗ З ФЕНОТИПОМ ПУХЛИННИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

Мета: дослідити проліферативну активність та адгезивні властивості раку передміхурової залози (РПЗ) з фенотипом пухлинних стовбурових клітин (ПСК). **Об'єкт і методи:** дослідження проведено на клінічному матеріалі 120 хворих на РПЗ II–IV стадії, що перебували на лікуванні в Національному інституті раку МОЗ України впродовж 2015–2017 рр. Дослідження експресії маркерів проліферації, адгезії та ПСК проведено на парафінових зрізах пухлинної тканини з використанням імуногістохімічних методів моно- та подвійного імунофарбування. Аналіз функціональних взаємодій протеїнів проводили за допомогою ресурсу STRING v. 11.0. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Statistica 6.0. **Результати.** Показано, що наявність ПСК в пухлинній тканині хворих на РПЗ асоціюється з високою проліферативною активністю пухлинних клітин та порушенням їх адгезивних властивостей за рахунок зниження експресії Е-кадгерину та підвищення рівня N-кадгерину. Визначено, що висока проліферативна активність та порушення адгезивних властивостей є характерною ознакою низькодиференційованого РПЗ з фенотипом ПСК хворих з пізніми стадіями пухлинного процесу, категорії Т3, а також за наявності метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Встановлена асоціація експресії Ki-67 та N-кадгерину з індексом Глісона вказує на участь цих протеїнів у формуванні ступеня злоякісності РПЗ, позитивних з експресією маркерів ПСК. **Висновки:** наявність клітин із фенотипом ПСК на тлі високого проліферативного потенціалу та порушення міжклітинної адгезії у тканині РПЗ асоціюється з несприятливим перебігом пухлинного процесу, який за клініко-патологічними показниками відрізняється високим ступенем злоякісності.

Рак передміхурової залози (РПЗ) займає провідні позиції за показниками захворюваності та смертності в структурі онкологічних захворювань як в Україні, так і в світі [1–3]. Накопичений клінічний досвід дозволяє зробити висновок про гетерогенність РПЗ як за морфологічною будовою і молекулярним профілем, так і за клінічним перебігом, що вимагає різних підходів до діагностики та терапії [4].

Дослідження останніх років спрямовані на пошук маркерів, асоційованих з молекулярним патогенезом цієї форми раку. У сучасній літературі активно обговорюється значення пухлинних стовбурових клітин (ПСК) у формуванні внутрішньопухлинної гетерогенності та ступеня злоякісності РПЗ [5–7]. ПСК характеризуються широким спектром функціональних властивостей і асоціюються з високою метастатичною активністю, стійкістю до стандартної радіо- і хіміотерапії, ризиком виникнення рецидивів, що загалом корелює з несприятливим перебігом захворювання. Підтвердженням останнього є результати наших попередніх досліджень, згідно з якими наявність експресії маркерів ПСК корелює із загальною 2-річною безрецидивною виживаністю

хворих та асоціюється з такими показниками злоякісності РПЗ як стадія, категорія Т за TNM, сума балів за Глісоном та рівень ПСА в сироватці крові [8, 9].

Незважаючи на численні дослідження, присвячені вивченню клінічного значення ПСК, до сьогодні остаточно не з'ясовано особливості молекулярного профілю злоякісних новоутворень з фенотипом ПСК. З огляду на сказане вище, метою цієї роботи було дослідження проліферативної активності та адгезивних властивостей новоутворень при РПЗ з фенотипом ПСК.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота базується на результатах обстеження та лікування 120 хворих на РПЗ II–IV стадії РПЗ, що знаходилися на лікуванні в Національному інституті раку МОЗ України впродовж 2015–2017 рр. і дали інформовану згоду на використання клінічних даних у наукових цілях.

Усім хворим на РПЗ проведено клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження відповідно до стандартів діагностики та лікування хво-

рих на РПЗ, затверджених Наказом МОЗ України від 02.04.2014 р. № 235. Клінічний діагноз встановлювали на підставі визначення рівня ПСА в сироватці крові і пальцевого ректального дослідження, результатів комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії, остеосцинтиграфії. Діагноз РПЗ було верифіковано шляхом дослідження гістологічних препаратів після проведення трансректальної мультифокальної біопсії передміхурової залози під ультразвуковим контролем.

Стадію пухлинного процесу визначали згідно з міжнародною класифікацією пухлин TNM 7-го (2009 р.) та 8-го видання (2016 р.). Загальна клінічна характеристика хворих представлена у табл. 1. Середній вік пацієнтів становив $59,0 \pm 3,4$ з індивідуальними коливаннями від 51 до 81 року. Переважно більшість становили хворі на РПЗ II стадії — 58,3%, тоді як пацієнтів з III та IV стадіями захворювання було 26,6 та 15,1% відповідно.

Таблиця 1

Загальна клінічна характеристика хворих на РПЗ II–IV стадій

Показник	Кількість хворих	
	n	%
Загальна кількість хворих	120	100
Вік хворих(роки)		
Середній	$59,0 \pm 3,4$	
Коливання віку	51–81	
Стадія РПЗ		
Стадія II	70	58,3
Стадія III	32	26,6
Стадія IV	18	15,1
Категорія T за TNM		
T2	73	60,8
T3	36	30,0
T4	11	9,2
Категорія N за TNM		
N ₁	15	12,5
N ₀	105	87,5
Сума балів за Глісоном		
<7 балів	35	29,2
≥7 балів	85	70,8

У 60,8% пацієнтів новоутворення були локалізовані в межах передміхурової залози (категорія T2), тоді як у 26,6% хворих пухлини виходили за межі капсули органу або ж проростали в оточуючі тканини (9,2% осіб).

Згідно з результатами комплексного обстеження хворих у 12,5% осіб виявлено наявність метастазів у регіонарні лімфатичні вузли. Віддалених метастазів РПЗ не виявлено.

Для морфологічного дослідження видалених пухлин операційний матеріал фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну та здійснювали подальшу обробку з дотриманням загальноприйнятих принципів гістологічної техніки.

Клінічний діагноз за Міжнародною класифікацією пухлин передміхурової залози (2004 р. та 2016 р.), ступінь диференціювання та індекс Глісона встановлювали після перегляду зрізів, забарвлених гематоксиліном та еозином. Дослідження проліферативної активності та адгезивних властивостей РПЗ проводили на парафінових зрізах (4–5 мікро-

нів) біопсійного та операційного матеріалу. В якості первинних антитіл використовували моноклональні антитіла, специфічні до Е-кадгерину (clone NCH-38; Thermo Scientific, USA), N-кадгерину (clone CD235; Diagnostic BioSystems, USA) та Ki-67 (clone MIB-1; Dako Cytomation, Denmark). Для візуалізації результатів реакції використовували набір реактивів Mouse/Rabbit PolyVue Plus HRP/DAB Detection System виробництва Diagnostic BioSystems (USA) відповідно до рекомендацій виробника, зрізи забарвлювали гематоксиліном Меєра (Thermo Scientific, USA). За позитивну експресію Е- та N-кадгерину вважали кількість імунопозитивних пухлинних клітин більше 10%. Для кількісної оцінки експресії Ki-67 використовували метод H-Score за формулою:

$$S = N_0 (\%) + 3 \cdot N_1 (\%) + 2 \cdot N_2 (\%) + 1 \cdot N_3 (\%),$$

де S — показник «H-Score», N₀ — кількість клітин з відсутньою експресією, N₁, N₂ та N₃ — з низькою, середньою та високою експресією відповідно. Остаточний результат підрахунку виражали у балах: 1–100 балів — низький, 101–200 балів — середній, 201–300 балів — високий рівень експресії [9, 10].

Дослідження експресії маркерів ПСК проводили на клінічному матеріалі шляхом імуногістохімічного одночасного дослідження експресії CD24 та CD44 у пухлинних клітинах РПЗ з використанням системи детекції MultiVision Polymer Detection System: anti-Mouse-HRP and anti-Rabbit-AP (Thermo Scientific, USA). У якості первинних антитіл використовували моноклональні антитіла, специфічні до CD24 (clone SN3b; Thermo Scientific, USA) та CD44 (clone SP37; Máster Diagnóstica, Spain) у розведеннях відповідно до інструкції виробника. Пухлину вважали позитивною за фенотипом ПСК за умови наявності ≥10% клітин з експресією CD44⁺CD24^{-low}.

Було застосовано метод біоінформатичного аналізу. Для аналізу функціональних зв'язків та взаємодій між дослідними молекулами використані база даних та алгоритм STRING v.11.0. Пошук потенційних взаємодій відбувається на основі інформації, що знаходиться в базах даних, методів обчислювального прогнозування та був обмежений видом «*Homo sapiens*» та коефіцієнтом взаємодії >0,4.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою програми Statistica 6.0 компанії «Statistica Inc.» (USA) з урахуванням характеру розподілу отриманих даних. Аналіз спряженості ознак проводили з використанням методу Хі-квадрат. Дані представлені у вигляді відсоткового співвідношення для відносних величин. Критичний рівень статистичної значимості приймали рівним 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу експресії CD24 та CD44 у клітинах РПЗ встановлено, що наявність клітин із фенотипом ПСК (CD44⁺CD24^{-low}) ідентифікується

у 44,2% досліджених випадків. Експресія CD44 визначалася винятково на плазматичній мембрані клітин РПЗ, у той час як експресія CD24 — як на клітинній мембрані, так і в цитоплазмі клітин. Аналіз експресії маркерів проліферації та міжклітинної адгезії у клітинах РПЗ показав, що у загальній групі хворих з позитивним статусом ПСК переважали пухлини з високою проліферативною активністю. Так, рівень експресії Ki-67 ≥ 100 балів H-Score було виявлено у 73,6% випадків РПЗ з фенотипом ПСК (рис. 1).

Встановлено, що майже половина (49,1%) досліджених випадків РПЗ з позитивним статусом маркерів ПСК характеризується відсутністю експресії Е-кадгерину та наявністю експресії N-кадгерину у 69,8% випадків (рис. 1, 2).

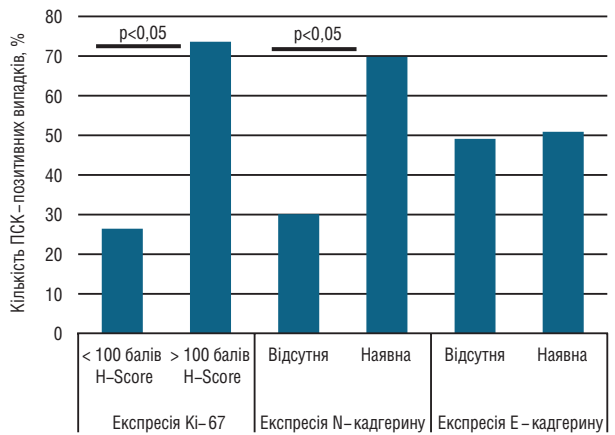


Рис. 1. Розподіл ПСК-позитивних пухлин залежно від експресії маркерів проліферації та міжклітинної адгезії у клітинах РПЗ

Результати імуногістохімічного дослідження експресії Ki-67, Е- та N-кадгерину у клітинах ПСК-позитивних пухлин розглядали залежно від таких клініко-патологічних характеристик РПЗ, як стадія, категорії Т та N, а також ступінь диференціювання новоутворень (табл. 2). Встановлено, що висока експресія Ki-67 більш характерна для ПСК-позитивних новоутворень хворих на РПЗ стадій III та IV (83,3 та

81,8% відповідно) порівняно з пацієнтами зі стадією II пухлинного процесу (62,5% випадків) ($p < 0,05$).

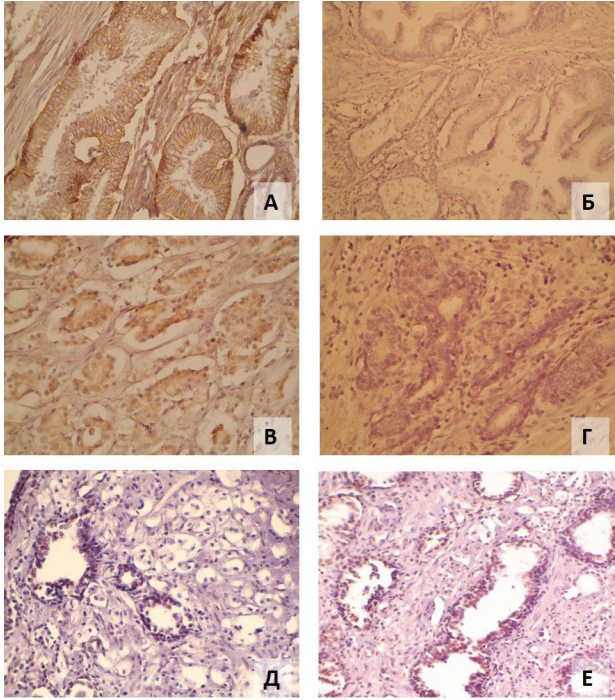


Рис. 2. Особливості експресії маркерів проліферації та міжклітинної адгезії у клітинах РПЗ: а — наявність і б — відсутність експресії Е-кадгерину, в — наявність і г — відсутність експресії N-кадгерину, експресія Ki-67 (д — <100 балів H-Score, е — ≥ 100 балів H-Score) в пухлинних клітинах РПЗ. Імуногістохімія, дозобарвлення гематоксиліном Мейєра. 36. $\times 200$

Показано, що у всіх хворих з позитивним статусом ПСК та високою проліферативною активністю РПЗ відзначалося ураження регіонарних лімфатичних вузлів ($p < 0,05$). Високий рівень експресії Ki-67 також був більш характерним для новоутворень з фенотипом ПСК хворих з категорією Т3 ($p < 0,05$) та низьким ступенем диференціювання новоутворень ($p < 0,05$) (див. табл. 2).

Подальший аналіз дозволив встановити залежність експресії маркерів міжклітинної адгезії від клініко-патологічних особливостей РПЗ з пози-

Таблиця 2

Клініко-патологічні та молекулярно-біологічні особливості РПЗ з фенотипом ПСК

Показник		Експресія Ki-67		Експресія Е-кадгерину		Експресія N-кадгерину	
		<100 балів H-Score	≥ 100 балів H-Score	Відсутня	Наявна	Відсутня	Наявна
Стадія	II	9/37,5	15/62,5	9/37,5	15/62,5	8/33,3	16/66,7
	III	3/16,7	15/83,3 ^{II}	10/55,6 ^{II}	8/44,4 ^{II}	5/27,8	13/72,2
	IV	2/18,2	9/81,8 ^{II}	7/63,6 ^{II,III}	4/36,4 ^{II}	3/27,3	8/72,7
Категорія Т	T2	8/30,8	18/69,2	8/30,8	18/69,2	8/30,8	18/69,2
	T3	4/21,0	15/79,0	10/52,6 ²	9/47,4 ²	7/36,8	12/63,2
	T4	2/25,0	6/75,0	6/75,0 ^{2,3}	2/25,0	1/12,5	7/87,5 ^{2,3}
Категорія N	N0	14/32,6	29/67,4	19/44,2	24/55,8	14/35,6	29/67,4
	N1	—	10/100,0*	7/70,0*	3/30,0	3/30,0	7/70,0
Сума балів за Глісоном	<7	2/33,3	4/66,7	2/33,3	4/66,7	3/50,0	3/50,0
	≥ 7	12/25,5	35/74,5	23/48,9	24/51,1	13/27,7	34/72,3*

^{II}різниця достовірна порівняно з показниками хворих із II стадією РПЗ у межах відповідної групи ($p < 0,05$); ^{III}різниця достовірна порівняно з показниками хворих із III стадією РПЗ у межах відповідної групи ($p < 0,05$); ²різниця достовірна порівняно з показниками хворих із категорією Т2 у межах відповідної групи ($p < 0,05$); ³різниця достовірна порівняно з показниками хворих із Т3 категорією у межах відповідної групи; * $p < 0,05$ у порівнянні з відповідними характеристиками хворих на РПЗ в межах досліджуваної групи

тивним статусом ПСК. Як видно з представлених у табл. 2 даних, відсутність експресії Е-кадгерину найчастіше спостерігали у клітинах пухлин з фенотипом ПСК хворих на РПЗ пізніх стадій ($p < 0,05$), категорії Т3 ($p < 0,05$), а також за наявності метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів ($p < 0,05$). У той час як кількість пухлин з експресією маркерів ПСК, позитивних за експресією N-кадгерину, виявилася більшою у хворих на РПЗ з індексом Глісона ≥ 7 ($p < 0,05$).

Результати дослідження проліферативної активності та адгезивних властивостей РПЗ з фенотипом ПСК стали підґрунтям для аналізу можливих протеїн-протеїнових взаємодій (protein-protein interaction) серед досліджених молекулярних маркерів за допомогою ресурсу STRING v.11.0. При цьому в мережу білкових взаємодій нами було включено андрогеновий рецептор (androgen receptor — AR), з огляду на важливу роль тестостерону у виникненні і прогресії РПЗ. Отримані результати представлені у вигляді карти взаємодій, що відображає відомі і прогнозовані білкові взаємодії (включаючи як прямі (фізичні), так і непрямі (функціональні) асоціації) представлені на рис. 3. Продемонстровано, що між 6 досліджуваними протеїнами (вузлами на карті) встановлено 14 можливих взаємодій (лінії між вузлами).

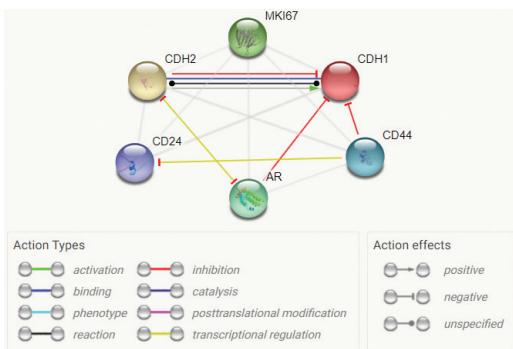


Рис. 3. Карта протеїн-протеїнових взаємодій

Примітки: CDH1 — Е-кадгерин, CDH2 — N-кадгерин, MKI67 — Ki-67

Ці результати дозволяють пояснити встановлені нами асоціативні зв'язки між наявністю експресії маркерів ПСК та дослідженими молекулярно-біологічними характеристиками РПЗ. Зокрема, встановлено, що маркер ПСК — CD44, як і AR можуть інгібувати експресію Е-кадгерину (коефіцієнт взаємодії становить 0,781 та 0,838 відповідно). Відзначимо, що N-кадгерин також може негативно впливати на експресію Е-кадгерину, коефіцієнт їх взаємодії — 0,907. Поряд із цим на транскрипційному рівні N-кадгерин здатний пригнічувати експресію AR (коефіцієнт взаємодії становив 0,650). Ідентифіковані особливості взаємодій між дослідженими протеїнами вказують на можливі механізми формування ступеня злоякісності РПЗ за участю ПСК.

Таким чином, наше дослідження продемонструвало, що наявність ПСК в пухлинній тканині РПЗ асоціюється з високою проліферативною ак-

тивністю пухлинних клітин та порушенням їх адгезивних властивостей за рахунок зниження експресії Е-кадгерину та підвищення рівня N-кадгерину.

Отримані нами дані щодо асоціації проліферативного потенціалу та адгезивних властивостей новоутворень з фенотипом ПСК з такими показниками злоякісності РПЗ, як стадія пухлинного процесу, наявність метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів та індекс Глісона, свідчать про їх роль у формуванні агресивності перебігу пухлинного процесу.

Значення експресії маркерів проліферації та міжклітинної адгезії у виникненні та прогресуванні РПЗ з фенотипом ПСК на сьогодні остаточно не з'ясовано. Згідно з даними літератури саме наявність клітин з фенотипом ПСК пов'язують з розвитком метастазів, виникненням рецидивів та резистентністю до терапії [11, 12]. У ПСК активною є велика кількість внутрішньоклітинних сигнальних шляхів Wnt, NF- κ B (nuclear factor- κ B), Notch, Hedgehog, JAK-STAT, PI3K/AKT/mTOR, TGF/SMAD, та PPAR, а їх біологічна активність, як вважається, регулюється декількома плюрипотентними факторами транскрипції, такими як OCT4, Sox2, KLF4, MYC та NANOG [13]. Міжклітинні і клітинно-матриксні взаємодії вкрай важливі для підтримки і виживання ПСК при метастазуванні. У нашому дослідженні наявність клітин з фенотипом ПСК в тканині хворих на РПЗ асоціювалася з високою проліферативною активністю пухлинних клітин та порушенням їх адгезивних властивостей за рахунок зниження експресії Е-кадгерину та підвищення рівня N-кадгерину, що є характерною ознакою епітеліально-мезенхімального переходу. Це підтверджується і даними, опублікованими раніше, зокрема, посилення процесів епітеліально-мезенхімального переходу трансформованими клітинами призводить до збільшення кількості ПСК за рахунок підвищення експресії c-MYC, NESTIN, OCT3/4, SOX2 та NANOG. Репресія Е-кадгерину також стимулювала проліферацію та міграцію клітин *in vitro* [14, 15].

Зауважимо, що виявлений нами факт щодо зниження експресії Е-кадгерину, яке відбувається за умови прогресії РПЗ, може бути спричинене підвищенням експресії N-кадгерину та кадгеру-11 [16].

Встановлена кореляція експресії маркерів ПСК з біохімічним рецидивом [9, 17] пояснюється набуттям інвазивного фенотипу за рахунок зростання рівня експресії N-кадгерину та зниження рівня Е-кадгерину і, як наслідок, переходом до метастазування. Крім того, на думку деяких авторів, високий рівень N-кадгерину може слугувати прогностичним маркером рецидиву у хворих, які перенесли радикальну простатектомію [18].

Таким чином, висока проліферативна активність та низькі адгезивні властивості РПЗ, позитивних за маркерами ПСК, асоціюється з несприятливим перебігом РПЗ. Отримані дані можуть стати підґрунтям для розробки нових діагностичних критеріїв та

удосконалення наявних схем протипухлинного лікування з урахуванням показників експресії досліджених маркерів.

ВИСНОВКИ

1. Показано, що наявність ПСК в пухлинній тканині хворих на РПЗ асоціюється з високою проліферативною активністю пухлинних клітин та порушенням їх адгезивних властивостей за рахунок зниження експресії E-кадгерину та підвищення рівня N-кадгерину.

2. Визначено, що висока проліферативна активність та порушення адгезивних властивостей є характерними ознаками низькодиференційованого РПЗ з фенотипом ПСК у хворих на пізній стадії пухлинного процесу, категорії T3, а також за наявності метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

3. Встановлена асоціація експресії Ki-67 та N-кадгерину з індексом Глісона вказує на участь цих протеїнів у формуванні ступеня злоякісності РПЗ, позитивних за маркерами ПСК.

Таким чином, наявність клітин із фенотипом ПСК з високим проліферативним потенціалом та порушенням міжклітинної адгезії у тканині РПЗ асоціюється з несприятливим перебігом пухлинного процесу, який за клініко-патологічними показниками відрізняється високим ступенем злоякісності.

Робота виконувалася в рамках НДР «Молекулярно-біологічні фактори гетерогенності злоякісних клітин та варіабельність клінічного перебігу гормонозалежних пухлин» (0117U002034) за фінансової підтримки Цільової програми наукових досліджень Відділення біохімії, фізіології і молекулярної біології Національної академії наук України «Молекулярно-генетичні і біохімічні механізми регуляції клітинних та системних взаємодій за фізіологічних та патологічних станів» (2017–2021).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol* 2019; **10** (2), 63–89.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2021; **71** (3): 209–49.
3. Cancer in Ukraine, 2019–2020. Incidence, mortality, activities of oncological service. *Bull Nat Cancer Registry Ukr*, № 22, Kyiv, 2020. 82 p
4. Stakhovskiy EO, Voylenko OA, Vitruk UV, *et al.* Prostate cancer prophylaxis. *Clin Oncol* 2016; (1): 47–9 (in Russian).
5. Tang DG. Understanding cancer stem cell heterogeneity and plasticity. *Cell Res* 2012; **22** (3): 457–72.
6. Shackleton M, Quintana E, Fearon ER, *et al.* Heterogeneity in cancer: cancer stem cells versus clonal evolution. *Cell* 2009; **138** (5): 822–29.
7. Eun K, Ham SW, Kim H. Cancer stem cell heterogeneity: origin and new perspectives on CSC targeting. *BMB Rep* 2017; **50** (3): 117–25.
8. Chekhun SV, Zadornyy TV, Tymovska YO, *et al.* CD44+/CD24- markers of cancer stem cells in patients with breast cancer of different molecular subtypes. *Exp Oncol* 2015; **37** (1): 58–63.

9. Zhilchuk YuV, Sakalo VS, Grigorenko VN, *et al.* Expression of CD44 and CD24 in tumor tissue from patients with prostate cancer. *Health of man* 2016; **4** (59): 111–4 (in Ukrainian).

10. McClelland RA, Wilson D, Leake R, *et al.* A multicentre study into the reliability of steroid receptor immunocytochemical assay quantification. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1991; **27** (6): 711–15.

11. Ayob AZ, Ramasamy TS. Cancer stem cells as key drivers of tumour progression. *J Biomed Sci* 2018; **25**: 20. doi:10.1186/s12929-018-0426-4.

12. Afify SM, Seno M. Conversion of stem cells to cancer stem cells: Undercurrent of Cancer Initiation. *Cancers* 2019; **11**(3): 345. doi:10.3390/cancers11030345.

13. Yang L, Shi P, Zhao G, *et al.* Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther* 2020; **5** (1), 1–35.

14. Bae KM, Su Z, Frye C, *et al.* Expression of pluripotent stem cell reprogramming factors by prostate tumor initiating cells. *J Urol* 2010; **183** (5): 2045–53.

15. Beck B, Blanpain C. Unravelling cancer stem cell potential. *Nat Rev Cancer* 2013; **13** (10): 727–38.

16. Tomita K, Van Bokhoven A, van Leenders GJ, *et al.* Cadherin switching in human prostate cancer progression. *Cancer Res* 2000; **60** (13): 3650–54.

17. Matuszak EA, Kyprianou N. Androgen regulation of epithelial–mesenchymal transition in prostate tumorigenesis. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2011; **6** (3): 469–82.

18. Gravdal K, Halvorsen OJ, Haukaas SA, *et al.* Proliferation of immature tumor vessels is a novel marker of clinical progression in prostate cancer. *Cancer Res* 2009; **69** (11): 4708–15.

PROLIFERATIVE ACTIVITY AND ADHESIVE PROPERTIES OF PCA WITH PHENOTYPE OF CANCER STEM CELLS

T.V. Zadornyy¹, N.Yu. Lukianova¹,
E.O. Stakhovsky², V.F. Chekhun¹

¹RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the NASU, Kyiv, Ukraine

²National Institute of Cancer, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. Aim: to investigate the proliferative activity and adhesive properties of prostate cancer (PCa) samples with the phenotype of cancer stem cells (CSC). **Object and methods:** the study was conducted on the clinical material of 120 patients with stage II–IV PCa who were treated at the National Cancer Institute, Ministry of Health of Ukraine during 2015–2017. The study of proliferation, adhesion, and CSC markers expression was performed on FFPE using immunohistochemical methods of mono- and double immunostaining. Analysis of functional interactions of proteins was performed using the resource STRING v.11.0. Statistical processing of the obtained results was performed using Statistica 6.0 software. **Results:** we showed that the presence of CSC in the tumor tissue of PCa patients is associated with high proliferative activity of tumor cells and violation of their adhesive properties by reducing the expression of E-cadherin and increasing the level of N-cadherin. It was determined that high proliferative activity and violation of adhesive properties are features of low-differentiated PCa with the CSC phenotype in patients at late stages of the tumor process, category T3,

with the presence of metastatic lesions of regional lymph nodes. We have established an association of the Ki-67 and N-cadherin expression with the Gleason index indicates the participation of these proteins in the formation of the PCa malignancy degree with the expression of CSC markers. **Conclusions:** thus, the presence of cells with the CSC phenotype against the background of high proliferative potential and violation of intercellular adhesion in PCa tissue is associated with an unfavorable course, which according to clinical and pathological indicators has a high malignancy degree.

Key Words: prostate cancer, cancer stem cells, proliferative activity, intercellular adhesion.

Адреса для листування:

Задворний Т.В.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології,

онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького

НАН України

E-mail: tito132007@ukr.net

Одержано: 29.09.2021