

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-162-171>



Колоректальный рак, ассоциированный с паратгормон-родственным протеином (обзор литературы)

Курзанов А.Н.¹, Дурлештер В.М.^{1,3}, Быков М.И.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Митрофана Седина, д. 4. г. Краснодар, 350063, Россия)

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ул. 1 Мая, д. 167, корп. 1, г. Краснодар, 350086, Россия)

³ГБУЗ Краевая клиническая больница №2 Министерства здравоохранения Краснодарского края (ул. Красных Партизан, д. 6/2, г. Краснодар, 3500121, Россия)

РЕЗЮМЕ

Целью данного обзора является ознакомление отечественных читателей с информацией о взаимосвязи колоректального рака и мультипотентного биологически активного фактора — паратгормон-родственного протеина (ПТГрП), ассоциированного, по данным мировой литературы, с развитием многих видов онкозаболеваний. Это первый русскоязычный обзор по данной проблематике, который призван внести свой вклад в текущие знания о колоректальном раке путем обобщения существующей информации по анализируемой теме и выявления будущих направлений перспективных исследований, включая роль паратгормон-родственного протеина в колоректальном онкогенезе, сигнальных путях, участвующих в митогенном действии этого белка на опухолевые клетки, его влияние на опухолевый ангиогенез. В обзоре приведены результаты современных исследований об участии ПТГрП в формировании химиорезистентности клеток колоректального рака и его влиянии на модуляцию программы эпителиально-мезенхимального перехода и другие события, связанные с инвазией опухоли. Представлены факты, свидетельствующие об участии ПТГрП в приобретении клетками колоректального рака агрессивного фенотипа, и описаны молекулярные механизмы, задействованные в этих процессах. Отмечается все возрастающий интерес к использованию эффектов этого уникального во многих отношениях протеина в терапевтических целях, что определяет активную разработку фармакологических субстанций на основе аналогов этого белка. Конечной целью является продвижение разработки эффективных терапевтических стратегий, которые могут улучшить результаты лечения колоректального рака у пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, паратгормон-родственный протеин

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интереса

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Курзанов А.Н., Дурлештер В.М., Быков М.И. Колоректальный рак, ассоциированный с паратгормон-родственным протеином (обзор литературы). *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 1, с. 162–171. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-162-171>

Colorectal cancer associated with parathyroid hormone-related protein (review)

Anatoliy N. Kurzanov¹, Vladimir M. Durleshter^{1,3}, Mikhail I. Bykov^{1,2}

¹Kuban State Medical University of the Russian Health Ministry (Sedina st., 4, Krasnodar, 350063, Russia)

²Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 of the Health Ministry of the Krasnodar Region (1st May st., 167, bld. 1, Krasnodar, 350086, Russia)

³Regional Clinical Hospital no. 2 of the Health Ministry of the Krasnodar Region (Krasnih Partisan st., 6/2, Krasnodar, 3500121, Russia)

ABSTRACT

Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) is associated with various cancer types. This is the first review in the Russian, devoted to this topic, and it is aimed to contribute to the current knowledge about colorectal cancer, by means of summarizing all known information on the topic and identifying future directions for advanced research including on the role of parathyroid hormone-related protein in colorectal oncogenesis, signal channels that participate in mitogenic action of the protein on cancer cells, its effect on tumor angiogenesis. The review includes results of modern research involvement of PTHrP in the formation of chemoresistance of colorectal cancer cells, as well as its influence on the modulation of the epithelial-mesenchymal transition program and other events, associated with tumor invasion. The review presents information proving that PTHrP is related to colorectal cancer cells becoming of

an aggressive phenotype; the work also describes molecular mechanisms involved in these processes. There is a growing interest to use this rather unique protein in therapies, which determines active development of pharmaceutical substances based on analogues of this protein. The final goal is to advance the development of effective therapeutic strategies, which could improve the treatment results of colorectal cancer in patients.

KEYWORDS: colorectal cancer, parathyroid hormone-related protein

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Kurzanov A.N., Durlshter V.M., Bykov M.I. Colorectal cancer associated with parathyroid hormone-related protein (review). *Koloproktologia*. 2024;23(1):162–171. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-162-171>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Курзанов Анатолий Николаевич, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия; тел.: +7 (988) 247-12-76; e-mail: kurzanov@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Kurzanov Anatoliy Nikolaevich, Kuban State Medical University of the Russian Health Ministry, Sedina st., 4, Krasnodar, 350063, Russia; tel.: +7 (988) 247-12-76; e-mail: kurzanov@mail.ru

Дата поступления — 18.09.2023

Received — 18.09.2023

После доработки — 19.12.2023

Revised — 19.12.2023

Принято к публикации — 12.02.2024

Accepted for publication — 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КР) остается третьим наиболее распространенным типом рака и занимает второе место по смертности (9,4% среди всех смертей от рака) согласно глобальной статистике рака [1]. Ведущей причиной смерти пациентов и рецидивов является появление новых подтипов КРР и приобретенная резистентность к используемым в настоящее время методам лечения [2]. В целом КРР характеризуется высокой гетерогенностью из-за влияния различных генетических факторов и факторов окружающей среды [3]. К факторам, связанным с колоректальным онкогенезом, относятся повреждение ткани кишечника, наличие патогенных микроорганизмов и персистенция воспалительных реакций, которые могут приводить к предраковым поражениям, прогрессирующим в сторону новообразования [4]. Важно, что неопластические клетки находятся под сильным влиянием внеклеточного матрикса и окружающих клеток, известных вместе как микроокружение опухоли [5,6]. Двусторонняя связь между опухолью и ее микроокружением осуществляется за счет высвобождения аутокринных и паракринных факторов. Как следствие, в опухолевых клетках запускаются многочисленные молекулярные механизмы, способствующие их агрессивным способностям [7]. В этом случае опухолевые клетки демонстрируют изменения в своей клеточной полярности и приобретают мезенхимоподобный фенотип. Этот процесс, известный как эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) связывают с приобретением признаков раковых стволовых клеток (РСК) [8,9], которые представляют собой фракцию клеток опухоли, обладающую способностью к самообновлению, дифференцировке и лекарственной устойчивости [10]. Вышеупомянутые события

связаны с развитием более агрессивного фенотипа клеток КРР.

Значительные успехи были достигнуты в понимании биологии КРР и основных механизмов, связанных с онкогенезом этого заболевания, для поиска новых подходов к его диагностике и терапии. Известно, что несколько митогенных сигнальных путей играют ключевую роль в поддержании роста и пролиферации КРР. Активация передачи сигналов ERK1/2 MAPK очень часто встречается при КРР [11]. Появляется все больше доказательств того, что активация пути PI3K/Akt связана с КРР и может преобразовать дифференцированную слизистую оболочку толстой кишки человека в менее дифференцированный и более злокачественный фенотип. Akt, вероятно, является основной киназой, которая опосредует эффекты PI3K на рост и прогрессирование опухоли [12]. Akt сверхэкспрессируется при раке толстой кишки, и коррелирует с пролиферацией клеток и ингибированием апоптоза, а также с различными клинико-патологическими параметрами, такими как степень инвазии, инфильтрация сосудов, метастазирование в лимфатические узлы, стадия опухоли и химиорезистентность [13]. Регулятором обоих сигнальных путей PI3K/Akt и MAPK является нерецепторная протеинтирозинкиназа Src. Поскольку у 80% пациентов с КРР наблюдается нарушение регуляции экспрессии Src, что связано с метастазированием и лекарственной устойчивостью, ингибирование Src может быть перспективным подходом для лечения КРР [14].

В настоящем обзоре его авторы сочли целесообразным познакомить отечественных читателей с информацией о взаимосвязи КРР и уникального мультипотентного биологически активного фактора — паратгормон-родственного протеина (ПТГрП), ассоциированного, по данным мировой литературы, с развитием многих видов онкозаболеваний.

Было показано, что ПТГрП экспрессируется такими опухолями пищеварительной системы, как рак поджелудочной железы [15], желудка [16], пищевода [17], толстой кишки [18], а также ряда других систем и органов [19,20,21], и что опухолевая секреция этого белка ответственна за образование и распространение опухолей. Это определяет активную разработку фармакологических субстанций на основе аналогов этого белка, а также его пептидных доменов и исследование возможности их применения в качестве лекарственных средств.

Взаимосвязь паратгормон-родственного протеина и колоректального онкогенеза

В 1987 году тремя независимыми группами ученых [22,23,24] были опубликованы результаты исследований, в которых был обнаружен и выделен из различных злокачественных опухолей неизвестный ранее белок, который обладал высокой N-концевой гомологией с паратиреоидным гормоном и частично сходной с ним биологической активностью. Сходство этого белка по структуре и биологической активности с паратиреоидным гормоном определило его ныне существующее название — паратиреоидный гормон-родственный белок (Parathyroid hormone-related protein).

За прошедшие годы многочисленными исследованиями было установлено широкое распространение этого белка в различных нормальных и онкотрансформированных тканях, описаны многочисленные виды его биологической активности, эндокринный, паракринный, аутокринный и интракринный механизмы действия в физиологических и патологических реакциях, доказана его ведущая роль в органогенезе [25–28]. Поскольку ПТГрП широко распространен в нормальных тканях, его секреция опухолями, вероятно, представляет собой зютопическую гиперпродукцию, а не эктопическую продукцию этого белка. Эволюционное родство позволяет паратиреоидному гормону (ПТГ) и ПТГрП связываться с одним общим рецептором (PTH1R), активация которого запускает реализацию плейотропных функций ПТГ и ПТГрП [29]. Впоследствии было установлено, что ПТГрП продуцируется опухолевыми клетками многочисленных видов рака, способствуя пролиферации, выживаемости, инвазии опухолевых клеток и опосредуя гиперкальцемию. Избыточная продукция опухолью и высвобождение в циркулирующую кровь ПТГрП стимулирует резорбцию костной ткани и реабсорбцию почечного кальция и, таким образом, роль этого протеина в развитии злокачественной гиперкальцемии была выяснена.

Взаимосвязь ПТГрП и колоректальных новообразований изучалась более четверти века. В ранней

работе Malakouti S. и соавт. оценили экспрессию ПТГрП с помощью иммуногистохимического окрашивания в образцах тканей нормальной слизистой оболочки толстой кишки, полипов и колоректальной карциномы, удаленных от одних и тех же пациентов [30]. В нормальной толстой кишке 94,3% образцов тканей были отрицательными в отношении иммунореактивности ПТГрП. В полипах толстой кишки только 22,6% клеток показали положительное иммуноокрашивание, тогда как 91,5% образцов рака толстой кишки были положительными на ПТГрП. В случае полипов интенсивность окрашивания составляла 1-3+; однако все образцы аденокарциномы окрашивались с интенсивностью 4+. В положительных образцах иммунореактивность присутствовала по всей цитоплазме железистого эпителия. Эти результаты показывают, что экспрессия ПТГрП повышена в ткани рака толстой кишки по сравнению с нормальной слизистой оболочкой толстой кишки и полипами. Кроме того, экспрессия, по-видимому, выше в полипах, чем в нормальной толстой кишке. Целью исследования Nishihara M. и соавт. было выяснение связи ПТГрП с онкогенезом и прогрессированием колоректальной аденокарциномы [31]. Иммуногистохимия, методы гибридизации и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией использовались для оценки экспрессии ПТГрП в онкотрансформированной колоректальной ткани. Ни в одной из аденом фонового неопухового эпителия слизистой оболочки не было выявлено иммуноокрашивания ПТГрП. Напротив, ПТГрП экспрессировался в 94,4% колоректальных аденокарцином. Иммунореактивность ПТГрП была выше в низкодифференцированных аденокарциномах, чем в высокодифференцированных. Экспрессия ПТГрП значительно коррелировала с дифференцировкой, лимфатической инвазией, метастазами в лимфатические узлы, метастазами в печень и классификацией Dukes. Транскрипты ПТГрП также были обнаружены в резецированных колоректальных аденокарциномах человека с помощью RT-PCR. Эти данные свидетельствуют о том, что ПТГрП связан с канцерогенезом, дифференцировкой, прогрессированием и прогнозом колоректальных аденокарцином.

Роль ПТГрП в прогрессии клеточного цикла, пролиферации и миграции клеток колоректального рака

Тот факт, что ПТГрП и его рецептор PTHR1 были обнаружены в нормальном и толстокишечном эпителии [32], ясно указывает на то, что ПТГрП является фактором, который действует как локальный регулятор посредством паракринного/аутокринного пути [33]. Эти исследования вместе с другими, проведенными *in vitro* [34], предоставили информацию о том, как

этот протеин действует через аутокринный/интракринный механизмы действия. Различные клеточные модели играют важную роль в понимании клеточных событий, связанных с патофизиологическими условиями при КРР человека, поскольку это гетерогенное заболевание с тремя различными, но частично перекрывающимися молекулярными фенотипами, отражающими различные формы нестабильности ДНК [35]. Исследования *in vitro* показали, что пролиферация и миграция клеток линии LoVo, полученных из КРР, увеличивались, когда эти клетки сверхэкспрессировали ПТГрП [36]. О положительной корреляции в клетках линии рака толстой кишки человека LoVo между экспрессией ПТГрП и активностью внутриклеточного белка Rac1 из суперсемейства GTPаз, которые играют критические роли в регуляции различных клеточных процессов, включая реорганизацию актинового цитоскелета, развитие клеточного цикла, клеточную миграцию и выживание клеток сообщили Mula R.V. и соавт. [37]. Нокдаун интегрин $\alpha\beta4$, который активируется ПТГрП, сводит на нет опосредованное ПТГрП усиление активации Rac1. Интегрин $\alpha\beta4$ дает синергический сигнал с рецепторами фактора роста, чтобы активировать путь фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K). В совокупности эти наблюдения свидетельствуют о связи между активностью ПТГрП и Rac1 через интегрин $\alpha\beta4$, что приводит к усилению миграции и инвазии клеток. Исследование взаимосвязи ПТГрП и КРР было продолжено *in vitro* с использованием других клеточных линий: Caco-2 и HCT116. Клетки Caco-2 происходят из аденокарциномы толстой кишки человека и спонтанно дифференцируются *in vitro* в стандартных условиях культивирования, таким образом, проявляя энтероцитоподобные структурные и функциональные характеристики. Клеточная линия карциномы толстой кишки человека HCT116 демонстрирует более агрессивный фенотип из-за гиперактивирующих мутаций в генах KRAS и PIK3CA [35,38]. Ранее было показано, что как в клетках Caco-2, так и в клетках HCT116 экспрессируется PTH1R, и что экзогенный ПТГрП модулирует прогрессирование клеточного цикла и оказывает пролиферативное и защитное действие посредством сигнальных путей MAPK и PI3-киназы/Akt [39,40]. Обнаружено, что введение ПТГрП увеличивает количество живых клеток Caco-2. ПТГрП индуцирует фосфорилирование и ядерную транслокацию ERK 1/2, α p38 MAPK и Akt, не влияя на фосфорилирование JNK. Кроме того, зависимое от ПТГрП фосфорилирование ERK восстанавливается при ингибировании активности PI3K. После ядерной транслокации MAPK факторы транскрипции ATF-1 и CREB активировались двухфазным образом. Кроме того, ПТГрП индуцирует транслокацию в ядро β -катенина,

белка, играющего ключевую роль в поддержании роста и пролиферации колоректального рака, и увеличивает количество как позитивных регуляторов клеточного цикла c-Myc, так и циклина D. Исследования с ERK1/2, α p38 MAPK и PI3K показали, что ПТГрП регулирует пролиферацию клеток Caco-2 посредством этих сигнальных путей.

Эти данные расширяют существующие представления о роли экзогенного ПТГрП в опухолевых клетках кишечника и позволяют выявить сигнальные пути, участвующие в митогенном действии этого белка на клетки Caco-2 [41]. В исследованиях, выполненных в той же лаборатории [42], в клетках КРР была обнаружена активация под действием ПТГрП нерецепторной тирозинкиназы Src, протеинкиназы C, фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), протеинкиназы B или Akt — киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK) 1/2 и, таким образом, получены доказательства того, что в обеих клеточных линиях ПТГрП индуцирует миграцию клеток через сигнальный путь RSK/ERK1/2, но не через p38 MAPK. Martín M.J. и соавт. [43] исследовали потенциальные терапевтические мишени для остановки роста клеток колоректального рака, подвергшихся воздействию ПТГрП. Целью этой работы было исследование влияния ПТГрП на митогенные каскады, активируемые в ответ на воздействие этого белка, в двух клеточных линиях КРР с фенотипическими различиями (клетки Caco-2 и клетки HCT116), а также изучение молекулярных механизмов в этих двух типах опухолевых клеток. Авторы продемонстрировали, что длительное введение ПТГрП ксено-трансплантатам голых мышей активирует ERK 1/2 MAPK и другие компоненты митогенных сигнальных путей. Кроме того, эти результаты показывают, что Src, протеинкиназы C и Akt играют роль в сигнальном механизме, приводящем к активации ERK 1/2 MAPK с помощью ПТГрП в двух клеточных линиях КРР, которые фенотипически различаются.

В совокупности эти результаты показали, что в клетках КРР ПТГрП модулирует прогрессирование и пролиферацию клеточного цикла посредством модуляции нескольких митогенных путей, таких как PI3K, Akt, ERK1/2 MAPK, p38 MAPK и RSK. Чтобы подтвердить, что зафиксированные результаты были исключительно опосредованы ПТГрП (1-34) и включали только активацию PTHR1, Novoa Díaz M.B. и соавт. [44] использовали антитело против PTHR1 для блокирования взаимодействия ПТГрП/PTHR1, а затем оценили состояние активной ERK1/2 в этих условиях, поскольку эта киназа, которая участвует в большинстве процессов, индуцированных ПТГрП. Было установлено, что антитело против PTHR1 полностью подавляло ответ как клеток Caco-2, так и клеток HCT116 на ПТГрП, указывая на то, что активация ERK

в клетках, полученных из КРР, является результатом взаимодействия ПТГрП/PTHR1.

Влияние ПТГрП на ангиогенез колоректального рака

Известно, что опухолевый ангиогенез является одним из основных механизмов, с помощью которых опухоли могут генерировать кровеносные сосуды, и является важным процессом для роста и метастазирования рака, который может влиять на терапевтическую эффективность. Он строго регулируется тонким балансом между проангиогенными и антиангиогенными факторами и модулируется различными сигнальными путями. При раке этот баланс нарушается из-за повышенного высвобождения проангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), которые продуцируются опухолевыми клетками и микроокружением опухоли, стимулируя эндотелиальные клетки и способствуя ангиогенезу опухоли [45]. Нарушение этого баланса влияет на прогрессирование КРР [46]. Из-за этого дисбаланса сосуды опухоли формируются не полностью, аномальные, извилистые, нерегулярные, расширенные и проницаемые, имеют слабые сращения, мало перicytот и неполную базальную мембрану и не различаются по венам, капиллярам или артериолам.

Известно, что сигнальные пути, регулируемые ПТГрП, в клеточных линиях, полученных из КРР, могут участвовать в ангиогенезе [39] (Calvo N. et al., 2014). В недавнем исследовании Calvo N. и соавт. [47] изучили, регулирует ли ПТГрП экспрессию проангиогенных факторов в клеточных линиях Сасо-2 и НСТ 116, чтобы оценить влияние этого цитокина на ангиогенез, связанный с прогрессией опухоли. Авторы наблюдали, что ПТГрП увеличивает уровни информационной РНК VEGF, HIF-1 α и матриксной металлопротеиназы 9 посредством сигнальных путей ERK1/2 и PI3K/Akt в обеих клеточных линиях, а также выявили повышенные уровни VEGF в опухолях ксенотрансплантата НСТ116, обработанных ПТГрП, по сравнению с контрольными опухолями. Эти результаты дополнялись наличием клеток, формирующих структуры с характеристиками новообразованных сосудов и положительно окрашенных на кластер эндотелиальных маркеров дифференцировки сосудов [47]. Возможность количественно различать неоваскуляризацию опухоли и ранее существовавшие сосуды важна, поскольку эти данные дают более точную информацию при оценке ангиогенеза опухоли. В целом эти результаты представляют собой первое свидетельство, связанное с механизмом действия ПТГрП, который приводит к его проангиогенным эффектам при КРР.

Представленные результаты предполагают взаимодействие между опухолевыми клетками и их

микроокружением через проангиогенные факторы. В этой связи Calvo N. и соавт. [47] дополнительно оценили молекулярные перекрестные взаимосвязи между опухолевыми клетками и эндотелиальными клетками. С этой целью были использованы кондиционированные среды клеточных линий Сасо-2 и НСТ 116 КРР, а также включили клеточную линию НМЕС-1 в качестве модели эндотелиальных клеток. Установлено, что кондиционированная среда из обеих клеточных линий колоректального рака, подвергшихся воздействию ПТГрП, увеличивает количество клеток, миграцию и образование трубчатых структур в эндотелиальных клетках НМЕС-1, тогда как нейтрализующее антитело против VEGF уменьшало этот ответ. Кроме того, предварительная инкубация кондиционированных сред с антителом против VEGF, уменьшала их стимулирующее действие на эндотелиальные клетки [47]. Это указывает на то, что ПТГрП увеличивает экспрессию VEGF в клетках Сасо-2 и клетках НСТ116 с последующим его высвобождением в культуральную среду. Этот фактор, в свою очередь, оказывает проангиогенное действие на эндотелиальные клетки. Эти данные расширили представления о механизме действия ПТГрП, так как этот цитокин действует не только непосредственно на клетки КРР, но и оказывает свои эффекты, выступая посредником между опухолью и ее микроокружением.

Участие ПТГрП в формировании химиорезистентности клеток колоректального рака

Вышеприведенные данные предполагают, что ПТГрП может участвовать в других событиях, связанных с поведением клеток КРР. У большинства людей с метастатическим КРР в конечном итоге наблюдается клиническая неудача (то есть рецидив или прогрессирование заболевания). Химиорезистентность является частой причиной неэффективности лечения пациентов с КРР. Отсутствие ответа на лечение препаратами первой линии делает их потенциальными кандидатами на системную терапию второй линии. Известно, что в развитии лекарственной устойчивости опухолевых клеток участвуют несколько механизмов. Что касается недавних данных, программа EMT, индукция свойств раковых стволовых клеток и ангиогенез выделяются как ключевые события в этом процессе [48].

В настоящее время два химиотерапевтических агента, одобренных в качестве паллиативных препаратов первой и второй линии при КРР — это оксалиплатин и иринотекан [49–51]. Известно, что ПТГрП может опосредовать химиорезистентность в опухолевых клеточных линиях, полученных из предстательной железы и остеосаркомы [52,33]. В недавнем исследовании было изучено участие ПТГрП в развитии

химиорезистентности к препаратам, обычно используемым в терапии КРР [44]. Для получения ответа на вопрос может ли ПТГрП быть основным фактором наблюдаемой химиорезистентности к СРТ-11 клеточные линии Сасо-2 и НСТ116 обрабатывали ПТГрП с последующим воздействием иринотеканом (10 мкМ). Авторы обнаружили, что экзогенное добавление ПТГрП ослабляло эффект цитостатика в обеих клеточных линиях. Эти результаты позволили предположить, что ПТГрП способствует химиорезистентности клеток КРР к иринотекану [44]. Ответ опухолевых клеток на этот препарат под действием ПТГрП включает сигнальный путь ERK [33]. Исследования, проведенные Paillas S. и соавт. [53], показали, что путь p38 MAPK также модулирует чувствительность клеток КРР к иринотекану. Другие исследователи сообщили, что активация ERK 1/2 MAPK в клеточной линии НСТ116 может вызывать устойчивость и к оксалиплатину [54].

Доксорубин — еще один химиотерапевтический агент, который был эффективен при лечении распространенного КРР. Однако побочные эффекты, связанные с его применением в высоких дозах, и развитие химиорезистентности представляют собой серьезную проблему для эффективного лечения [55,56]. Было показано, что обработка клеток НСТ116 ПТГрП ослабляла цитотоксичность, индуцированную оксалиплатином и доксорубицином. Это указывает на то, что ПТГрП способствует устойчивости к различным типам цитотоксических агентов. Возможно, механизмы, запускаемые этим цитокином, изменяют специфические мишени или передачу сигналов этих препаратов. В последующем исследовании было показано участие рецепторного пути Met в агрессивном поведении клеток КРР, индуцированном ПТГрП [57]. Met представляет собой рецептор с тирозинкиназной активностью, экспрессируется в нормальных тканях и участвует в различных физиологических процессах, таких как эмбриональное развитие и заживление ран [58]. Met aberrантно активируется при многих типах злокачественных новообразований человека, и его нерегулируемая активность коррелирует с агрессивными признаками опухоли, такими как аномальная пролиферация и выживаемость, что приводит к росту опухоли, локальной инвазии и метастазированию. Гиперэкспрессия Met или его нарушение регуляции может привести к злокачественной трансформации клеток и способствует развитию и прогрессированию различных типов рака, включая КРР [59,60]. Более того, этот рецептор сверхэкспрессируется и/или может aberrантно активироваться несколькими механизмами в клетках КРР, вызывая развитие и прогрессирование опухоли [41,61]. Более того, нарушение регуляции Met также связано с лекарственной

устойчивостью клеток рака толстой кишки [62]. Несколько исследований продемонстрировали сверхэкспрессию этого рецептора в опухолевой ткани пациентов с КРР. В связи с этим ингибирование Met широко исследуется в качестве дополнения к обычной терапии [63,64]. Сигнальный путь Met, индуцированный ПТГрП, участвует в клеточных событиях, связанных с агрессивным поведением клеток НСТ116 человека. ПТГрП ослабляет цитотоксический эффект иринотекана, оксалиплатина или доксорубина в клетках НСТ116 человека через сигнальный путь Met.

Предполагают, что экспрессия и активность Met регулируются сигнальными путями, запускаемыми связыванием ПТГрП с рецептором PTHR1 [57]. Авторы наблюдали, что экзогенный ПТГрП модулирует экспрессию белка Met и генов в клетках НСТ116. При КРР сигнальный путь Met связан с эволюцией опухоли, а также с устойчивостью к химиотерапевтическим препаратам [59]. В настоящее время ингибирование этого рецептора широко изучается в качестве дополнительной терапии к традиционным методам лечения КРР [63]. Использование ингибитора киназы Met SU11274 вместе с иринотеканом, оксалиплатином и доксорубицином повышает чувствительность клеток КРР к этим препаратам, что свидетельствует об участии Met в химиорезистентности, индуцированной ПТГрП. SU11274 предотвращает активацию Met, поскольку является конкурентным АТФ-ингибитором каталитической активности Met [65]. Тот факт, что обнаружено значительное снижение жизнеспособности и миграции клеток НСТ116 в присутствии ингибитора Met, а также обращение индукции мезенхимального фенотипа даже в присутствии ПТГрП, указывает на то, что Met в основном участвует в молекулярных механизмах, которые задействованы в этих клеточных ответах на действие ПТГрП. Исследования *in vitro* позволили предположить существование механизма, основанного на действии ПТГрП на регуляцию экспрессии гена Met, а также на его активацию посредством киназы Src и пути MAPKs [57]. После активации передача сигналов Met приводит к молекулярным изменениям в опухолевых клетках, что способствует химиорезистентности к иринотекану, оксалиплатину или доксорубину. Вероятно, активация экспрессии Met также участвует в индукции событий, связанных с агрессивным поведением клеток КРР. На сегодняшний день наблюдения *in vitro* показывают, что связывание ПТГрП с его рецептором, PTHR1, способствует регуляции экспрессии гена Met, а также его активации через киназу Src и путь MAPKs. После активации передача сигналов Met приводит к молекулярным изменениям в опухолевых клетках, что способствует событиям, связанным с агрессивным поведением

клеток КРР. Показано, что ПТГрП *in vivo* модулирует экспрессию маркеров, связанных с прогрессирующим опухолем (включая Met), а также собственного рецептора.

Влияние ПТГрП на модуляцию программы эпителиально-мезенхимального перехода и других событий, связанных с инвазией опухоли

Факты о том, что ПТГрП способствует химиорезистентности клеток КРР и ангиогенезу, связанному с этими опухолевыми клетками, явились логической предпосылкой для исследований участия этого мультипотентного цитокина также и в других событиях, связанных с прогрессирующим опухолем. Процесс инвазии требует приобретения характеристик опухолевыми клетками и присутствия различных факторов окружающей среды, которые участвуют в remodelировании внеклеточного матрикса, таких как матриксные металлопротеиназы (ММП). Ранее было установлено, что ММП-7 избыточно экспрессируется у 80% пациентов с КРР [66]. Novoa Díaz M.B. и соавт. [44] в экспериментах *in vitro* также обнаружили, что обработка ПТГрП вызывает увеличение транскрипции ММП-7 в клетках КРР. В этом же исследовании было изучено влияние ПТГрП на морфологические изменения в клетках КРР, связанные с прогрессией опухоли, включая роль ПТГрП в процессе эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), который считается важным этапом в развитии различных опухолей. Во время ЭМП эпителиальные клетки уменьшают межклеточную адгезию и приобретают мезенхимальные свойства, повышающие их способность к миграции и инвазии, признанные характеристики опухолевых клеток [67].

Carrière P. и соавт. [68] были получены результаты, позволившие констатировать, что ПТГрП модулирует экспрессию факторов и способствует морфологическим изменениям, связанным с ЭМП, в клеточной линии HCT116, полученной из КРР. ПТГрП увеличивал экспрессию белка SPARC (secreted protein acidicrichincystein), который регулирует пролиферацию и взаимодействие клеток матрикса. SPARC участвует в ЭМП, в клетках HCT116, но не в клетках Caco-2. ПТГрП также увеличивал экспрессию SPARC и его последующее высвобождение из эндотелиальных клеток HMEC-1. Кондиционированная среда обработанных ПТГрП клеток HMEC-1 индуцировала ранние изменения, связанные с ЭМП в клетках HCT116. Более того, обработка SPARC клеток HCT116 усиливала модуляцию ПТГрП в экспрессии Е-кадгерина и миграции клеток. Эти результаты свидетельствуют о новом действии ПТГрП на прогрессирующее КРР с участием микроокружения в модуляции событий, связанных с ЭМП. Также показано, что ключевые молекулярные механизмы,

связанные с ЭМП, наблюдаемой в этой клеточной линии в ответ на ПТГрП, не были обнаружены в более дифференцированных и менее агрессивных клетках Caco-2. Разница в ответе обеих клеточных линий, полученных из КРР, указывает на новый механизм действия ПТГрП, где его эффект зависит от различной агрессивности клеточной линии.

Результаты исследования также показали, что ПТГрП паракринным образом участвует в событиях, связанных с агрессивным поведением клеток КРР. Тот факт, что этот цитокин устанавливает связь между клетками КРР и эндотелиальными клетками HMEC через молекулярные факторы, способствующие опухолеассоциированному ангиогенезу, явился основанием для анализа того, как ПТГрП способствует взаимодействию между опухолевой клеткой и клетками из ее микроокружения. В недавней работе было продемонстрировано, что этот цитокин действует на эндотелиальные клетки, способствуя высвобождению факторов, которые вносят вклад в программу ЭМП в клетках, полученных из КРР [68]. Анализ влияния ПТГрП на программу ЭМП, а также другие программы, связанные со злокачественным прогрессирующим, включая инициацию раковых стволовых клеток (РСК), свидетельствует о том, что программа ЭМП тесно связана с фенотипом РСК, регулируя их особенности [9]. В клетках, полученных из КРР, ПТГрП модулирует экспрессию белка маркеров клеточной поверхности, широко связанных с РСК толстой кишки, возможно, участвуя в инициации и репрограммировании этой клеточной субпопуляции. Учитывая все эти результаты, авторы констатировали, что ПТГрП участвует в модуляции нескольких событий, связанных с агрессивным фенотипом колоректальных опухолевых клеток. Действие аутокринных и паракринных факторов, происходящих из опухоли и их стромы, может способствовать ряду событий, способствующих фенотипической и генетической гетерогенности опухолевых клеток, влияющих на эффективность используемых в настоящее время методов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПТГрП в клетках КРР способствует выживанию, прогрессирующему клеточного цикла, пролиферации, миграции и химиорезистентности, а также модулирует экспрессию маркеров, связанных с инвазией, ангиогенезом, переходом от эпителия к мезенхиме и особенности раковых стволовых клеток. Показано, что введение ПТГрП увеличивает экспрессию нескольких маркеров, связанных с онкогенными событиями. Установлены факты, свидетельствующие об участии ПТГрП в приобретении клетками КРР агрессивного

фенотипа, и описаны молекулярные механизмы, задействованные в этих процессах. ПТГрП индуцирует события, связанные с прогрессированием КРР не только своим прямым действием на кишечные клетки, но также и своим влиянием на клетки микроокружения опухоли, способствуя развитию молекулярных и морфологических изменений в клетках опухоли. ПТГрП и его эффекторы могут быть вовлечены в онкогенез и/или прогрессирование заболевания КРР, а также могут влиять на успех химиотерапевтического лечения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Курзанов А.Н., Дурлештер В.М.

Сбор и обработка материалов: Быков М.И., Дурлештер В.М..

Написание текста: Курзанов А.Н.

Редактирование: Курзанов А.Н., Быков М.И.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Anatoly N. Kurzanov, Vladimir M. Durlleshter

Collection and processing of the material: Mikhail I. Bykov, Vladimir M. Durlleshter

Writing of the text: Anatoliy N. Kurzanov

Editing: Anatoliy N. Kurzanov, Mikhail I. Bykov

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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 Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660
2. Novoa Díaz MB, Martín MJ, Gentili C. Tumor microenvironment involvement in colorectal cancer progression via Wnt/ β -catenin pathway: Providing understanding of the complex mechanisms of chemoresistance. *World J Gastroenterol.* 2022a;28(26):3027–3046. doi: 10.3748/wjg.v28.i26.3027
3. Sagaert X, Vanstapel A, Verbeek S. Tumor Heterogeneity in Colorectal Cancer: What Do We Know So Far? *Pathobiology.* 2018; 85(1-2):72–84. doi: 10.1159/000486721
4. Koliaraki V, Pallangyo CK, Greten FR, et al. Mesenchymal Cells in Colon Cancer. *Gastroenterology.* 2017;152(5):964–979. doi: 10.1053/j.gastro.2016.11.049
5. Sandberg TP, Stuart MPME, Oosting J, et al. Increased expression of cancer-associated fibroblast markers at the invasive front and its association with tumor-stroma ratio in colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2019;19(1):284. doi: 10.1186/s12885-019-5462-2
6. Yahaya MAF, Lila MAM, Ismail S, et al. Tumour-Associated Macrophages (TAMs) in Colon Cancer and How to Reeducate Them. *J Immunol Res.* 2019;2019:2368249. doi: 10.1155/2019/2368249
7. Unterleuthner D, Neuhold P, Schwarz K, et al. Cancer-associated fibroblast-derived WNT2 increases tumor angiogenesis in colon cancer. *Angiogenesis.* 2020;23(2):159–177. doi: 10.1007/s10456-019-09688-8
8. Qian Y, Wu X, Yokoyama Y, et al. E-cadherin-Fc chimera protein matrix enhances cancer stem-like properties and induces mesenchy-

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Курзанов Анатолий Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; ORCID 0000-0002-0566-256X
Дурлештер Владимир Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача краевой клинической больницы № 2 по хирургии, заведующий кафедрой хирургии №3 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; ORCID 0000-0002-7420-0553

Быков Михаил Ильич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий эндоскопическим отделением № 2, ГБУЗ НИИ — ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, профессор кафедры хирургии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России; ORCID 0000-0002-2000-3407

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Anatoliy N. Kurzanov — 0000-0002-0566-256X

Vladimir M. Durlleshter — 0000-0002-7420-0553

Mikhail I. Bykov — 0000-0002-2000-3407

- mal features in colon cancer cells. *Cancer Sci.* 2019;110(11):3520–3532. doi: 10.1111/cas.14193
9. Ning X, Wang C, Zhang M, et al. Ectopic Expression of miR-147 Inhibits Stem Cell Marker and Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT)-Related Protein Expression in Colon Cancer Cells. *Oncol Res.* 2019;27(4):399–406. doi: 10.3727/096504018X15179675206495
10. Hatano Y, Fukuda S, Hisamatsu K, et al. Multifaceted Interpretation of Colon Cancer Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1446. doi: 10.3390/ijms18071446
11. Cheruku HR, Mohamedali A, Cantor DI, et al. Transforming growth factor- β , MAPK and Wnt signaling interactions in colorectal cancer. *EuPA Open Proteomics.* 2015;8:104–115. doi: 10.1016/j.euprot.2015.06.004
12. Pandurangan AK. Potential targets for prevention of colorectal cancer: a focus on PI3K/Akt/mTOR and Wnt pathways. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(4):2201–5. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.4.2201
13. Khaleghpour K, Li Y, Banville D, et al. Involvement of the PI 3-kinase signaling pathway in progression of colon adenocarcinoma. *Carcinogenesis.* 2004;25(2):241–8. doi: 10.1093/carcin/bgg195
14. Chen J, Elfiky A, Han M, et al. The role of Src in colon cancer and its therapeutic implications. *Clin Colorectal Cancer.* 2014;13(1):5–13. doi: 10.1016/j.clcc.2013.10.003
15. Iresjö BM, Kir S, Lundholm K. Parathyroid hormone related protein (PTHrP) in patients with pancreatic carcinoma and overt signs of disease progression and host tissue wasting. *Transl Oncol.* 2023;36:101752. doi: 10.1016/j.tranon.2023.101752
16. Iino C, Shimoyama T, Akemoto Y, et al. Humoral hypercalcemia due to gastric carcinoma secreting parathyroid hormone-related

- protein during chemotherapy: a case report. *Clin J Gastroenterol*. 2016;9(2):68–72. doi: 10.1007/s12328-016-0636-9
17. Deans C, Wigmore S, Paterson-Brown S, et al. Serum parathyroid hormone-related peptide is associated with systemic inflammation and adverse prognosis in gastroesophageal carcinoma. *Cancer*. 2005;103(9):1810–8. doi: 10.1002/cncr.20972
 18. Parri M, Chiarugi P. Rac and Rho GTPases in cancer cell motility control. *Cell Commun Signal*. 2010;8:23. doi: 10.1186/1478-811X-8-23
 19. Xu C, Wang Z, Cui R, et al. Co-expression of parathyroid hormone related protein and TGF-beta in breast cancer predicts poor survival outcome. *BMC Cancer*. 2015;15:925. doi: 10.1186/s12885-015-1873-x
 20. Wu CE, Wang CW, Huang WK, et al. Cytoplasmic and nuclear parathyroid hormone-related proteins are opposing prognostic factors in patients with non-small-cell lung cancer who have undergone curative resection. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(3):267–73. doi: 10.1093/jjco/hyu202
 21. Zhao Y, Su S, Li X. Parathyroid Hormone-Related Protein/Parathyroid Hormone Receptor 1 Signaling in Cancer and Metastasis. *Cancers (Basel)*. 2023;15(7):1982. doi: 10.3390/cancers15071982
 22. Burtis WJ, Wu T, Bunch C, et al. Identification of a novel 17,000-dalton parathyroid hormone-like adenylatecyclase-stimulating protein from a tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. *J Biol Chem*. 1987;262(15):7151–6.
 23. Moseley JM, Kubota M, Diefenbach-Jagger H, et al. Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(14):5048–52. doi: 10.1073/pnas.84.14.5048
 24. Strewler GJ, Stern PH, Jacobs JW, et al. Parathyroid hormonelike protein from human renal carcinoma cells. Structural and functional homology with parathyroid hormone. *J Clin Invest*. 1987;80(6):1803–7. doi: 10.1172/JCI113275
 25. Soki FN, Park SI, McCauley LK. The multifaceted actions of PTHrP in skeletal metastasis. *Future Oncol*. 2012;8(7):803–17. doi: 10.2217/fon.12.76
 26. McCauley LK, Martin TJ. Twenty-five years of PTHrP progress: from cancer hormone to multifunctional cytokine. *J Bone Miner Res*. 2012;27(6):1231–9. doi: 10.1002/jbmr.1617
 27. Luparello C. Parathyroid Hormone-Related Protein (PTHrP): A Key Regulator of Life/Death Decisions by Tumor Cells with Potential Clinical Applications. *Cancers (Basel)*. 2011;3(1):396–407. doi: 10.3390/cancers3010396
 28. Naafs MAB. Parathyroid hormone related peptide (PTHrP): a mini-review. *Endocrinol Metab Int J*. 2017;5(6):321–328. doi: 10.15406/emij.2017.05.00139
 29. Zhao LH, Ma S, Sutkeviciute I, et al. Structure and dynamics of the active human parathyroid hormone receptor-1. *Science*. 2019;364(6436):148–153. doi: 10.1126/science.aav7942
 30. Malakouti S, Asadi FK, Kukreja SC, et al. Parathyroid hormone-related protein expression in the human colon: immunohistochemical evaluation. *Am Surg*. 1996;62(7):540–4; discussion 544–5.
 31. Nishihara M, Ito M, Tomioka T, et al. Clinicopathological implications of parathyroid hormone-related protein in human colorectal tumours. *J Pathol*. 1999;187(2):217–22. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199901)187:2<217::AID-PATH210>3.0.CO;2-O
 32. Watson PH, Fraher LJ, Hendy GN, et al. Nuclear localization of the type 1 PTH/PTHrP receptor in rat tissues. *J Bone Miner Res*. 2000;15(6):1033–44. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.1033
 33. Gagiannis S, Müller M, Uhlemann S, et al. Parathyroid hormone-related protein confers chemoresistance by blocking apoptosis signaling via death receptors and mitochondria. *Int J Cancer*. 2009;125(7):1551–7. doi: 10.1002/ijc.24471
 34. Bhatia V, Saini MK, Falzon M. Nuclear PTHrP targeting regulates PTHrP secretion and enhances LoVo cell growth and survival. *Regul Pept*. 2009; 158(1-3):149–55. doi: 10.1016/j.regpep.2009.07.008
 35. Ahmed D, Eide PW, Eilertsen IA, et al. Epigenetic and genetic features of 24 colon cancer cell lines. *Oncogenesis*. 2013;2(9):e71. doi: 10.1038/oncsis.2013.35
 36. Shen X, Mula RV, Evers BM, et al. Increased cell survival, migration, invasion, and Akt expression in PTHrP-overexpressing LoVo colon cancer cell lines. *Regul Pept*. 2007; 141(1-3):61–72. doi: 10.1016/j.regpep.2006.12.017
 37. Mula RV, Bhatia V, Falzon M. PTHrP promotes colon cancer cell migration and invasion in an integrin $\alpha 6 \beta 4$ -dependent manner through activation of Rac1. *Cancer Lett*. 2010;298(1):119–27. doi: 10.1016/j.canlet.2010.06.009
 38. Botchkina IL, Rowehl RA, Rivadeneira DE, et al. Phenotypic subpopulations of metastatic colon cancer stem cells: genomic analysis. *Cancer Genomics Proteomics*. 2009;6(1):19–29.
 39. Calvo N, Martín MJ, de Boland AR, et al. Involvement of ERK1/2, p38 MAPK, and PI3K/Akt signaling pathways in the regulation of cell cycle progression by PTHrP in colon adenocarcinoma cells. *Biochem Cell Biol*. 2014;92(4):305–15. doi: 10.1139/bcb-2013-0106
 40. Lezcano V, Gentili C, de Boland AR. Role of PTHrP in human intestinal Caco-2 cell response to oxidative stress. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Dec;1833(12):2834–2843. doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.029
 41. Martín MJ, Calvo N, de Boland AR, et al. Molecular mechanisms associated with PTHrP-induced proliferation of colon cancer cells. *J Cell Biochem*. 2014;115(12):2133–45. doi: 10.1002/jcb.24890
 42. Calvo N, Carriere P, Martín MJ, et al. RSK activation via ERK modulates human colon cancer cells response to PTHrP. *J Mol Endocrinol*. 2017;59(1):13–27. doi: 10.1530/JME-16-0216
 43. Martín MJ, Gigola G, Zwenger A, et al. Potential therapeutic targets for growth arrest of colorectal cancer cells exposed to PTHrP. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;478:32–44. doi: 10.1016/j.mce.2018.07.005
 44. Novoa Díaz MB, Carriere PM, Martín MJ, et al. Involvement of parathyroid hormone-related peptide in the aggressive phenotype of colorectal cancer cells. *World J Gastroenterol*. 2021;27(41):7025–7040. doi: 10.3748/wjg.v27.i41.7025
 45. Kong DH, Kim MR, Jang JH, et al. A Review of Anti-Angiogenic Targets for Monoclonal Antibody Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1786. doi: 10.3390/ijms18081786
 46. Battaglin F, Puccini A, Intini R, et al. The role of tumor angiogenesis as a therapeutic target in colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(3):251–266. doi: 10.1080/14737140.2018.1428092
 47. Calvo N, Carriere P, Martín MJ, et al. PTHrP treatment of colon cancer cells promotes tumor associated-angiogenesis by the effect of VEGF. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;483:50–63. doi: 10.1016/j.mce.2019.01.005
 48. Tsoumas D, Nikou S, Giannopoulou E, et al. ILK Expression in Colorectal Cancer Is Associated with EMT, Cancer Stem Cell Markers and Chemoresistance. *Cancer Genomics Proteomics*. 2018;15(2):127–141. doi: 10.21873/cgp.20071
 49. Parsons S, Maldonado EB, Prasad V. Comparison of Drugs Used for Adjuvant and Metastatic Therapy of Colon, Breast, and Non-Small Cell Lung Cancers. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e202488. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2488
 50. Guglielmi AP, Sobrero AF. Second-line therapy for advanced colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2007;1(2):57–63.
 51. Mocellin S, Baretta Z, Roqué I, et al. Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD006875. doi: 10.1002/14651858.CD006875.pub3
 52. Cui Y, Sun Y, Hu S, et al. Neuroendocrine prostate cancer (NEPCa) increased the neighboring PCa chemoresistance via altering the PTHrP/p38/Hsp27/androgen receptor (AR)/p21 signals. *Oncogene*. 2016;35(47):6065–6076. doi: 10.1038/onc.2016.135
 53. Paillass S, Boissière F, Bibeau F, et al. Targeting the p38 MAPK pathway inhibits irinotecan resistance in colon adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2011;71(3):1041–9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2726

54. Chen Y, Deng G, Fu Y, et al. FOXC2 Promotes Oxaliplatin Resistance by Inducing Epithelial-Mesenchymal Transition via MAPK/ERK Signaling in Colorectal Cancer. *Onco Targets Ther.* 2020;13:1625–1635. doi: 10.2147/OTT.S241367
55. Naba NM, Tolay N, Erman B, et al. Doxorubicin inhibits miR-140 expression and upregulates PD-L1 expression in HCT116 cells, opposite to its effects on MDA-MB-231 cells. *Turk J Biol.* 2020;44(1):15–23. doi: 10.3906/biy-1909-12
56. Zhou X, Xiao D. Long non-coding RNA GAS5 is critical for maintaining stemness and induces chemoresistance in cancer stem-like cells derived from HCT116. *Oncol Lett.* 2020;19(5):3431–3438. doi: 10.3892/ol.2020.11471
57. NovoaDíaz MB, Carriere P, Gigola G, et al. Involvement of Met receptor pathway in aggressive behavior of colorectal cancer cells induced by parathyroid hormone-related peptide. *World J Gastroenterol.* 2022b;28(26):3177–3200. doi: 10.3748/wjg.v28.i26.3177
58. Choi YJ, Kim JH, Rho JK, et al. AXL and MET receptor tyrosine kinases are essential for lung cancer metastasis. *Oncol Rep.* 2017;37(4):2201–2208. doi: 10.3892/or.2017.5482
59. Mezquita B, Pineda E, Mezquita J, et al. LoVo colon cancer cells resistant to oxaliplatin overexpress c-MET and VEGFR-1 and respond to VEGF with dephosphorylation of c-MET. *Mol Carcinog.* 2016;55(5):411–9. doi: 10.1002/mc.22289
60. Wang S, Qiu J, Liu L, et al. CREB5 promotes invasiveness and metastasis in colorectal cancer by directly activating MET. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39(1):168. doi: 10.1186/s13046-020-01673-0
61. Ma DJ, Cao Z, Wang BS, et al. Effect of silencing hepatocyte growth factor receptor c-Met expression on biological characteristics of colon cancer cells. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2020;42(5):362–368. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-112152-20191106-00714
62. Cai P, Xie Y, Dong M, et al. Inhibition of MEIS3 Generates Cetuximab Resistance through c-Met and Akt. *Biomed Res Int.* 2020;2020:2046248. doi: 10.1155/2020/2046248
63. Shali H, Ahmadi M, Kafil HS, et al. IGF1R and c-met as therapeutic targets for colorectal cancer. *Biomed Pharmacother.* 2016;82:528–36. doi: 10.1016/j.biopha.2016.05.034
64. Lee SJ, Lee J, Park SH, et al. c-MET Over expression in Colorectal Cancer: A Poor Prognostic Factor for Survival. *Clin Colorectal Cancer.* 2018 Sep;17(3):165–169. doi: 10.1016/j.clcc.2018.02.013
65. Gao W, Bing X, Li M, et al. Study of critical role of c-Met and its inhibitor SU11274 in colorectal carcinoma. *Med Oncol.* 2013;30(2):546. doi: 10.1007/s12032-013-0546-3
66. Brabletz T, Jung A, Dag S, et al. beta-catenin regulates the expression of the matrix metalloproteinase-7 in human colorectal cancer. *Am J Pathol.* 1999;155(4):1033–8. doi: 10.1016/s0002-9440(10)65204-2
67. Chou YS, Yang MH. Epithelial-mesenchymal transition-related factors in solid tumor and hematological malignancy. *J Chin Med Assoc.* 2015;78(8):438–45. doi: 10.1016/j.jcma.2015.05.002
68. Carriere P, Calvo N, Novoa Díaz MB, et al. Role of SPARC in the epithelial-mesenchymal transition induced by PTHrP in human colon cancer cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2021;530:111253. doi: 10.1016/j.mce.2021.111253