

# Применение подхода *in silico* в исследовании критических генов, прогнозирующих химиотерапевтический ответ на оксалиплатин при лечении рака предстательной железы (обзор литературы)

М.В. Логинова<sup>1</sup>, В.Н. Павлов<sup>2</sup>, И.Р. Гилязова<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Республика Башкортостан, 450054 Уфа, проспект Октября, 73/1;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина 3;

<sup>3</sup> ФГБУН «Уфимский федеральный исследовательский центр РАН»; Республика Башкортостан, 450098 Уфа, проспект Октября, 71

**Контакты:** Мария Владиславовна Логинова [mariialoginova25@gmail.com](mailto:mariialoginova25@gmail.com)

Рак предстательной железы – ведущая причина смертности у мужчин. Существующие прогностические факторы позволяют дифференцировать степень злокачественности опухолей с высоким метастатическим потенциалом. В настоящее время лечение опухолей высокой степени злокачественности проводится с помощью гормональной терапии, к которой добавляются таксаны в случае, когда злокачественное новообразование становится устойчивым к кастрации. Исследования с другими лекарственными препаратами не учитывали генетический фон опухолей, и результаты большинства испытаний продемонстрировали низкие показатели ответа. В статье описан подход *in silico* для скрининга кандидатов в препараты, которые могут быть использованы в качестве альтернативы таксанам. Исследовано 86 генов, различающих опухоли высокой и низкой степени злокачественности, и выполнена идентификация нескольких генов, которые коррелировали с химиочувствительностью. В качестве примера предложен набор из 6 генов, уровни экспрессии которых могут прогнозировать чувствительность клеток к оксалиплатину. Исследование демонстрирует актуальность подхода к лечению рака предстательной железы высокой степени злокачественности и новые биомаркеры для прогнозирования клинического ответа опухоли.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, корреляция, химиочувствительность, сумма баллов по шкале Глисона, сайленсинг

**Для цитирования:** Логинова М.В., Павлов В.Н., Гилязова И.Р. Применение подхода *in silico* в исследовании критических генов, прогнозирующих химиотерапевтический ответ на оксалиплатин при лечении рака предстательной железы (обзор литературы). Онкоурология 2021;17(2):139–44. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-139-144.

## Application of the *in silico* approach in the study of critical genes predicting chemotherapeutic response to oxaliplatin in treatment of prostate cancer (literature review)

M.V. Loginova<sup>1</sup>, V.N. Pavlov<sup>2</sup>, I.R. Gilyazova<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Republic of Bashkortostan;

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Republic of Bashkortostan;

<sup>3</sup> Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences; 71 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450098, Republic of Bashkortostan

**Contacts:** Mariya Vladislavovna Loginova [mariialoginova25@gmail.com](mailto:mariialoginova25@gmail.com)

Prostate cancer is the leading cause of death among men. Existing prognostic factors make it possible to differentiate the degree of malignancy of tumors with high metastatic potential. Currently, the treatment of high-grade tumors is carried out with hormonal therapy, to which taxanes are added, when the malignant neoplasm becomes resistant to castration. Studies with other anti-cancer agents did not take into account the genetic background of the tumors, and most of the trials showed low response rates. The article describes an *in silico* approach for screening drug candidates that

can be used as an alternative to taxanes. Researched 86 genes that distinguish between high and low grade tumors, and identified several genes that correlated with chemosensitivity. As an example, a set of six genes has been proposed the expression levels of which can predict cell sensitivity to oxaliplatin. The study demonstrates the relevance of an approach to the treatment of high-grade prostate cancer and new biomarkers for predicting clinical tumor response.

**Key words:** prostate cancer, oxaliplatin, chemosensitivity, Gleason index, silencing

**For citation:** Loginova M.V., Pavlov V.N., Gilyazova I.R. Application of the *in silico* approach in the study of critical genes predicting chemotherapeutic response to oxaliplatin in treatment of prostate cancer (literature review). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(2):139–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-139-144.

## Введение

Каждый год в мире выявляют 1,3 млн новых случаев заболевания раком предстательной железы (РПЖ), в Европе – 449,8 тыс., в Азии – 297,2 тыс., в Северной Америке – 234,3 тыс., в США – 164,7 тыс. [1, 2]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужчин РПЖ занимает 2-е место после рака легкого, а его доля составляет 13,5 % [3]. Численность больных РПЖ в мире, состоящих на учете 5 лет, достигла 3,7 млн (96,7 на 100 тыс. населения). В России в 2019 г. в структуре онкологической заболеваемости РПЖ находился на 2-м месте (14,5 %) после рака легкого (17,4 %). Абсолютное число заболевших выросло в 2 раза по сравнению с 2007 г. (с 20,2 до 40,8 тыс.).

Химиотерапия в настоящее время является лидером в лечении РПЖ. Однако у определенного числа пациентов развивается устойчивость к химиотерапии. В последнее время появляется все больше исследований критических генов, участвующих в химиотерапевтическом ответе, который позволит предсказать лучший вариант лечения для пациентов.

Рак предстательной железы включает различные типы: от вялотекущего бессимптомного рака, характеризующегося медленно растущей опухолью, до прогрессирующего РПЖ, имеющего агрессивное течение и высокий уровень метастатического потенциала. Эта неоднородность показана 3 основными клиническими (биологическими) параметрами, которые можно оценить при постановке диагноза: простатическим специфическим антигеном, клинической стадией и гистопатологической градацией (дифференцировкой по шкале Глисона). Данные параметры применяются для прогнозирования исхода заболевания с относительно хорошей точностью [4].

Дифференцировка по шкале Глисона основана на микроскопических особенностях архитектуры опухоли, а сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) отражает степень дифференцировки клетки опухоли [5]. Долгое время индекс Глисона остается одним из самых важных прогностических показателей исхода заболевания, включая смерть [6].

Помимо клинической стадии индекс Глисона является решающим параметром для выбора терапии. РПЖ низкой степени злокачественности обычно чувствителен

к гормональной депривации, чего можно достичь с помощью хирургической кастрации или фармакологического лечения антиандрогенами, в то время как средняя продолжительность ответа превышает 3 года. РПЖ высокой степени злокачественности быстро становится устойчивым к гормональной терапии из-за изменения рецепторов андрогенов в результате мутации или амплификации гена [7]. Такие виды РПЖ называют устойчивыми к кастрации, но их также лечат препаратами для гормональной депривации. Когда РПЖ становится устойчив к кастрации, применяют доцетаксел – химиотерапевтический препарат 1-й линии. Несмотря на использование кабазитаксела [8], показатели выживаемости остаются низкими, что ставит вопрос о необходимости более эффективной альтернативы препаратам.

## Применение подхода *in silico*

Проведенные клинические испытания митоксантирона, эпирубицина, митомицина С, метотрексата, циклофосамида, 5-фторурацила, винорелбина и производных платины по отдельности или в комбинации не дали каких-либо убедительных результатов [9]. Было проведено несколько исследований с использованием таргетной терапии, которые показали обнадеживающие результаты [10]. Однако в исследованиях не учитывалась степень злокачественности опухоли, несмотря на то что были выявлены гены, для которых уровни экспрессии коррелировали с индексом Глисона [11].

В 2006 г. было выполнено исследование с идентификацией сигнатуры, включающей 86 генов, которые можно использовать для распознавания опухолей предстательной железы высокой и низкой степени злокачественности с точностью 76 % в наборе из 32 опухолей. Был применен подход *in silico* (термин, обозначающий компьютерное моделирование (симуляцию) эксперимента), который переводит сигнатуры чувствительности *in vitro* в инструменты для прогнозирования лекарственной чувствительности [12], чтобы определить химиотерапевтические препараты, отличные от таксанов, которые могут быть использованы для лечения РПЖ высокой степени злокачественности. Из общедоступной базы данных скрининга Национального института онкологии (National Cancer Institute, NCI)

в рамках программы Developmental Therapeutics Program были извлечены гены в сигнатуре, найдены корреляции уровней экспрессии генов на панели с чувствительностью 60 клеточных линий к 152 противоопухолевым препаратам. Среди большого числа корреляций идентифицирована сигнатура гена, которая показала избирательную чувствительность клеточных линий РПЖ к производному платины. На функциональном уровне выявлено, что подавление этих генов изменило чувствительность раковых клеток предстательной железы. Это позволяет сделать вывод о том, что это производное платины может быть потенциальным препаратом для лечения РПЖ высокой степени злокачественности.

Исследование *in silico* состоит из нескольких этапов:

- получение данных (данные об экспрессии 86 генов с прогнозируемой оценкой по шкале Глисона, о цитотоксичности ( $-\log IC_{50}$ ) 152 основных препаратов);
- проверка качества данных и исключение «выбросов»;
- определение взаимосвязи экспрессии генов и цитотоксичности препаратов;
- идентификация (положительная ( $r \geq 0,2$ ) или отрицательная ( $r \leq -0,2$ ) корреляция);
- определение интересующей пары ген/лекарство (протестировано *in vitro* на клеточных линиях РПЖ).

Извлечение данных происходило с помощью базы данных панелей NCI-60, которая находится в свободном доступе в рамках программы Developmental Therapeutics Program. Были извлечены профили экспрессии 86 генов, которые способны различить РПЖ высокой и низкой степени злокачественности, идентифицированных [13] по 60 клеточным линиям. Профили экспрессии генов *TOP2A*, *TOP1*, *MGMT* и *ABCB1* были выделены для независимого контроля, так как на нескольких моделях определено, что они связаны с активностью нескольких противоопухолевых препаратов.

Была найдена взаимосвязь между уровнем экспрессии этих 86 генов и чувствительностью к панели лекарственных средств с использованием свободно доступной базы данных NCI-60 из программы Developmental Therapeutics Program [14]. Извлечены данные об уровнях экспрессии 86 генов в 60 линиях раковых клеток на панели и чувствительности клеточных линий к 152 основным соединениям, которые представляют важнейшие классы антипролиферативных агентов (выраженные как значения  $\log IC_{50}$ ). После оценки качества данных и идентификации удалены сведения о 14 линиях клеток.

Гены *HSD17B3*, *HACE1*, *FTH1*, *MYBPC1* и *CD63* были исключены из анализа из-за отсутствия корреляций между различными доступными наборами данных экспрессии. Расчет корреляции уровней экспрессии генов с чувствительностью клеток к панели из 152 основных химиопрепаратов выполнен с помощью коэффициента Пирсона.

Определено, что повышенный уровень гена *TOP1* (кодирующего топоизомеразу 1) и экспрессия *TOP2A* (кодирующего топоизомеразу 2) коррелируют с чувствительностью к иринотекану (ингибитор клеточного фермента топоизомеразы 1) и митоксантрон (ингибитор фермента топоизомеразы 2) соответственно, а также более высокие уровни этих ферментов связаны с лучшим ответом на их ингибиторы [15]. Также обнаружено, что повышение уровня экспрессии *MGMT*, который кодирует фермент, необходимый для восстановления Об-метилгуанина [16], имеет большую устойчивость к алкилирующему агенту хлорозотоцину. Точно так же повышенная экспрессия гена *ABCB1* (*MDR1*) значительно коррелирует с большей устойчивостью к паклитакселу, что было подтверждено результатами многих исследований [17].

Для проверки функциональной значимости подхода *in silico* были проанализированы данные, которые получены для производных платины. Выявлена взаимосвязь, которая характерна для «классических» соединений платины или для диаминоциклогексилплатины. Уровни экспрессии генов *PRDX5*, *RAB6A*, *AZGP* и *TMPRSS2*, последний из которых реорганизуется в 50 % случаев РПЖ на поздних стадиях [18], коррелировали с чувствительностью только к цисплатину и карбоплатину. Напротив, уровни экспрессии генов *ATP5G3*, *CD59*, *EIF4AI*, *RHOT2*, *SHMT2*, *RPL13*, *PCCB*, *JUN*, *DPM1*, *CDKN2C* и *FLJ35093* достоверно взаимосвязаны с цитотоксичностью производных платины и в большинстве случаев с цитотоксичностью тетраплатины, но не с цитотоксичностью цисплатина. *HMGBI* – единственный ген, для которого уровни экспрессии коррелировали с чувствительностью ко всем производным платины.

Полученные результаты были проверены на функциональном уровне. Для этого определялось, могло ли временное «отключение» каждого из этих генов изменять чувствительность клеток к исследуемому препарату, но не к цисплатину (который использовался в качестве отрицательного контроля).

Сначала проводилась проверка эффективности репрессии генов с помощью количественных анализов полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Было показано, что только 9 генов могут быть репрессированы эффективно (на 50 % по сравнению с матричными РНК (мРНК), не имеющими направленного действия). Такое снижение уровня мРНК обычно связано с эффектами на рост клеток.

Также обнаружено, что временная репрессия генов *PCCB*, *MPHK*, *SHMT2*, *DPM1*, *RHOT2*, *CD59*, *EIF4AI* и *JUN* изменила ингибирование роста клеток, обработанных исследуемым цитостатиком (с двукратным изменением значения  $IC_{50}$ ), но не оказала значительного влияния на чувствительность клеток к цисплатину.

По итогам подхода *in silico* на функциональном уровне подтвердилось снижение регуляции гена *PCCB*.

Гены *SHMT2*, *DPM1* и *RHOT2* индуцировали устойчивость к производному платины в клетках РПЖ. Также было проверено влияние сайленсинга (подавление экспрессии) генов в клетках доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Обнаружено, что сайленсинг генов не оказывает значительного влияния на чувствительность клеток доброкачественной гиперплазии предстательной железы к платине.

Полученные результаты позволяют предположить, что в процессе наблюдения избирательных эффектов модуляции гена ответ на исследуемое производное платины выявлен с умеренно агрессивной клеточной линией, которая принадлежит к группе более агрессивного гормоночувствительного РПЖ.

В нескольких исследованиях сообщалось о транскрипторных сигнатурах, которые позволяли отличать ткани РПЖ от нормальной ткани [19]. Однако только в 3 исследованиях учитывалась степень злокачественности опухоли [20]. В 2 из них изучались сигнатуры с участием 29 и 41 гена [21–23]. Профили экспрессии были получены с мРНК, экстрагированной из немикродиссектированных тканей, что может привести к смещению из-за потенциального «загрязнения» прилегающей нормальной ткани, воспалительных клеток или эндотелиальных клеток, но генные классификаторы были клинически ассоциированы с опухолями низкой и высокой степени злокачественности [24, 25]. В 3-м исследовании, проведенном L. True и соавт., идентифицирована сигнатура экспрессии 86 генов на основе индекса Глисона с помощью микродиссекции опухоли в качестве исходного материала [26, 27]. В микрочипах присутствовали 7700 генов, которые могут дать информацию о степени злокачественности опухоли с точностью 76 %. В ходе исследования выявлены 382 корреляции уровней экспрессии 40 генов с чувствительностью *in vitro* хотя бы к 1 из 152 противоопухолевых препаратов. В клеточном метаболическом пути участвует 40 % идентифицированных генов, что отражает метаболические изменения, связанные с прогрессированием РПЖ и приобретением метастатического потенциала [28]. S. Puyo и соавт. в 2012 г. также выявили лекарственную природу этих корреляций в пределах класса соединений с идентификацией генных маркеров, специфичных для «классических» производных платины и диаминоциклогексилплатинов. Эти данные согласуются с результатами исследования *in silico*, в котором использовался тот же метод [29, 30] и показано, что цитотоксичность, вызванная лекарственным препаратом, запускает различные молекулярные пути, когда клетки обрабатываются цисплатином или карбоплатином, в отличие от других производных платины.

### Обсуждение

Целью обзора данного исследования было выявить альтернативу таксанам для лечения РПЖ высокой степени злокачественности с использованием

рационального подхода, учитывающего генетический фон агрессивных форм рака.

В клинических исследованиях S.M. Dhanasekaran и соавт., J. Luo и соавт., J.B. Welsh и соавт., C.J. Best и соавт. описаны транскриптомные маркеры, которые позволили отличить опухолевые ткани РПЖ от здоровых тканей [31–34]. Однако только в исследованиях D. Singh и соавт. в 2002 г., J. Lapointe и соавт. в 2004 г., L. True и соавт. в 2006 г. учитывали степень градации опухоли [27, 35–37].

В исследовании G.R. Cunha, L.M. Matrisian выявлено, что экспрессия определенных генов (таких как *SPARC*) сильно нарушена в стромальных клетках при различных видах рака [38]. Более того, эти генные классификаторы не могли различать смешанные классы 3 + 4 и 4 + 3, которые соответствуют индексу Глисона 7, но клинически связаны с низко- и высокодифференцированными опухолями соответственно [39].

В целом прогнозы *in silico* подтвердились на функциональном уровне. Низкий уровень экспрессии генов *PCCB*, *SHMT2*, *DPM1* и *RHOT2* в 3 клеточных линиях РПЖ индуцировал резистентность к исследуемому препарату в клетках, тогда как репрессия *CD59* и *JUN* сенсibilizировала клетки к препарату.

Вес каждого гена в прогнозировании реакций на производные платины продолжает изучаться. Обнаружено, что одновременная репрессия *SHMT2* и *PCCB* придавала устойчивость к препарату без существенного изменения чувствительности к цисплатину. Репрессия генов *EIF4A1*, *RPL13* и *CDKN2C* имела различные эффекты в зависимости от клеточной линии, и эти гены не могли быть использованы в качестве маркеров платинопроизводных реакций. Репрессия *EIF4A1* придавала устойчивость к препарату в клетках, но имела противоположные эффекты по сравнению с результатами *in silico* в обоих случаях [30].

Результаты исследования представили доказательство концепции, демонстрирующей актуальность подхода к идентификации альтернативных методов лечения РПЖ высокой степени злокачественности. С использованием данного метода идентифицирована и проверена на функциональном уровне сигнатура, которая показывает избирательную чувствительность клеточных линий РПЖ к производным платины. Это подразумевает, что данное производное платины может представлять собой альтернативное лечение РПЖ высокой степени злокачественности. Несмотря на то что число ответов было небольшим, результаты клинических испытаний с производными платины отдельно или в сочетании с 5-фторурацилом или капецитабином продемонстрировали некоторые интересные биологические реакции [40].

### Заключение

Данные, полученные с помощью подхода *in silico*, могут дать доступ к потенциальным лекарствам,

чувствительность клеток к которым можно предсказать на основе уровней экспрессии специфических генов, характеризующих РПЖ высокой степени злокачественности. Также поддерживается большой интерес

к изучению производных платины в целях выявления новых прогностических маркеров чувствительности к противоопухолевым препаратам и получения новой информации о роли этих генов и механизме их действия.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. et al. Cancer statistics 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
- Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. *Онкоурология* 2019;15(2):15–24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):15–24. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24.
- Zhao Z., Stephan C., Weickmann S. et al. Tissue-based microRNAs as predictors of biochemical recurrence after radical prostatectomy: what can we learn from past studies? *Int J Mol Sci* 2017;18(10):2023. DOI: 10.3390/ijms18102023.
- Epstein J. Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system. *Mod Pathol* 2018;31(S1):S47–63. DOI: 10.1038/modpathol.2017.133.
- Bulten W., Pinckaers H., van Boven H. et al. Automated deep-learning system for Gleason grading of prostate cancer using biopsies: a diagnostic study. *Lancet Oncol* 2020;21(2):233–41. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30739-9.
- Grasso S., Wu Y.M., Robinson D.R. et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature* 2012;487(7406):339–43. DOI: 10.1038/nature11125.
- Paller C.J., Antonarakis E.S. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Des Devel Ther* 2011;5:117–24. DOI: 10.2147/DDDT.S13029.
- Aloysius H., Hu L. Targeted prodrug approaches for hormone refractory prostate cancer. *Med Res Rev* 2015;35(3):554–85. DOI: 10.1002/med.21333.
- De Bono J.S., Logothetis C.L., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618.
- Penney K.L., Sinnott J.A., Fall K. et al. mRNA expression signature of Gleason grade predicts lethal prostate cancer. *Clin Oncol* 2011;29(17):2391–6. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6421.
- Zhang L., Wan S., Jiang Y. et al. Molecular elucidation of disease biomarkers at the interface of chemistry and biology. *J Am Chem Soc* 2017;139(7):2532–40. DOI: 10.1021/jacs.6b10646.
- Rosenberg E.E., Gerashchenko G.V., Hryshchenko N.V. et al. Expression of cancer-associated genes in prostate tumors. *Exp Oncol* 2017;39(2):131–7. PMID: 29483498.
- Klahan S., Huang C.C., Chien S.C. et al. Bioinformatic analyses revealed underlying biological functions correlated with oxaliplatin responsiveness. *Tumour Biol* 2016;37(1):583–90. DOI: 10.1007/s13277-015-3807-2.
- Hu Z., Zhang D., Hao J. et al. Induction of DNA damage and p21-dependent senescence by Riccardin D is a novel mechanism contributing to its growth suppression in prostate cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(2):397–407. DOI: 10.1007/s00280-013-2365-9.
- Kaina B., Margison G.P., Christmann M. et al. Targeting O6-methylguanine DNA methyltransferase with specific inhibitors as a strategy in cancer therapy. *Cell Mol Life* 2010;67(21):3663–81. DOI: 10.1007/s00018-010-0491-7.
- Fan L., Fei X., Zhu Y. et al. Comparative analysis of genomic alterations across castration-sensitive and castration-resistant prostate cancer via circulating tumor DNA sequencing. *J Urol* 2021;205(2):461–9. DOI: 10.1097/JU.0000000000001363.
- Abida W., Armenia J., Gopalan A. et al. Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline and somatic alterations that may affect clinical decision making. *JCO Precis Oncol* 2017;2017:PO.17.00029. DOI: 10.1200/PO.17.00029.
- Lin H.P., Lin C.Y., Hsiao P.H. et al. Difference in protein expression profile and chemotherapy drugs response of different progression stages of LNCaP sublines and other human prostate cancer cells. *PLoS One* 2013;8(12):e82625. DOI: 10.1371/journal.pone.0082625.
- Berg K.D., Vainer B., Thomsen F.B. et al. Protein expression in diagnostic specimens is associated with increased risk of progression during active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol* 2014;66(5):851–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.058.
- Flavin R., Pettersson A., Hendrickson W.K. et al. SPINK1 protein expression and prostate cancer progression. *Clin Cancer Res* 2014;20(18):4904–11. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1341.
- Lei G., Liu S., Yang X., He C. TRIM29 reverses oxaliplatin resistance of P53 mutant colon cancer cell. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021;2021:8870907. DOI: 10.1155/2021/8870907.
- Chen Z., Gerke T., Bird V. et al. Trends in gene expression profiling for prostate cancer risk assessment: a systematic review. *Biomed Hub* 2017;2(2):1–15. DOI: 10.1159/000472146.
- Liu S., Garcia-Marques F., Zhang C.A. et al. Discovery of CASP8 as a potential biomarker for high-risk prostate cancer through a high-multiplex immunoassay. *Sci Rep* 2021;11(1):7612. DOI: 10.1038/s41598-021-87155-5.
- Zhang B., Zhang Z., Hu H. et al. Novel gene signatures predictive of patient recurrence-free survival and castration resistance in prostate cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(4):917. DOI: 10.3390/cancers13040917.
- Downes M.R., Xu B., van der Kwast T.H. et al. Gleason grade patterns in nodal metastasis and corresponding prostatectomy specimens: impact on patient outcome. *Histopathology* 2019;75(5):715–22. DOI: 10.1111/his.13938.
- True L., Coleman I., Hawley S. et al. A molecular correlate to the Gleason grading system for prostate adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(29):10991–6. DOI: 10.1073/pnas.0603678103.
- Heger Z., Gumulec J., Cernei N. et al. Relation of exposure to amino acids involved in sarcosine metabolic pathway on behavior of non-tumor and malignant prostatic cell lines. *Prostate* 2016;76(7):679–90. DOI: 10.1002/pros.23159.

29. Cortelo P.C., Demarque D.P., Dusi R.G. et al. A molecular networking strategy: high-throughput screening and chemical analysis of Brazilian cerrado plant extracts against cancer cells. *Cells* 2021;10(3):691. DOI: 10.3390/cells10030691.
30. Puyo S., Houédé N., Kauffmann A. et al. Gene expression signature predicting high-grade prostate cancer responses to oxalipatin. *Mol Pharmacol* 2012;82(6):1205–16. DOI: 10.1124/mol.112.080333.
31. Dhanasekaran S.M., Barrette T.R., Ghosh D. et al. Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer. *Nature* 2001;412:822–6. DOI: 10.1038/35090585.
32. Luo J., Duggan D.J., Chen Y. et al. Human prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: molecular dissection by gene expression profiling. *Cancer Res* 2001;61(12):4683–8.
33. Welsh J.B., Sapinoso L.M., Su A.I. et al. Analysis of gene expression identifies candidate markers and pharmacological targets in prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61(16):5974–8.
34. Best C.J., Gillespie J.W., Yi Y. et al. Molecular alterations in primary prostate cancer after androgen ablation therapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(19 Pt 1):6823–34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0585.
35. Amaro A., Esposito A., Gallina A. et al. Validation of proposed prostate cancer biomarkers with gene expression data: a long road to travel. *Cancer Metastasis Rev* 2014;33(2–3):657–71. DOI: 10.1007/s10555-013-9470-4.
36. Lapointe J., Li C., Giacomini C.P., Giacomini C. et al. Genomic profiling reveals alternative genetic pathways of prostate tumorigenesis. *Cancer Res* 2007;67(18):8504–10. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0673.
37. Singh D., Febbo P.G., Ross K. et al. Gene expression correlates of clinical prostate cancer behavior. *Cancer Cell* 2002;1:203–9. DOI: 10.1016/s1535-6108(02)00030-2.
38. Cunha G.R., Matrisian L.M. It's not my fault, blame it on my microenvironment. *Differentiation* 2002;70(9–10):469–72. DOI: 10.1046/j.1432-0436.2002.700901.x.
39. Alonso J.C.C., Reis L.O., Garcia P.V. et al. Steroid hormone receptors as potential mediators of the clinical effects of dutasteride: a prospective, randomized, double-blind study. *Am J Mens Health* 2017;11(1):126–33. DOI: 10.1177/1557988315602961.
40. Gasent Blesa J.M., Marco V.G., Giner-Bosch V. et al. Phase II trial of oxaliplatin and capecitabine after progression to first-line chemotherapy in androgen-independent prostate cancer patients. *Am J Clin Oncol* 2011;34(2):155–9. DOI: 10.1097/COC.0b013e3181d6b453.

**Вклад авторов**

М.В. Логинова: разработка дизайна статьи, написание текста рукописи;  
В.Н. Павлов, И.Р. Гилязова: обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

M.V. Loginova: developing the article design, article writing;  
V.N. Pavlov, I.R. Gilyazova: reviewing of publications of the article's theme.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

М.В. Логинова / M.V. Loginova: <https://orcid.org/0000-0002-1550-6069>  
В.Н. Павлов / V.N. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>  
И.Р. Гилязова / I.R. Gilyazova: <https://orcid.org/0000-0001-9499-5632>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 06.11.2020. **Принята к публикации:** 20.04.2021.  
**Article submitted:** 06.11.2020. **Accepted for publication:** 20.04.2021.