



© Д.И. Азовский¹, Л.В. Спирина^{1,2}, С.Г. Афанасьев¹, А.В. Августинович¹,
А.Б. Доспан², А.В. Чебодаева²

Экспрессия ганкирина в ткани опухоли ободочной кишки, связь с клинико-морфологическими параметрами опухоли

¹Научно-исследовательский институт онкологии - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

© D.I. Azovsky¹, L.V. Spirina^{1,2}, S.G. Afanasiev¹, A.V. Avgustinovich¹, A.B. Dospan², A.V. Chebodaeva²

Expression of Gankyrin in Colon Cancer Tissues, Association with Clinical and Morphological Parameters of the Tumor

¹Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

²Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, the Russian Federation

Введение. В настоящее время большое значение придается белку ганкирину, который первоначально был идентифицирован как компонент 26S протеасомы. Роль ганкирина как опухолевого онкогена была установлена при различных типах рака человека. Цель исследования заключалась в изучении экспрессии ганкирина в опухоли ободочной кишки, в связи с экспрессией транскрипционных, ростовых факторов и компонентов АКТ/mTOR сигнального пути.

Материал и методы. В исследование было включено 56 пациентов с колоректальным раком в возрасте от 43 до 75 лет (средний возраст составил 54 года). Пациенты получали комбинированное лечение, которое включало неoadъювантную химиотерапию по схеме FOLFOX, либо XELOX, а также хирургическую резекцию пораженного участка кишки в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ. Экспрессия ганкирина, транскрипционных, ростовых факторов и компонентов АКТ/mTOR сигнального пути определяли методом ПЦР в реальном времени.

Результаты. При наличии отдаленных метастазов заболевания отмечено снижение экспрессии ганкирина в 2,4 раза по сравнению с больными со стадией заболевания T1-2N0-2M0. Экспрессия ганкирина в высокодифференцированных опухолях снижалась в 4,3 и 2,9 раза соответственно, по сравнению с умереннодифференцированными и низкодифференцированными опухолями. При наличии стойкой стабилизации опухолевого процесса уровень мРНК ганкирина снижался в 4,0 раза по сравнению с пациентами с частичной регрессией. Отмечается рост экспрессии 70S 6 киназы, NF-kB p50 и PD-1 в 3,2; 5,2 и 41,0 раза у больных с повышенной экспрессией (> 1,0 Усл. Ед.) на фоне снижения экспрессии VHL в 51,1 раза по сравнению с пациентами с пониженной экспрессией ганкирина.

Выводы. Выявлены особенности экспрессии ганкирина, транскрипционных, ростовых факторов, компонентов АКТ/mTOR сигнального пути, рецепторов и лигандов программированной клеточной гибели, степенью дифференцировки опухоли, а также ответом опухоли на проведённое лечение.

Introduction. A protein gankyrin, which was originally identified as a component of the 26S proteasome, is now of great importance. Gankyrin can function as an oncogene in various types of human cancers.

Aim. To examine the expression of gankyrin in colon tumors, in relation to the expression of transcription factors, growth factors and components of the AKT/mTOR signaling pathway.

Materials and methods. The study included 56 patients diagnosed with colorectal cancer aged 43 to 75 years (mean age 54 years). Patients received combined treatment, which included neoadjuvant chemotherapy according to the FOLFOX or XELOX scheme, and surgical resection of the affected area of the intestine performed in the clinics of the Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center. Expression of gankyrin, transcription and growth factors, and components of the AKT/mTOR signaling pathway were determined by real-time PCR.

Results. In case of distant metastases, a 2.4-fold decrease in gankyrin expression was observed compared to patients with T1-2N0-2M0 stage cancer. Gankyrin expression was decreased 4.3- and 2.9-fold in highly differentiated tumors compared to moderately differentiated and low-differentiated tumors, respectively. In case of durable tumor growth stabilization, the level of gankyrin mRNA decreased 4.0-fold compared to patients with partial regression. There was a 3.2-; 5.2- and 41.0-fold increase in the expression of 70S 6 kinase, NF-kB p50 and PD-1 in patients with increased expression (> 1.0 CU) against a 51.1-fold decrease in VHL expression compared to patients with reduced gankyrin expression.

Conclusion. The study revealed features of expression of gankyrin, transcription factors, growth factors, AKT/mTOR signaling pathway components, receptors and ligands of programmed cell death, the degree of tumor differentiation, as well as tumor response to treatment.

Ключевые слова: колоректальный рак; компоненты АКТ/mTOR сигнального пути; транскрипционные и ростовые факторы; PD; PD-L1; PD-L2; ганкирин

Для цитирования: Азовский Д.И., Спирина Л.В., Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Доспан А.Б., Чебодаева А.В. Экспрессия ганкирина в ткани опухоли ободочной кишки, связь с клинико-морфологическими параметрами опухоли. *Вопросы онкологии*. 2024;70(1):76–81.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-76-81

✉ Контакты: Азовский Даниил Игоревич, azovdaniil@yandex.ru

Keywords: colorectal cancer; АКТ/mTOR signaling pathway components; transcription and growth factors; PD; PD-L1; PD-L2; gankyrin

For Citation: Azovsky D.I., Spirina L.V., Afanasiev S.G., Avgustinovich A.V., Dospan A.B., Chebodaeva A.V. Expression of gankyrin in colon cancer tissues, association with clinical and morphological parameters of the tumor. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024;70(1):76–81. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-76-81

Введение

Колоректальный рак (КРР) относится к наиболее распространенной злокачественной патологии кишечника, к основным факторами риска которой относят синдром наследственного полипозного рака толстой кишки и синдром Линча [1]. В настоящее время большое внимание уделяется изучению молекулярно-генетических маркеров, связанных с активацией множества процессов онкогенеза [2].

Ключевым сигнальным каскадом, определяющим особенности пролиферации опухолевых клеток, является АКТ/mTOR путь [3]. Он состоит из фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), АКТ и mTOR, значимых компонентов внутриклеточных каскадов, активация которых сопровождается опухолевой прогрессией [4, 5]. Считается, что уровень данных маркеров коррелирует с эффективностью противоопухолевой терапии, в т. ч. и таргетной [3]. Особенности регуляции АКТ/mTOR сигнального пути часто связаны с распространением заболевания и формированием объективного ответа на терапию [6]. Мутации белка PTEN, ключевого онкосупрессора, выявляются при развитии рака ободочной кишки и способствуют развитию резистентности к противоопухолевому лечению [4, 7, 8].

В настоящее время большое значение придается белку ганкирину, который первоначально был идентифицирован как компонент 26S протеасомы [7]. Роль ганкирина как опухолевого онкогена была установлена при различных типах рака человека. Считается, что ганкирин может регулировать опухолевые супрессоры посттрансляционно. Взаимодействуя с белком ретинобластомы (Rb) и циклин-зависимой киназой 4 (CDK4), онкобелок способствует фосфорилированию и инактивации Rb и активирует фактор транскрипции E2F [6]. Недавние сообщения продемонстрировали, что ганкирин влияет на клеточную пролиферацию посредством активации путей PI3K/АКТ и IL-6/STAT3 [8]. Кроме того, считается, что PSMD10 необходим для активации транскрипционной активности фактора NFκB, изменяя иммуногенность опухоли [9, 10]. Цель исследования заключалась в изучении экспрессии

ганкирина в опухоли ободочной кишки, в связи с экспрессией транскрипционных, ростовых факторов и компонентов АКТ/mTOR сигнального пути.

Материал и методы

В исследование было включено 56 пациентов с диагнозом КРР в возрасте от 43 до 75 лет (средний возраст составил 54 года). Пациенты получали хирургическое или комбинированное лечение, включая неoadъювантную химиотерапию с учетом местной распространенности процесса, в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ. Восемь больных имели стадию заболевания T1N0M0, 10 человек — T2N0M0, 14 больных — T3N0-2M0 и 24 человека — T4N0-2M0. Наличие региональных метастазов (N1-2) было зафиксировано у 26 больных. Высокодифференцированная аденокарцинома выявлена у 18 больных, умеренно-дифференцированная — у 26 и низкодифференцированная — у 12 больных. Частичная регрессия опухоли были отмечена у 46 больных и стабилизация — у 10.

Материалом исследования являлись образцы опухолевой и неизменной ткани, полученные при проведении оперативного лечения, находящиеся на расстоянии не менее 1 см от границы опухолей, которые после забора замораживались и хранились при температуре 80 °С.

Выделение РНК. РНК выделяли с помощью набора RNeasy mini Kit, содержащего ДНК-азу I (Qiagen, Germany). Для оценки количества выделенной РНК на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA) оценивали концентрацию и чистоту выделенной РНК. Концентрация РНК составила от 80 до 250 нг/мкл, A260/A280 = 1.95–2.05; A260/A230 = 1.90–2.31. Целостность РНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA) и набора R6K ScreenTape (Agilent Technologies, USA). RIN составил 5.6–7.8.

Количественная ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Уровень экспрессии генов оценивали при помощи количественной обратно-транскриптазной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR)

с использованием красителя SYBR Green на амплификаторе iCycler (Bio-Rad, USA). Для получения кДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора ОТ m-MuLV-RH (БиоЛабмикс, Россия) со случайными гексануклеотидными праймерами в соответствии с инструкцией к набору. ПЦР ставили в трех репликах в объеме 25 мкл, содержащем 12,5 мкл БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (БиоЛабмикс, Россия), 300 нМ прямого и обратного праймеров и 50 нг кДНК: *PSMD10* F 5'-GCCAGTGAATGATAAAGACGAT-3', R 5'-TGTTACCCTCAGTGTCTTGGAT-3'; *CAIX*: F 5'-GTTGCTGTCTCGCTTGGAA-3', R 5'-CAGGGTGTGAGAGGGGTGT-3'; *HIF-1a*: F 5'-CAAGAACCTACTGCTAATGCCA-3', R 5'-TTGGTGAGGCTGTCCGA-3'; *EPAS1*: F 5'-TGGAGTATGAAGAGCAAGCCT-3', R 5'-GGGAACCTGCTCTTGGCTGT-3'; *NFKB1*: F 5'-CGTGTAACCAAGCCCTAAA-3', R 5'-AACCAAGAAAGGAAGCCAAGT-3'; *RELA*: F 5'-GGAGCACAGATACCACCAAGA-3', R 5'-GGGTTGTTGTTGGTCTGGAT-3'; *VEGFA*: F 5'-AGGGCAGAATCATCACGAA-3', R 5'-TCTTGCTCTATCTTTCTTTGGTCT-3'; *KDR*: F 5'-AACACAGCAGGAATCAGTCA-3', R 5'-GTGGTGTCTGTGTCATCGGA-3'; *4-BP1*: F 5'-CAGCCCTTTCTCCCTCACT -3', R 5'-TTCCAAGCACATCAACCT -3'; *AKT1*: F 5'-CGAGGACGCCAAGGAGA -3', R 5'-GTCATCTTGGTCAGGTGGTGT -3'; *C-RAF*: F 5'-TGGTGTGCTCCTGCTCCCT -3', R 5'-ACTGCCTGCTACCTTACTTCCT -3'; *GSK3b*: F 5'-AGACAAGGACGGCAGCAA -3', R 5'-TGGAGTAGAAGAAATAACGCAAT-3'; *70S kinase alpha*: F 5'-CAGCACAGCAAATCCTCAGA -3', R 5'-ACACATCTCCCTCTCCACCTT -3'; *m-TOR*: F 5'-CCAAAGGCAACAAGCGAT-3', R 5'-TTCACCAAACCGTCTCCAA -3'; *PDK1*: F 5'-TCACCAGGACAGCCAATACA -3', R 5'-CTCCTCGGTCATCTTCA -3'; *VHL*: F 5'-GGCAGGCGAATCTCTTGA-3', R 5'-СТАТТТСТТТАCTCAGCACCATT-3'; *PD-L2*: F 5'-GTTCCACATACCTCAAGTCCAA-3', R 5'-АТАGCACTGTTCACTTCCCTCTT-3'; *PD-L1*: F 5'-AGGGAGAATGATGGATGTGAA-3', R 5'-АТСАТТСАСААССАСТАТСАТ-3'; *PD-1-1*: F 5'-СТGGGCGGTGCTACAАСТ-3', R 5'-СТТСТGCCCTTCTCTCTGTCA-3'; *GAPDH*: F 5'-GGAAGTCAGGTGGAGCGA-3', R 5'-GCAACAATATCCACTTTACCAGA-3'.

Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл — 94 °C, 10 мин. — предварительная денатурация; 40 циклов — 1 шаг 94 °C, 10 сек. и 2 шаг 20 сек. — при температуре 60 °C. Праймеры были подобраны с использованием программы Vector NTI Advance 11.5 и базы данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore>).

В качестве референсного гена использовали ген «домашнего хозяйства» фермента GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase), и уровень экспрессии каждого целевого гена нормализовали по отношению к экспрессии GAPDH. Количественный анализ экспрессии проводили по 2ΔΔCt по отношению к конститутивно-экспрессируемому гену-рефери фермента GAPDH.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 12.0. Проверку нормальности проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Результаты определения экспрессии генов представлены как Me (Q1; Q3). Значимость различий независимых параметров оценивали по критерию Манна – Уитни. Был проведен непараметрический корреляционный анализ с расчетом коэффициента Спирмена. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В результате проведенного исследования выявлена связь экспрессии ганкирина с распространением опухоли, степенью дифференцировки опухоли и эффективностью терапии (табл. 1). Кроме того, выявлены ассоциации между экспрессией показателя и снижением уровня гистологической организации опухоли. Экспрессия ганкирина в высокодифференцированных опухолях снижалась в 4,3 и 2,9 раза соответственно, по сравнению с умереннодифференцированными и низкодифференцированными аденокарциномами. Следует отметить зависимость уровня ганкирина от эффективности проведенной терапии. При наличии стойкой стабилизации опухолевого процесса уровень мРНК ганкирина снижался в 4,0 раза по сравнению с пациентами с частичной регрессией.

В табл. 2 представлено изменение экспрессии компонентов АКТ/mTOR сигнального пути в зависимости от пониженной ($< 1,0$) и повышенной ($> 1,0$) экспрессии ганкирина. Отмечается рост экспрессии 70S 6 киназы, NF-kB p50 и PD-1 в 3,2; 5,2 и 41,0 раза у больных с повышенной экспрессией ($> 1,0$ Усл. Ед.) на фоне снижения экспрессии VHL в 51,1 раза по сравнению с пациентами с пониженной экспрессией ганкирина. Для подтверждения полученных данных был проведен корреляционный анализ. Были выявлены ассоциации между экспрессией ганкирина и PD-1 ($r = 0,34$; $p = 0,007$) и между экспрессией ганкирина и VHL ($r = -0,42$; $p = 0,05$).

Обсуждение

Выявлено изменение экспрессии ганкирина в зависимости от локальной стадии и лимфогенной распространенности, снижения уровня

Таблица 1. Экспрессия ганкирина в ткани первичной опухоли, Me (Q1; Q3)

	n	Экспрессия ганкирина, Усл. Ед.
Стадия T		
T1N0M0	8	1,40 (1,07; 1,74)
T2N0M0	10	6,96 (0,81; 6,96)
T3N0-2M0	14	0,66 (0,41; 1,07)
T4 N0-2M0	24	0,91 (0,31; 1,73)
Стадия N		
T1-2N0M0	30	1,0 (0,44; 6,96)
T3-4N1-2M0	26	0,66 (0,41; 2,46)
Степень дифференцировки опухоли		
Высокодифференцированные	18	4,29 (0,81; 6,96) \$
Умереннодифференцированные	26	1,0 (0,35; 1,91)**; \$
Низкодифференцированные	12	0,34 (0,02; 0,66)**; \$
Эффективность терапии		
частичная регрессия	46	1,18 (0,91; 6,96)
стабилизация	10	0,29 (0,02; 2,46)#

Примечание: * — значимость различий по сравнению с пациентами без регионарных метастазов, $p < 0,05$; ** — значимость различий по сравнению с высокодифференцированными опухолями, $p < 0,05$; # — значимость различий по сравнению с пациентами с частичной регрессией, $p < 0,05$; \$ — значимость различий по критерию Крускала - Уоллиса

Таблица 2. Экспрессия компонентов, АКТ/mTOR сигнального пути, транскрипционных, ростовых факторов, рецепторов и лигандов программированной клеточной гибели в ткани опухоли в группах с пониженной (< 1,0 Усл. Ед.) и повышенной (> 1,0 Усл. Ед.) экспрессией ганкирина

Показатель	экспрессия ганкирина < 1,0 Усл. Ед.	экспрессия ганкирина > 1,0 Усл. Ед.
Компоненты АКТ/mTOR сигнального пути		
4EBP1, Усл. Ед.	1,92 (0,02; 92,37)	1,35 (0,69; 2,65)
АКТ, Усл. Ед.	2,24 (1,19; 2,94)	0,83 (0,54; 1,58)
c-RAF	0,47 (0,01; 4)	1,91 (0,71; 2,51)
GSK-3β	0,6 (0,11; 7,31)	1,36 (0,53; 2,52)
70S 6 киназа	0,39 (0,02; 4,76)	1,25 (0,73; 19,31)*
m-TOR, Усл. Ед.	0,025 (0; 5,74)	2,045 (0,54; 3,49)
PDK1, Усл. Ед.	2,24 (0,18; 27,42)	1 (0,33; 5,97)
PTEN, Усл. Ед.	1,15 (0,12; 11,56)	4,97 (0,32; 34,78)
Транскрипционные и ростовые факторы		
NF-kB p65, Усл. Ед.	11,81 (0,06; 51,36)	3,93 (1,09; 9,13)
NF-kB p50, Усл. Ед.	0,71 (0,06; 2,19)	3,73 (2,71; 14,03)*
VEGFR2, Усл. Ед.	0,45 (0,24; 8)	2,15 (1,03; 7,71)
VEGF, Усл. Ед.	2,03 (0; 54,7)	2,72 (1,96; 3,68)
CAIX, Усл. Ед.	0,36 (0; 1,35)	3,18 (0,07; 6,45)
HIF-1, Усл. Ед.	1,23 (0,1; 2)	2,87 (0,78; 12,38)
HIF-2, Усл. Ед.	2,46 (1; 9,23)	3,26 (0,15; 11,96)
VHL, Усл. Ед.	18,87 (4; 54)	0,37 (0; 1,11)*
Рецепторы и лиганды программированной клеточной гибели		
PD-1, Усл. Ед.	0,05 (0; 0,08)	2,05 (0,08; 3,65)*
PD-L1, Усл. Ед.	4,33 (0,44; 47,73)	1,87 (1,21; 14,5)
PD-L2, Усл. Ед.	4,74 (0,01; 33,34)	1,08 (0,2; 1,65)

Примечание: * — значимость различий по сравнению с экспрессией ганкирина < 1,0 Усл. Ед.; $p < 0,05$

гистологической организации опухолевой дифференцировки, а также в зависимости от ответа опухоли на проведенную неоадьювантную химиотерапию. Отмечается снижение экспрессии данного показателя, что находится в противоречии с ранее полученными данными и, возможно, в большей степени связано с биологическими особенностями опухоли. При повышенной экспрессии ганкирина, отмечалось повышение экспрессии 70S 6 киназы, NF- κ B p50 и PD-1, на фоне снижения экспрессии VHL.

Факт связи молекулярных особенностей развития колоректального рака, изменение экспрессии компонентов АКТ/mTOR сигнального пути при наличии локорегиональных метастазов опухоли и эффективности противоопухолевой терапии выявлен в ранее проведенных исследованиях [2]. Дополнительно показано влияние онкопротеина на активацию клеточной пролиферации при стимулировании сигнальных каскадов [7, 8] для активации транскрипционных и ростовых факторов, в т. ч. изменения опухолевого микроокружения [6, 10].

Не стоит забывать о связи активности протеасом, их субъединичного состава с развитием колоректального рака, при котором активация данной системы связана с прогрессированием заболевания [11]. При этом PMSD10, АТФ-независимая субъединица протеасом, определяет активность данного комплекса. В проведенном исследовании была показана связь данного онкопротеина с особенностями сигнальных каскадов, что сопровождается развитием инвазивного и метастатического потенциала опухоли. Выявлены ассоциации между низкой экспрессией ганкирина, распространением опухоли, низкой дифференцировкой аденокарциномы и стабилизацией патологического процесса при неадьювантной химиотерапии [12]. Стоит отметить, что такие биологические особенности опухоли могут быть связаны с гиперэкспрессией белка фон Хиппель-Линдау (VHL). Известно, что белок VHL играет важную регуляторную роль в неоангиогенезе [13]. Вероятно, активацией процессов роста и развития новых сосудов происходит под влиянием онкопротеина ганкирина, что в случае рака ободочной кишки приводит к распространению заболевания и снижению ответа опухоли на проводимое лечение.

Выводы

Таким образом, в результате проведенного исследования были выявлены особенности экспрессии ганкирина, транскрипционных, ростовых факторов, компонентов АКТ/mTOR сигнального пути, рецепторов и лигандов программированной клеточной гибели, ассоцииро-

ванные со степенью дифференцировки опухоли, а также ее ответом на проведенное лечение. Выявленный факт согласуется с ранее проведенными исследованиями о молекулярных особенностях опухоли.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ, протокол № 22 от 28.11.2022. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study was approved by the ethics committee of the Research Institute of Oncology, Tomsk NRMC. Protocol № 22 dated 28.11.2022. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Азовский Д.И. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Спирина Л.В. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Афанасьев С.Г. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Августинович А.В. — написание текста рукописи;

Доспан А.Б. — обзор публикаций по теме статьи;

Чебодаева А.В. — написание текста рукописи.

Authors' contributions

Azovsky D.I. — manuscript writing, review of publications related to the topic of the article;

Spirina L.V. — data acquisition, analysis and interpretation, manuscript writing;

Afanasiev S.G. — data acquisition and analysis of the obtained data;

Avgustinovich A.V. — manuscript writing;

Dospan A.B. — review of publications related to the topic of the article;

Chebodaeva A.V. — manuscript writing.

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

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2021: 239. ISBN: 978-5-85502-275-9. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2020. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation 2021: 239. ISBN: 978-5-85502-275-9. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>. (In Rus)].
- Спирина Л.В., Тарасова А.С., Добродеев А.Ю. и др. Молекулярные маркеры развития колоректального рака, связь с объективным ответом опухоли на лечение. Вопросы онкологии. 2022; 68: 85-90.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-1-85-90>. [Spirina L.V., Tarasova A.S., Dobrodeev A.Yu., et al. Molecular markers of colorectal cancer, association with objective tumor response to treatment. *Vopr. Onkol.* 2022; 68: 85-90.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-1-85-90>. (In Rus)].
- Narayanankutty A., Nambiattil S., Mannarakkal S. Phytochemicals and Nanoparticles in the Modulation of PI3K/Akt/mTOR Kinases and its Implications in the Development and Progression of Gastrointestinal Cancers: A Review of Preclinical and Clinical Evidence. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2023; 18: 307-324.-DOI: <https://doi.org/10.2174/1574892817666220606104712>.
- Pandurangan A.K. Potential targets for prevention of colorectal cancer: a focus on PI3K/Akt/mTOR and Wnt pathways. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14: 2201-2205.-DOI: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.4.2201>.
- Luo T., Fu J., Xu A., et al. PSMD10/gankyrin induces autophagy to promote tumor progression through cytoplasmic interaction with ATG7 and nuclear transactivation of ATG7 expression. *Autophagy.* 2016; 12: 1355-71.-DOI: <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1034405>.
- Wang C., Li X., Ren L., et al. Gankyrin as Potential Biomarker for Colorectal Cancer With Occult Liver Metastases. *Front Oncol.* 2021; 11: 656852.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.656852>.
- Li J., Tian F., Li D., et al. MiR-605 represses PSMD10/Gankyrin and inhibits intrahepatic cholangiocarcinoma cell progression. *FEBS Lett.* 2014; 588: 3491-500. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jcmm.12951>.
- Li H., Zhang J., Zhen C., et al. Gankyrin as a potential target for tumor therapy: evidence and perspectives. *Am J Transl Res* 2018; 10: 1949-1960.
- Zeng Y.C., Sun D., Li W.H., et al. Gankyrin promotes the proliferation of gastric cancer and is associated with chemosensitivity. *Tumour Biol.* 2017; 39: 1010428317704820.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1010428317704820>.
- Mulla S.W., Venkatraman P. Novel Nexus with NFκB, β-catenin, and RB1 empowers PSMD10/Gankyrin to counteract TNF-α induced apoptosis establishing its oncogenic role. *Int J Biochem Cell Biol.* 2022; 146: 106209.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2022.106209>.
- Кондакова И.В., Спирина Л.В., Коваль В.Д., и др. Химотрипсинподобная активность и субъединичный состав протеасом в злокачественных опухолях человека. Молекулярная биология. 2014; 48(3): 444-51.-DOI: <https://doi.org/10.7868/S0026898414030112>. [Kondakova I.V., Spirina L.V., Koval V.D., et al. Chymotrypsin-like activity and subunit composition of proteasomes in human cancers. *Mol Biol (Mosk).* 2014; 48(3): 444-51.-DOI: <https://doi.org/10.7868/S0026898414030112>. (In Rus)].
- Liao H., Li X., Zhao L., et al. A PROTAC peptide induces durable β-catenin degradation and suppresses Wnt-dependent intestinal cancer. *Cell Discov.* 2020; 6: 35.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0171-1>.
- Spirina L.V., Kondakova I.V., Yurmazov Z.A., et al. VHL Expression in kidney cancer: relation to metastasis development, transcription and growth factors and component of Akt/m-TOR signaling pathway. *Bull Exp Biol Med.* 2019; 167: 671-675.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04596-9>.

Поступила в редакцию 26.05.2023

Прошла рецензирование 14.09.2023

Принята в печать 19.10.2023

Received 26.05.2023

Reviewed 14.09.2023

Accepted for publication 19.10.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Азовский Даниил Игоревич / Azovsky Daniil I. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-9585> / SPIN-код: 1540-2016.

Спирина Людмила Викторовна / Spirina Lyudmila V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X> / SPIN-код: 1336-8363.

Афанасьев Сергей Геннадьевич / Afanasyev Sergey G. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4701-0375> / SPIN-код: 9206-3037.

Августинович Александра Владимировна / Avgustinovich Alexandra V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3796-7218> / SPIN-код: 2952-6119.

Доспан Азияна Буяновна / Dospan Aziyana B. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7431-4764>.

Чебодаева Анастасия Владимировна / Chebodaeva Anastasia V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-3990-7842>.

