

СЕМЕЙСТВО POLYCOMB: СТВОЛОВЫЕ, ОПУХОЛЕВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2019 г. Б. В. Попов*

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

*E-mail: borisvp478@gmail.com

Поступила в редакцию 20.06.2019 г.

После доработки 22.07.2019 г.

Принята к публикации 22.07.2019 г.

Семейство Polycomb (PcG) играет важную роль в эпигенетической регуляции клеточных фенотипов, контролируя в постнатальной жизни формирование и поддержание клеточной идентичности, дифференцировку соматических стволовых клеток. Конститутивное повышение продукции отдельных членов семейства PcG способствует формированию опухолевых стволовых клеток (ОСК) и возникновению опухолей различных органов, включая рак предстательной железы (ПЖ), который в настоящее время играет лидирующую роль в заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний. В обзоре рассматривается структурная организация и функциональная роль семейства PcG, которая с достаточной полнотой изучена на модели эмбриональных стволовых клеток, клеточная организация ПЖ, клетки-мишени и ОСК при раке ПЖ (РПЖ). Описаны функциональные последствия конститутивной гиперпродукции ключевых белков семейства PcG: Ezh2 и Vmi1, в ОСК и опухолях различной тканевой специфичности. Скрининг РПЖ основан в настоящем на определении в сыворотке крови уровня простат-специфического антигена (ПСА), что не позволяет эффективно диагностировать его агрессивные и быстро метастазирующие формы. Лечение РПЖ включает использование специфических ингибиторов Ezh2 и Vmi1. Дальнейшая характеристика роли всего семейства PcG при РПЖ будет способствовать его эффективному скринингу, диагностике и терапии.

Ключевые слова: Polycomb, опухолевые стволовые клетки, рак предстательной железы

DOI: 10.1134/S0041377119100055

Эпигенетический уровень регуляции надстроен над генетическим кодом для формирования и поддержания клеточного фенотипа. Эпигенетические программы закодированы в химических метках ДНК, гистоновых белках, нуклеосомах, тканеспецифических взаимодействиях между белками, ДНК и РНК, которые регулируют структурную организацию и функции генома в клетках. Нарушения в геноме и его эпигенетической регуляции могут взаимодействовать в развитии опухолей. Крупномасштабное секвенирование генома опухолевых клеток показывает, что мутации в генах, кодирующих ферментную машину для формирования эпигенетического уровня регуляции, являются наиболее часты-

ми при раковых заболеваниях человека, включая РПЖ (Yegnasubramanian, 2016).

Семейство белков Polycomb (PcG) занимает важное место в эпигенетической регуляции в антенатальном развитии, формировании и поддержании тканеспецифической клеточной идентичности и дифференцировки клеток в постнатальной жизни. Структурная организация и функциональная роль PcG в значительной степени охарактеризованы на модели эмбриональных стволовых клеток (ЭСК). Установлено, что отдельные члены семейства PcG играют ключевую роль в формировании соматических стволовых клеток (СК) и опухолевых стволовых клеток (ОСК), возникновении опухолей различной тканевой специфичности, включая рак РПЖ. Задачей будущего является моделирование роли всего семейства PcG в формировании соматических СК и ОСК в каждой ткани с целью выработки тканеспецифической противораковой терапии.

Настоящий обзор посвящен описанию данных литературы о структуре и функциях белков PcG и их роли в формировании ОСК предстательной железы. Хотя данные литературы по этому вопросу в настоящем фрагментарны, их представление послужит для

Принятые сокращения: МСК – мезенхимные стволовые клетки, ОСК – опухолевые стволовые клетки, ПЖ – предстательная железа, ПСА – простат-специфический антиген, РПЖ – рак предстательной железы, СК – стволовые клетки, СКК – стволовые кроветворные клетки, ЦК – цитокератины, ЭМП – эпителиально-мезенхимный переход, ЭСК – эмбриональные стволовые клетки, AR – андрогенный рецептор, PcG – семейство белков Polycomb, PRC1,2 – Polycomb репрессивные комплексы 1,2, TrxG – семейство белков Trithorax.