

УДК 616.348-006.6:577.112  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-120-131>

## Регуляторные белки эпителиально-мезенхимального перехода в колоректальном раке: от биологии к клиническому применению

Вторушин С.В.<sup>1,2</sup>, Тарасов М.Н.<sup>2</sup>, Пряженикова А.В.<sup>2</sup>, Вторушин К.С.<sup>2</sup>, Наумов С.С.<sup>2</sup>, Крахмаль Н.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук  
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

Представлены современные данные о роли регуляторных белков эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) при колоректальном раке (КРР) в контексте молекулярной стратификации опухолей и персонализированного подбора терапии. Эпителиально-мезенхимальный переход представляет собой ключевой биологический процесс, связанный с инвазией, метастазированием, химиорезистентностью и иммунным уклонением опухоли. Особое внимание уделено характеристике молекулярных подтипов КРР согласно консенсусной классификации (CMS), в частности, CMS4-подтипу с мезенхимальными признаками, для которого характерен высокий уровень ЭМП и неблагоприятный прогноз.

В лекции обсуждаются молекулярные и иммуногистохимические маркеры, отражающие активацию ЭМП, включая CDX2, ZEB1, HTR2B, FRMD6, BMI-1 и ROR1. Рассматриваются особенности экспрессии и сигнальные каскады, с которыми ассоциированы указанные белки, их влияние на опухолевую агрессивность, устойчивость к терапии и перспективы клинического применения. На основании анализа литературных данных рассматриваются возможности использования этих белков в качестве прогностических и потенциальных предиктивных маркеров, а также терапевтических мишеней.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, молекулярные подтипы, CDX2, ZEB1, HTR2B, ROR1, BMI-1, FRMD6, эпителиально-мезенхимальный переход, прогноз

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Для цитирования:** Вторушин С.В., Тарасов М.Н., Пряженикова А.В., Вторушин К.С., Наумов С.С., Крахмаль Н.В. Регуляторные белки эпителиально-мезенхимального перехода в колоректальном раке: от биологии к клиническому применению. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):120–131. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-120-131>.

## Regulatory proteins of epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer: from biology to clinical application

Vtorushin S.V.<sup>1,2</sup>, Tarasov M.N.<sup>2</sup>, Pryazhenikova A.V.<sup>2</sup>, Vtorushin K.S.<sup>2</sup>, Naumov S.S.<sup>2</sup>, Krakhmal N.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
5 Kooperativny Lane, 634009 Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University  
2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

This lecture presents current data on the role of regulatory proteins of epithelial-mesenchymal transition (EMT) in colorectal cancer (CRC) in the context of tumor molecular stratification and personalized treatment selection. EMT is a key biological process associated with tumor invasion, metastasis, chemoresistance, and immune evasion. Special attention is given to the characterization of CRC molecular subtypes according to the Consensus Molecular Subtypes (CMS) classification, particularly the CMS4 subtype with mesenchymal features, which is marked by high EMT activity and poor prognosis.

The lecture discusses molecular and immunohistochemical markers indicative of EMT activation, including CDX2, ZEB1, HTR2B, FRMD6, BMI-1, and ROR1. The expression patterns and associated signaling pathways of these proteins are examined along with their influence on tumor aggressiveness, therapy resistance, and prospects for clinical application. Based on the literature analysis, the potential of these proteins as prognostic and possibly predictive biomarkers, as well as therapeutic targets, is discussed.

**Keywords:** colorectal cancer, molecular subtypes, CDX2, ZEB1, HTR2B, ROR1, BMI-1, FRMD6, epithelial-mesenchymal transition, prognosis

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**For citation:** Vtorushin S.V., Tarasov M.N., Pryazhenikova A.V., Vtorushin K.S., Naumov S.S., Krakhmal N.V. Regulatory proteins of epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer: from biology to clinical application. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):120–131. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-120-131>.

## ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) занимает одно из ведущих мест среди злокачественных новообразований по заболеваемости и смертности как в России, так и во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, КРР входит в тройку самых распространенных видов рака, уступая лишь раку легкого и молочной железы [1]. В 2020 г. в мире зарегистрировано более 1,9 млн новых случаев КРР и около 935 тыс. связанных с ним смертей [2]. В Российской Федерации в 2023 г. выявлено свыше 74 тыс. новых случаев злокачественных опухолей ободочной и прямой кишки, а количество пациентов, состоящих на учете с данной патологией, превышает 437 тыс. При этом в течение первого года после верификации диагноза летальный исход наблюдается у 20,6% пациентов с раком ободочной кишки

и у 18,2% – при раке прямой кишки [3]. Несмотря на успехи современной онкологии (развитие высокотехнологичных методов визуализации, скрининга, таргетной терапии), показатели 5-летней выживаемости при КРР остаются на уровне примерно 60–65%, прогноз существенно зависит от стадии заболевания на момент постановки диагноза [4].

Особенно актуальной является проблема оценки риска рецидива и стратификации пациентов с опухолями II–III стадий, когда необходимость назначения адъювантной химиотерапии нередко становится предметом дискуссий [4].

В последние годы значительное внимание уделяется эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП) как ключевому механизму инвазии, метастазирования, химиорезистентности и иммунного уклонения опухолевых клеток. Изучение регуляторных белков ЭМП – перспективное направление молеку-

лярной онкологии, способное обогатить арсенал персонализированной медицины.

Целью настоящей лекции является рассмотрение современных представлений о роли регуляторных белков ЭМП при колоректальном раке с акцентом на их связь с молекулярными подтипами опухоли, биологическими характеристиками агрессивного течения заболевания и потенциальным значением в трансляционной онкологии.

## МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА И ЗНАЧЕНИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

КРР является молекулярно и клинически гетерогенным заболеванием, обусловленным различиями в эмбриональном развитии отделов кишечника, множественностью путей канцерогенеза и особенностями опухолевого микроокружения. Эта гетерогенность приводит к выраженным различиям в ответе на терапию и клиническом исходе у разных пациентов. На основании исследований биологических свойств КРР было предложено несколько молекулярно-генетических классификаций [5].

В настоящее время наиболее широко применяется консенсусная классификация молекулярных подтипов (Consensus Molecular Subtypes, CMS). Данная классификация считается наиболее информативной и удобной, поскольку на основе сходства и различий молекулярно-генетических характеристик опухолей, а также особенностей их клинического течения выделяются четыре молекулярных подтипа колоректальной карциномы:

– CMS1 (иммунный, ~14%) характеризуется высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H), сопровождается интенсивной инфильтрацией опухолевой ткани Т-лимфоцитами (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) и натуральными киллерами (NK-клетками), активацией противоопухолевой иммунной среды и глобальным гиперметилированием промоторов ряда генов;

– CMS2 (канонический, ~37%) ассоциирован с хромосомной нестабильностью (CIN), частыми мутациями в APC, TP53 и KRAS, а также с активацией каскадов Wnt/β-катенин и Musc, обеспечивающих пролиферативный потенциал опухолевых клеток, для него характерна преимущественно левосторонняя локализация;

– CMS3 (метаболический) демонстрирует выраженные метаболические сдвиги, включая активацию глутаминолиза и липогенеза, что нередко сочетается с мутациями в генах KRAS и PIK3CA, а также с нарушением регуляции Wnt-сигналинга, встречается

примерно в 13% случаев, без отчетливой связи с определенной локализацией;

– CMS4 (мезенхимальный, ~23%) отличается преобладанием опухоль-ассоциированных фибробластов в строме, активацией сигнального каскада TGF-β, формированием развитой сосудистой сети и манифестацией признаков ЭМП, что отражает высокий инвазивный и терапевтически резистентный потенциал опухолей этого подтипа [6].

CMS4-подтип ассоциирован с наиболее агрессивным течением заболевания, худшими показателями общей и безрецидивной выживаемости, сниженной чувствительностью к химиотерапии, а также с выраженной активацией иммуносупрессивной среды [7, 8]. Именно в этом подтипе ЭМП играет наиболее значимую роль, формируя инвазивный фенотип опухоли и способствуя прогрессированию заболевания [9].

ЭМП представляет собой фундаментальную фенотипическую трансформацию, в ходе которой опухолевые клетки теряют эпителиальную полярность, межклеточные адгезионные связи и экспрессию типичных эпителиальных белков, таких как E-кадгерин. Указанные изменения сопровождаются приобретением мезенхимального фенотипа, включающего повышенную подвижность, инвазивность, а также сопротивляемость апоптозу и противоопухолевой терапии. Эпителиально-мезенхимальный переход контролируется различными сигнальными путями (TGF-β, Wnt/β-катенин, Notch, Hippo, PI3K/Akt и др.), транскриптомными факторами (Snail, Slug, Twist, ZEB1/2), а также микроРНК и эпигенетическими механизмами [10–15].

В контексте современной CMS-классификации ЭМП рассматривается как критический процесс, лежащий в основе агрессивных подтипов КРР, а также как потенциальная мишень для терапии и стратификации риска. Регуляторные белки ЭМП активно изучаются с целью оценки их роли в качестве прогностических маркеров и возможных терапевтических мишеней [16, 17]. Ключевые характеристики подтипов CMS и их связи с ЭМП и иммунными механизмами представлены на рис. 1.

## CDX2: МАРКЕР КИШЕЧНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И НЕГАТИВНЫЙ РЕГУЛЯТОР ЭМП – РОЛЬ В СУПРЕССИИ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА, ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, СВЯЗЬ С ХИМИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ

CDX2 (Caudal-related homeobox 2) – транскрипционный фактор, содержащий гомеобокс-домен, который играет ключевую роль в дифференцировке и морфогенезе кишечного эпителия [18].

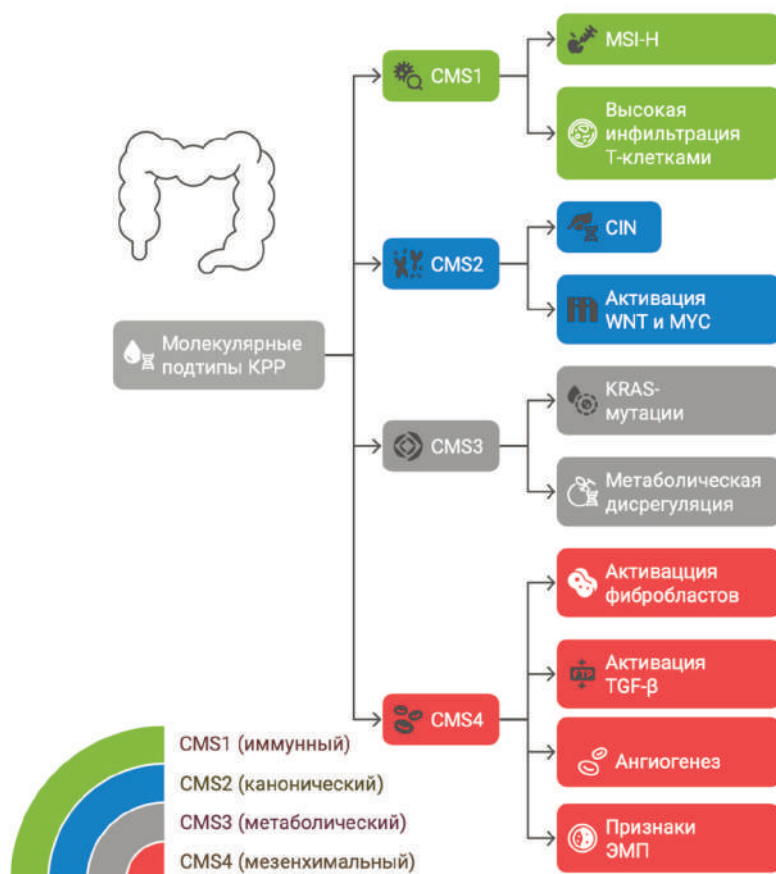


Рис. 1. Ключевые характеристики молекулярных подтипов КРП (CMS): CMS1 (иммунный) – MSI-H, выраженная инфильтрация опухоли Т-лимфоцитами (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) и NK-клетками; чаще обнаруживается в правой половине ободочной кишки. CMS2 (канонический) – хромосомная нестабильность (CIN), мутации в APC, TP53, KRAS, активация Wnt/β-катенин и Myc-сигналинга; чаще левосторонние опухоли (~37%). CMS3 (метаболический) – мутации KRAS, PIK3CA, нарушения метаболизма и дисрегуляция Wnt-сигналинга; ~13% случаев без четкой локализации. CMS4 (мезенхимальный) – ~23% случаев; активация TGF-β, ЭМП, ангиогенез, левосторонняя локализация, выраженная лекарственная резистентность

Благодаря наличию гомеодомена, CDX2 способен связываться с определенными участками ДНК, регулируя активность целевого набора генов. Он относится к семейству Pox-Нох, эволюционно связанному с Нох-кластером, и наряду с CDX2 включает гены *CDX1* и *CDX4*.

Известно, что CDX2 одним из первых активируется в эмбриогенезе и сохраняет экспрессию в периецальной области кишечника, включая илеоцекальный клапан [19]. CDX2 активно используется в клинической практике как иммуногистохимический маркер кишечной дифференцировки, но его специфичность ограничена – высокая экспрессия CDX2 может наблюдаться и при муцинозной карциноме яичника, и при аденокарциноме мочевого пузыря [20].

Утрата экспрессии CDX2 у пациентов с КРП ассоциирована с неблагоприятным клиническим течением, в том числе со снижением показателей как безрецидивной, так и общей выживаемости, особенно при опухолях II–III стадии [21]. Кроме того, снижение экспрессии CDX2 часто сопровождается сосудистой инвазией, низкой степенью дифференцировки, правосторонним расположением опухоли, CIMP-фенотипом (глобальным гиперметилированием CpG-островков; CpG island methylator

phenotype) и мутацией BRAF [22]. Важно отметить, что в ряде случаев выявляется гетерогенность окрашивания при иммуногистохимическом анализе: высокая экспрессия CDX2 наблюдается в центральных зонах опухоли, тогда как на периферии, особенно в области инвазивного роста, экспрессия ослабевает [23].

CDX2 проявляет противоопухолевую активность, подавляя ЭМП. Описан механизм через активацию опухолевого супрессора *let-7b*, что ведет к снижению экспрессии коллагена XI α1 (*COL11A1*), связанного с миграцией клеток, инфильтрацией иммунных элементов и химиорезистентностью [24, 25]. Результаты исследований показывают, что снижение экспрессии CDX2 достоверно связано с проксимальным расположением опухоли, низкой степенью дифференцировки, муцинозным фенотипом, микросателлитной нестабильностью, CIMP-фенотипом и наличием мутаций в гене *BRAF*. Такие опухоли характеризуются также повышенной экспрессией цитokerатина CK7 и сниженной экспрессией CK20 [26].

CDX2-негативные опухоли чаще встречаются на метастатической стадии КРП – до 19% случаев [27]. В исследовании Y. Shigematsu и соавт. низкая экспрессия CDX2 была ассоциирована с ухудшением

показателей безрецидивной выживаемости (245 против 420 дней) и общей выживаемости (1 024 против 3 145 дней) после резекции метастазов в печени; также было показано, что такие пациенты не получали значимой пользы от адъювантной или неoadъювантной терапии [28].

Интересные результаты получены в исследовании 2023 г.: у 14 пациентов с метастатическим MSI-H KPP, получавших иммунотерапию, в группе CDX2-положительных 1-летняя безрецидивная выживаемость составила 81%, тогда как в CDX2-негативной группе не было отмечено ни одного случая безрецидивного течения заболевания [29]. Это указывает на потенциал CDX2 в роли предиктивного маркера ответа на иммунотерапию. В другом исследовании P. Dalerba и соавт. показано, что адъювантная химиотерапия принесла выгоду только пациентам с потерей CDX2: показатель 5-летней безрецидивной выживаемости у них был достоверно выше, тогда как у CDX2-положительных пациентов химиотерапия не улучшила выживаемость [30].

### **ZEB1: ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ИНДУКТОР ЭМП И МЕДИАТОР ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ – ВЛИЯНИЕ НА ИНВАЗИВНОСТЬ, ИММУНОСУПРЕССИЮ И ФОРМИРОВАНИЕ СТВОЛОВОГО ФЕНОТИПА ОПУХОЛИ**

ZEB1 (Zinc finger E-box binding homeobox 1) – транскрипционный фактор, играющий ключевую роль в регуляции ЭМП. В нормальных физиологических условиях ZEB1 участвует в регуляции клеточной дифференцировки, гомеостаза, а также развитии нервной, гладкомышечной и костной тканей [31].

В контексте злокачественного роста ZEB1 выступает как активатор ЭМП, индуцируя экспрессию мезенхимальных маркеров и подавляя экспрессию эпителиальных, в частности E-кадгерина. Индукция ZEB1 происходит под влиянием нескольких сигнальных путей: WNT, TGF- $\beta$ , COX2, HIF и других [32]. Один из механизмов включает взаимодействие ZEB1 с транскрипционным фактором ELK3, в результате чего происходит подавление гена E-кадгерина и активация миграционного фенотипа опухолевых клеток [33].

По данным Y. Guo и соавт., активация TGF- $\beta$  приводит к увеличению экспрессии ZEB1 на инвазивном фронте опухоли, что инициализирует каскад ЭМП [34]. Более того, гиперметилирование промотора гена ZEB1 ассоциировано с его пониженной экспрессией и более благоприятным прогнозом при KPP. Этот эпигенетический феномен чаще наблюдается у пациентов с CMS1-подтипом опухоли и коррелирует с более высо-

кой безрецидивной и общей выживаемостью, независимо от стадии и других клинических факторов [35].

ZEB1 также связан с механизмами иммунного уклонения опухоли. По данным M.Z. Noman и соавт., ZEB1 индуцирует экспрессию PD-L1, что способствует подавлению T-клеточного иммунного ответа в опухоли [36]. Это делает ZEB1 потенциальным предиктором чувствительности к ингибиторам иммунных контрольных точек.

ZEB1 участвует в развитии химиорезистентности, в частности, он ассоциирован с повышенной экспрессией Bcl-xL и циклина D1 – ключевых факторов устойчивости к противоопухолевым препаратам [37]. В исследованиях на моделях рака молочной железы высокая экспрессия ZEB1 коррелировала со снижением показателя безрецидивной выживаемости и частоты полного лечебного патоморфоза (pCR) у пациентов, получавших неoadъювантную терапию [38].

Результаты двух метаанализов, опубликованных в 2017 и 2019 гг., подтвердили негативную прогностическую роль высокой экспрессии ZEB1. Так наиболее выраженное снижение общей выживаемости при высоком уровне ZEB1 было выявлено у пациентов с KPP, раком желудка и поджелудочной железы [39].

### **FRMD6: КОНТЕКСТ-ЗАВИСИМЫЙ СУПРЕССОР ЭМП ЧЕРЕЗ АКТИВАЦИЮ ПУТИ HIPPO – МОДУЛЯЦИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ, ПОДАВЛЕНИЕ YAP-КАСКАДОВ, РАЗНОРОДНАЯ РОЛЬ ПРИ РАЗНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЯХ**

FRMD6 (FERM domain-containing protein 6) – белок из семейства FERM-доменсодержащих белков (4.1/ezrin/radixin/moesin), участвующий в ряде процессов: регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза и взаимодействия клеток с внеклеточным матриксом [40–43]. Он играет роль в нейрофизиологических процессах, а также задействован в сигнальных путях Hippo, ERK/MAPK, c-Myc и mTOR. При KPP белок FRMD6 проявляет свойства опухолевого супрессора, прежде всего за счет участия в сигнальном пути Hippo, который регулирует клеточную пролиферацию, апоптоз и ограничение роста. Основными компонентами Hippo-каскада являются киназы MST1/2 и LATS1/2, ингибирующие ядерную транслокацию и активность транскрипционных коактиваторов YAP/TAZ. Фосфорилирование YAP по серину-127 препятствует его перемещению в ядро и тем самым подавляет транскрипцию генов, ответственных за рост и ЭМП [44–47]. FRMD6 способствует активации LATS-киназ и

фосфорилированию YAP, что приводит к ограничению транскрипционной активности последнего, в результате снижается экспрессия факторов, индуцирующих ЭМП, включая Snail, Slug и ZEB1 [48].

В исследовании рака предстательной железы снижение экспрессии FRMD6 было ассоциировано с гиперактивацией путей YAP и Muc, а также с повышенным риском биохимического рецидива после простатэктомии [49].

Сходные протективные свойства FRMD6 выявлены и при КРР. Согласно результатам крупного исследования во главе с von A. Koskull и соавт. (2024), охватившему 538 пациентов с КРР, высокий уровень экспрессии FRMD6 ассоциирован с улучшенными показателями выживаемости, в связи с чем белок в многофакторной модели анализа был рассмотрен как независимый прогностический маркер [50]. Вместе с тем при некоторых других злокачественных опухолях данная молекула, напротив, демонстрирует проопухолевую активность.

Так, при аденокарциноме и плоскоклеточном раке легкого высокая экспрессия FRMD6 ассоциирована с неблагоприятным прогнозом. В этих случаях FRMD6 активирует путь mTOR, что приводит к повышенной пролиферации и лекарственной устойчивости опухолевых клеток [51]. Таким образом, FRMD6 – молекула с контекст-зависимой функцией. При КРР он действует как супрессор опухолевого роста и ЭМП, однако его роль при опухолях других локализаций требует дальнейшего изучения.

### **HTR2B: СЕРТОНИН-ЗАВИСИМЫЙ АКТИВАТОР ЭМП И ПОСРЕДНИК МЕЖКЛЕТОЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ – УЧАСТИЕ В КАСКАДАХ РОСТА И МИГРАЦИИ, СВЯЗЬ С ПРОГРЕССИЕЙ КР И ИММУНОУКЛОНЕНИЕМ**

HTR2B – рецептор серотонина (5-HT<sub>2B</sub>), активно участвующий в регуляции нейрогуморальных и метаболических процессов, экспрессируется в тканях нервной системы, сердца и желудочно-кишечного тракта [52]. Известно, что уровень серотонина (5-HT) в сыворотке крови у пациентов с КРР значительно выше, чем у здоровых, что способствует прогрессии опухоли через активацию сигнальных осей 5-HT-Wnt и 5-HT-YAP [53].

Высокая экспрессия HTR2B выявлена при различных злокачественных новообразованиях: меланоме, гастроинтестинальных стромальных опухолях, карциномах молочной железы, яичников, почек, поджелудочной железы, а также при КРР [54]. Активация HTR2B запускает каскад Akt/mTOR, что ведет

к фосфорилированию и активации транскрипционного фактора CREB1, стимулирующего экспрессию ZEB1, последний, как известно, играет ключевую роль в запуске ЭМП [55]. Подавление активности HTR2B сопровождается уменьшением миграционного потенциала опухолевых клеток и частичной блокадой процессов ЭМП, что подтверждает роль этого рецептора в поддержании агрессивного фенотипа. Дополнительно установлено, что стимуляция HTR1B и HTR2B активирует сигнальный каскад MAPK/ERK, который играет ключевую роль в клеточной пролиферации и дифференцировке [55–57].

В исследовании 2023 г. было показано, что экспрессия HTR2B связана с метаболизмом липидов при аденокарциноме желудка. Так, повышенный уровень HTR2B ассоциировался со сниженной выживаемостью, что указывает на роль молекулы в поддержании жизнеспособности опухолевых клеток и на возможность его использования в качестве прогностического маркера [58]. При гепатоцеллюлярном раке была аналогичным образом отмечена роль серотонина HTR2B с его участием в процессе опухолевого роста [59]. В отличие от этого, результаты другого исследования показали при раке яичников наличие корреляции между высокой экспрессией HTR2B и меньшим распространением опухоли, что демонстрирует неоднозначность прогностического значения данного маркера [60].

Таким образом, несмотря на убедительные экспериментальные данные о роли HTR2B в индукции ЭМП и метастатическом потенциале опухолей, его клиническая значимость при КРР окончательно не определена и требует дальнейшего изучения. Тем не менее блокада HTR2B рассматривается как перспективное направление противоопухолевой терапии в трансляционной онкологии.

### **BMI-1: ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ РЕГУЛЯТОР ОПУХОЛЕВОЙ СТВОЛОВОСТИ И УСТОЙЧИВОСТИ К ТЕРАПИИ – УЧАСТИЕ В ПОДДЕРЖАНИИ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ И ИНДУКЦИЯ ЭМП ЧЕРЕЗ АКТ/SNAIL-КАСКАД**

BMI-1 (B-cell-specific Moloney murine leukemia virus integration site 1), также известный как RNF51 или PCGF4, – транскрипционный фактор, играющий ключевую роль в поддержании функций стволовых клеток, особенно в нервной и кроветворной системах. В экспериментах на животных моделях выключение этого гена приводило к нарушению эмбрионального развития, а его гиперэкспрессия – к развитию лимфом [61].

BMI-1 относится к семейству Polycomb (PcG) – эпигенетических регуляторов транскрипции, он входит в состав Polycomb-repressive complex 1 (PRC1) и совместно с компонентом Ring1B/Rnf2 осуществляет убиквитинирование гистона H2A по лизину-119 (H2AK119ub), что подавляет транскрипцию генов, регулирующих апоптоз, дифференцировку и старение [62]. BMI-1 способствует индукции ЭМП через активацию пути Akt/GSK-3 $\beta$ /Snail, а также через стимулирование TGF- $\beta$ /SMAD-каскада [63, 64].

Z.Y. Jiang и соавт. на экспериментальных моделях КРР показали, что BMI-1 активирует перитуморальные звездчатые клетки печени, способствуя формированию премеагастатической ниши и усилению миграции опухолевых клеток, при этом ингибирование BMI-1 восстанавливало экспрессию E-кадгерина и нарушало процессы миграции, инвазии и лекарственной резистентности [65]. Высокая экспрессия BMI-1 отмечена при многих злокачественных новообразованиях, включая опухоли желудка, молочной железы, яичников, предстательной железы, легких и поджелудочной железы. Отмечена корреляция экспрессии маркера с более интенсивной пролиферацией, высоким метастатическим потенциалом и лекарственной устойчивостью опухолей [66, 67].

В метаанализе M. Pourjafar и соавт. (2022), включавшем девять исследований (семь азиатских и два европейских), выявлены популяционные различия в прогностическом значении экспрессии BMI-1 при КРР. Установлено, что высокая экспрессия ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом (снижением общей и безрецидивной выживаемости) в азиатской популяции, тогда как в европейской – напротив с более благоприятными исходами. Кроме того, повышенный уровень BMI-1 чаще был связан с большим размером опухоли, наличием отдаленных метастазов, более пожилым возрастом пациентов и мужским полом. Достоверной связи с параметрами TNM, степенью дифференцировки и локализацией опухоли обнаружено не было [68].

Таким образом, BMI-1 – потенциальный маркер агрессивного течения опухоли и прогностический биомаркер, однако его значение в разных популяциях требует дополнительной валидации в рамках многоцентровых исследований.

## **ROR1 ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ: ОНКОЭМБРИОНАЛЬНЫЙ РЕЦЕПТОР, ЕГО СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ**

ROR1 ( Receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1) – рецепторная тирозинкиназа из семей-

ства ROR, экспрессирующаяся в основном на стадии эмбриогенеза и практически отсутствующая в нормальных тканях взрослого организма. В условиях нормы наибольшая экспрессия ROR1 наблюдается в поджелудочной железе и жировой ткани, тогда как в большинстве других тканей (толстая кишка, легкие, матка, паращитовидные железы) она минимальна [69, 70].

ROR1 содержит несколько эволюционно консервативных доменов: внеклеточный иммуноглобулинподобный домен, Frizzled-домен, крингл-домен и внутриклеточный тирозинкиназоподобный домен [69]. Биологическая роль ROR1 связана с регуляцией клеточной миграции, полярности и органогенеза во время эмбрионального развития [69, 70]. В онкологии ROR1 вовлечен в неканоничный Wnt-сигнальный путь через связывание с лигандом Wnt5a. Этот путь регулирует миграцию клеток, апоптоз, ЭМП и химиорезистентность [71]. Повышенная экспрессия ROR1 обнаружена при различных солидных опухолях (рак молочной железы, рак яичников, легких, гепатоцеллюлярная карцинома, КРР и др.) [71, 72].

В исследованиях по КРР выявлена значительно более высокая экспрессия ROR1 в опухолевых клетках по сравнению с нормальными тканями. Экспрессия ROR1 коррелирует со стадией заболевания, поражением лимфоузлов и сниженной общей выживаемостью [73]. Подобные данные были получены при раке яичников, где высокая экспрессия ROR1 также ассоциировалась с низкими показателями безрецидивной и общей выживаемости [74]. Метаанализ 2022 г., включающий результаты 14 исследований, показал, что высокая экспрессия ROR1 достоверно связана с худшей общей выживаемостью. Особенно сильная связь выявлена при раке эндометрия, раке яичников и В-клеточной лимфоме [75].

Ранее в метаанализе 2019 г. аналогичные результаты были получены для солидных опухолей, включая рак легкого; различий в прогностической значимости между солидными и гематологическими опухолями не отмечено [75]. Благодаря высокой опухоль-специфичной экспрессии и отсутствию экспрессии в нормальных тканях, ROR1 является перспективной терапевтической мишенью. В настоящее время показана эффективность ряда таргетных ингибиторов ROR1-киназы, вызывающих апоптоз опухолевых клеток [75, 76].

Особый интерес представляет использование ROR1 в качестве антигена для химерных антигенных рецепторов Т-лимфоцитов (CAR-T; Chimeric antigen receptor to T-cells). CAR-T-терапия, предусматривающая модификацию Т-клеток пациента для атаки опухолевых клеток, уже активно применяется

при гематологических злокачественных новообразованиях [75]. Предварительные результаты клинических исследований I фазы демонстрируют обнадеживающую эффективность терапии с использованием CAR-T-клеток, направленных против ROR1, у пациентов с тройным негативным раком молочной железы в случаях наличия экспрессии данного рецептора [75–79]. Обозначенные данные открывают перспективу для адаптации аналогичного подхода в лечении КРР с позитивной экспрессией ROR1.

Таким образом, ROR1 одновременно выступает прогностическим маркером и перспективной мишенью для таргетной терапии, особенно в контексте иммуноонкологических подходов, включая CAR-T.

### ЭМП И ПРОБЛЕМА СТРАТИФИКАЦИИ КРР II–III СТАДИЙ

Несмотря на успехи молекулярной диагностики и совершенствование лекарственной терапии, обоснование необходимости и объема адъювантной химиотерапии при II–III стадиях КРР остается предметом активных обсуждений. Современные рекомендации (например, ESMO) предлагают разделять больных II стадии на группы низкого, промежуточного и высокого риска на основании совокупности клинико-морфологических факторов. К «большим» факторам риска относят стадию рТ4 (вне зависимости от наличия перфорации стенки кишки) и исследование менее 12 лимфоузлов; к «малым» – низкую степень дифференцировки опухоли, сосудистую и перинеуральную инвазию, обструкцию просвета кишки, высокий уровень раковоэмбрионального антигена (РЭА) [4].

Микросателлитная нестабильность (MSI) признана важным прогностическим, а в ряде случаев и предиктивным фактором. У пациентов с MSI-H опу-

холями ранних стадий отмечается более благоприятный прогноз, и при наличии единичного «малого» фактора риска возможно безопасно воздержаться от назначения фторпиримидиновой химиотерапии без ухудшения показателей безрецидивной и общей выживаемости [80]. Тем не менее существующая стратификация, основанная на комбинации морфологических и молекулярных показателей (стадия по TNM, статус MSI, мутации RAS/BRAF, индекс Immunoscore, уровень циркулирующей опухолевой ДНК – ctDNA), не позволяет с высокой точностью предсказать риск рецидива или ответ на терапию у конкретного пациента [81–85], рецидив в течение 5 лет развивается у 12–38% пациентов II стадии и почти у половины пациентов III стадии.

Регуляторные белки ЭМП представляют собой перспективную группу биомаркеров, потенциально способных повысить точность прогноза. Потеря экспрессии CDX2 ассоциируется с более низкой выживаемостью, кроме того, данные P. Dalerba и соавт. показали, что адъювантная химиотерапия оказалась эффективна главным образом у пациентов с CDX2-негативными опухолями, тогда как у CDX2-позитивных больных ее назначение не улучшало результаты [30].

ZEB1, в свою очередь, может быть определен в качестве маркера иммуносупрессивного фенотипа (опосредуя повышение PD-L1) и предиктором лекарственной резистентности. ROR1, FRMD6, BMI-1 и другие белки ЭМП также участвуют в регуляции химиочувствительности и метастатического потенциала. Анализируемые белковые молекулы, рассматриваемые в качестве регуляторов ЭМП, и их фенотипические эффекты в контексте КРР представлены на рис. 2.

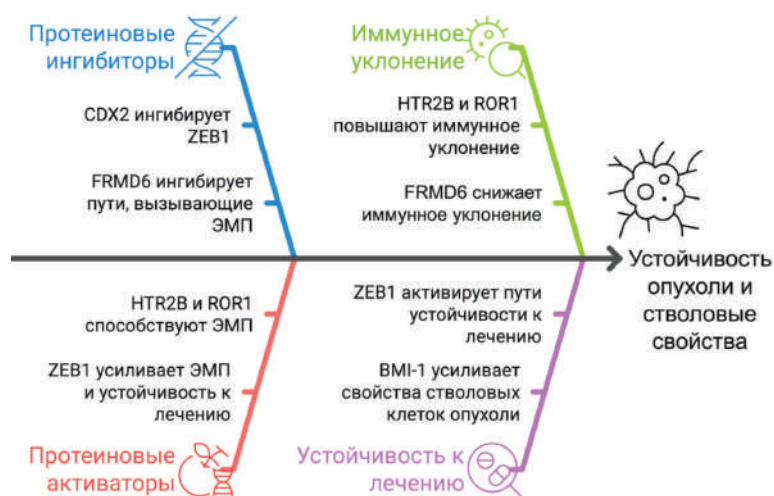


Рис. 2. Ключевые молекулярные связи между регуляторами ЭМП, сигнальными путями и фенотипическими эффектами при КРР: CDX2 подавляет экспрессию ZEB1, уменьшая активность ЭМП и снижая опухолевую стволовость. ZEB1, напротив, активирует каскады, усиливающие ЭМП и формирование лекарственной устойчивости. FRMD6 блокирует сигнальные пути, индуцирующие ЭМП, что приводит к снижению иммунного уклонения опухолевых клеток. HTR2B и ROR1 способствуют активации ЭМП, сопровождающейся повышенной устойчивостью к терапии и ускользанием от иммунной элиминации. BMI-1 усиливает стволовые свойства опухоли, играя важную роль в развитии химиорезистентности

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭМП представляет собой сложный биологический процесс, играющий при КРР ключевую роль в прогрессировании, метастазировании, формировании химиорезистентности и иммуносупрессивного микроокружения. Современные молекулярные исследования показывают, что ЭМП не является бинарным явлением, а представляет собой спектр переходных фенотипов, обладающих как эпителиальными, так и мезенхимальными признаками, это является отражением пластичности опухолевых клеток и их адаптивных возможностей. Такой фенотипический сдвиг тесно связан с активацией сигнальных путей Wnt/ $\beta$ -catenin, Notch, TGF- $\beta$ , Hippo-YAP/TAZ, а также с экспрессией транскрипционных регуляторов, включая ZEB1, SNAI1 и TWIST.

Особый интерес представляет взаимодействие ЭМП с компонентами опухолевого микроокружения, включая макрофаги, фибробласты и нейромедиаторные сигнальные пути (например, серотонинергические рецепторы HTR2B), способствующие поддержанию стволовости и инвазивности опухолевых клеток. Кроме того, экспрессия PD-L1 при активации ЭМП может способствовать уклонению от иммунного надзора, что подчеркивает важность комплексного анализа иммунного ландшафта КРР, включая использование «иммуноскоринга» и циркулирующей опухолевой ДНК.

Представленные в обзоре маркеры CDX2, ZEB1, FRMD6, BMP1, ROR1, HTR2B демонстрируют широкий спектр биологических функций – от регуляции дифференцировки и инвазивности до участия в формировании терапевтической резистентности. Потенциал их использования в качестве прогностических и предиктивных биомаркеров подтверждается как данными мета-анализов, так и данными по экспрессии в первичных опухолях и метастазах. Более того, ряд из этих молекул рассматривается с позиций перспективных терапевтических мишеней для разработки таргетных препаратов и CAR-T-клеточной терапии.

Несмотря на значительные успехи, трансляция знаний о механизмах ЭМП и его регуляторах в рутинную клиническую практику требует стандартизации методов оценки, валидации на крупных когортных выборках и интеграции в существующие прогностические модели. Особое внимание должно быть уделено фенотипической гетерогенности опухоли и динамике экспрессии ключевых маркеров в ходе лечения. Прогресс в этой области может обеспечить основу для персонализированного подхода к терапии КРР и повысить эффективность уже применяемых стратегий, включая иммунотерапию и ингибиторы сигнальных путей.

Таким образом, глубокое понимание роли ЭМП и его регуляторов в патогенезе КРР открывает новые горизонты для диагностики, стратификации риска и разработки инновационных лечебных подходов, направленных на преодоление метастатического потенциала и устойчивости опухоли к терапии.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. 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. Dharwadkar P., Greenan G., Singal A.G., Murphy C.C. Is colorectal cancer in patients younger than 50 years of age the same disease as in older patients? *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;19(1):192–194.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.10.028.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: Издательский центр МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024:276.
4. Argiles G., Taberero J., Labianca R., Hochhauser D., Salazar R., Iveson T. et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Localised colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2020;31(10):1291–1305. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.
5. Müller M.F., Ibrahim A.E., Arends M.J. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch.* 2016; 469(2):125–134. DOI: 10.1007/s00428-016-1956-3.
6. Guinney J., Dienstmann R., Wang X., de Reynies A., Schlicker A., Song S. et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat. Med.* 2015;21(11):1350–1356. DOI: 10.1038/nm.3967.
7. Källberg J., Harrison A., March V., Berzina S., Nemazany I., Kepp O. et al. Intratumor heterogeneity and cell secretome promote chemotherapy resistance and progression of colorectal cancer. *Cell Death Dis.* 2023;14(5):306. DOI: 10.1038/s41419-023-05806-z.
8. Deng J., Tian A.L., Pan H., Sauvat A., Leduc M., Liu P. et al. Everolimus and plicamycin specifically target chemoresistant colorectal cancer cells of the CMS4 subtype. *Cell Death Dis.* 2021;12(11):978. DOI: 10.1038/s41419-021-04270-x.
9. Peters N.A., Constantinides A., Ubink I., van Kuik J., Bloemendal H.J., van Dodewaard J.M. et al. Consensus molecular subtype 4 (CMS4)-targeted therapy in primary colon cancer: a proof-of-concept study. *Front. Oncol.* 2022;12:969855. DOI: 10.3389/fonc.2022.969855.
10. Chen C., Huang S., Chen C.L., Su S.B., Fang D.D. Isoliquiritigenin inhibits ovarian cancer metastasis by reversing epithelial-to-mesenchymal transition. *Molecules.* 2019;24(20):3725. DOI: 10.3390/molecules24203725.
11. Пучинская М.В. Эпителиально-мезенхимальный переход в норме и патологии. *Архив патологии.* 2015;77(1):75–83. DOI: 10.17116/patol201577175-.
12. Peinado H., Olmeda D., Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phe-

- notype. *Nat. Rev. Cancer*. 2007;(6):415–428. DOI: 10.1038/nrc2131.
13. Xu J., Lamouille S., Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res*. 2009;19(2):156–172. DOI: 10.1038/cr.2009.5.
  14. Gheldof A., Berx G. Cadherins and epithelial-to-mesenchymal transition. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2013;116:317–336. DOI: 10.1016/B978-0-12-394311-8.00014-5.
  15. Tian Q., Xue Y., Zheng W., Sun R., Ji W., Wang X. et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  induces migration and invasion through Notch signaling. *Int. J. Oncol.* 2015;47(2):728–738. DOI: 10.3892/ijo.2015.3056.
  16. Zhang B., Zhao R., Wang Q., Zhang Y.J., Yang L., Yuan Z.J. et al. An EMT-related gene signature to predict the prognosis of triple-negative breast cancer. *Adv. Ther.* 2023;40(10):4339–4357. DOI: 10.1007/s12325-023-02577-z.
  17. Jonckheere S., Adams J., De Groote D., Campbell K., Berx G., Goossens S. et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) as a therapeutic target. *Cells Tissues Organs*. 2022;211(2):157–182. DOI: 10.1159/000512218.
  18. Beck F., Stringer E.J. The role of Cdx genes in the gut and in axial development. *Biochem. Soc. Trans.* 2010;38(2):353–357. DOI: 10.1042/BST0380353.
  19. Young T., Rowland J.E., van de Ven C, Bialecka M., Novoa A., Carapuco M. et al. CDX and HOX genes differentially regulate posterior axial growth in mammalian embryos. *Dev. Cell*. 2009;17(4):516–526. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.08.010.
  20. Werling R.W., Yaziji H., Bacchi C.E., Gown A.M. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003;27(3):303–310. DOI: 10.1097/0000478-200303000-00003.
  21. Tomasello G., Barni S., Turati L., Ghidini M., Pezzica E., Passalacqua R. et al. Association of CDX2 expression with survival in early colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Colorectal Cancer*. 2018;17(2):97–103. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.02.001.
  22. Baba Y., Nosho K., Shima K., Freed E., Irahara N., Philips J. et al. Relationship of CDX2 loss with molecular features and prognosis in colorectal cancer. *Clin. Cancer Res*. 2009;15(14):4665–4673. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0401.
  23. Karamitopoulou E., Zlobec I., Panayiotides I., Patsouris E.S., Peros G., Rallis G. et al. Systematic analysis of proteins from different signaling pathways in the tumor center and the invasive front of colorectal cancer. *Hum. Pathol.* 2011;42(12):1888–1896. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.06.020.
  24. Nallanthighal S., Heiserman J.P., Cheon D.J. Collagen type XI alpha 1 (COL11A1): a novel biomarker and a key player in cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(5):935. DOI: 10.3390/cancers13050935.
  25. Wu Y.H., Chou C.Y. Collagen XI alpha 1 chain, a novel therapeutic target for cancer treatment. *Front. Oncol.* 2022;12:925165. DOI: 10.3389/fonc.2022.925165.
  26. Bae J.M., Lee T.H., Cho N.Y., Kim T.Y., Kang G.H. Loss of CDX2 expression is associated with poor prognosis in colorectal cancer patients. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(5):1457–1467. DOI: 10.3748/wjg.v21.i5.1457.
  27. Aasebo K., Dragomir A., Sundstrom M., Mezheyeuski A., Edqvist P.H., Eide G.E. et al. CDX2: a prognostic marker in metastatic colorectal cancer defining a better BRAF mutated and a worse KRAS mutated subgroup. *Front. Oncol.* 2020;10:8. DOI: 10.3389/fonc.2020.00008.
  28. Shigematsu Y., Inamura K., Mise Y., Saiura A., Rehnberg E., Yamamoto N. et al. CDX2 expression is concordant between primary colorectal cancer lesions and corresponding liver metastases independent of chemotherapy: a single-center retrospective study in Japan. *Oncotarget*. 2018;9(24):17056–17065. DOI: 10.18632/oncotarget.24708.
  29. Ziranu P., Pretta A., Pozzari M., Maccioni A., Badiali M., Fanni D. et al. CDX2 expression correlates with clinical outcomes in MSI-H metastatic colorectal cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Sci. Rep.* 2023;13(1):4397. DOI: 10.1038/s41598-023-31538-3.
  30. Dalerba P., Sahoo D., Paik S., Guo X., Yothers G., Song N. et al. CDX2 as a prognostic biomarker in stage II and stage III colon cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(3):211–222. DOI: 10.1056/NEJMoa1506597.
  31. Caramel J., Ligier M., Puisieux A. Pleiotropic roles for ZEB1 in cancer. *Cancer Res*. 2018;78(1):30–35. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2476.
  32. Zhang P., Sun Y., Ma L. ZEB1: at the crossroads of epithelial-mesenchymal transition, metastasis and therapy resistance. *Cell Cycle*. 2015;14(4):481–487. DOI: 10.1080/15384101.2015.1006048.
  33. Cho H.J., Oh N., Park J.H., Kim K.S., Kim H.K., Lee E. et al. ZEB1 collaborates with ELK3 to repress E-cadherin expression in triple-negative breast cancer cells. *Mol. Cancer Res*. 2019;17(11):2257–2266. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0380.
  34. Guo Y., Lu X., Chen Y., Clark G., Trent J., Cuatrecasas M. et al. Opposing roles of ZEB1 in the cytoplasm and nucleus control cytoskeletal assembly and YAP1 activity. *Cell Rep*. 2022;41(1):111452. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111452.
  35. Fernandez-De-Los-Reyes I., Gomez-Dorronsoro M., Monreal-Santesteban I., Fernandez-Fernandez A., Fraga M., Azcue P. et al. ZEB1 hypermethylation is associated with better prognosis in patients with colon cancer. *Clin. Epigenetics*. 2023;15(1):193. DOI: 10.1186/s13148-023-01605-7.
  36. Noman M.Z., Janji B., Abdou A., Hasmim M., Terry S., Tan T.Z. et al. The immune checkpoint ligand PD-L1 is up-regulated in EMT-activated human breast cancer cells by a mechanism involving ZEB-1 and miR-200. *Oncimmunology*. 2017;6(1):e1263412. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1263412.
  37. Zhang X., Zhang Z., Zhang Q., Zhang Q., Sun P., Xiang R. et al. ZEB1 confers chemotherapeutic resistance to breast cancer by activating ATM. *Cell Death Dis*. 2018;9(2):57. DOI: 10.1038/s41419-017-0087-3.
  38. Wu Z., Zhang L., Xu S., Lin Y., Yin W., Lu J. et al. Predictive and prognostic value of ZEB1 protein expression in breast cancer patients with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Cell Int*. 2019;19:78. DOI: 10.1186/s12935-019-0793-2.
  39. Chen H., Lu W., Huang C., Ding K., Xia D., Wu Y. et al. Prognostic significance of ZEB1 and ZEB2 in digestive cancers: a cohort-based analysis and secondary analysis. *Oncotarget*. 2017;8(19):31435–31448. DOI: 10.18632/oncotarget.15634.

40. Chen B., Chen B., Zhu Z., Ye W., Zeng J., Liu G. et al. Prognostic value of ZEB-1 in solid tumors: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):635. DOI: 10.1186/s12885-019-5830-y.
41. Chen D., Yu W., Aitken L., Gunn-Moore F. Willin/FRMD6: a multi-functional neuronal protein associated with Alzheimer's disease. *Cells*. 2021;10(11):3024. DOI: 10.3390/cells10113024.
42. Haldrup J., Strand S.H., Cieza-Borrella C., Jakobsson M.E., Riedel M., Norgaard M. et al. FRMD6 has tumor suppressor functions in prostate cancer. *Oncogene*. 2021;40(4):763–776. DOI: 10.1038/s41388-020-01548-w.
43. Wang T., Guo H., Zhang L., Yu M., Li Q., Zhang J. et al. FERM domain-containing protein FRMD6 activates the mTOR signaling pathway and promotes lung cancer progression. *Front. Med.* 2023;17(4):714–728. DOI: 10.1007/s11684-022-0959-5.
44. Angus L., Moleirinho S., Herron L., Sinha A., Zhang X., Nestrata M. et al. Willin/FRMD6 expression activates the Hippo signaling pathway kinases in mammals and antagonizes oncogenic YAP. *Oncogene*. 2012;31(2):238–250. DOI: 10.1038/onc.2011.224.
45. Ma S., Meng Z., Chen R., Guan K.L. The Hippo pathway: biology and pathophysiology. *Annu. Rev. Biochem.* 2019;88:577–604. DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118-111829.
46. Mokhtari R.B., Ashayeri N., Baghaie L., Sambhi M., Satari K., Baluch N. et al. The Hippo pathway effectors YAP/TAZ-TEAD oncoproteins as emerging therapeutic targets in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)*. 2023;15(13):3468. DOI: 10.3390/cancers15133468.
47. Akrida I., Bravou V., Papadaki H. The deadly cross-talk between Hippo pathway and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in cancer. *Mol. Biol. Rep.* 2022;49(10):10065–10076. DOI: 10.1007/s11033-022-07590-z.
48. Guan C., Chang Z., Gu X., Liu R. MTA2 promotes HCC progression through repressing FRMD6, a key upstream component of Hippo signaling pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;515(1):112–118. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.05.025.
49. Haldrup J., Strand S.H., Cieza-Borrella C., Jakobsson M.E., Riedel M., Norgaard M. et al. FRMD6 has tumor suppressor functions in prostate cancer. *Oncogene*. 2021;40(4):763–776. DOI: 10.1038/s41388-020-01548-w.
50. Von Koskull A., Hagstrom J., Haglund C., Kaprio T., Bockelman C. et al. High-tissue FRMD6 expression predicts better outcomes among colorectal cancer patients. *Biomarkers*. 2024;29(3):127–133. DOI: 10.1080/1354750X.2024.2321916.
51. Wang T., Guo H., Zhang L., Yu M., Li Q., Zhang J. et al. FERM domain-containing protein FRMD6 activates the mTOR signaling pathway and promotes lung cancer progression. *Front. Med.* 2023;17(4):714–728. DOI: 10.1007/s11684-022-0959-5.
52. Schmuck K., Ullmer C., Engels P., Lübbert H. Cloning and functional characterization of the human 5-HT2B serotonin receptor. *FEBS Lett.* 1994;342(1):85–90. DOI: 10.1016/0014-5793(94)80590-3.
53. Jia J., Wang M., Xing S., Huang Z., Jiang Y. Crosstalk between enteric serotonergic neurons and colorectal cancer stem cells to initiate colorectal tumorigenesis. *Front. Oncol.* 2022;12:1054590. DOI: 10.3389/fonc.2022.1054590.
54. Yu H., Qu T., Yang J., Dai Q. Serotonin acts through YAP to promote cell proliferation: mechanism and implication in colorectal cancer progression. *Cell Commun. Signal.* 2023;21(1):75. DOI: 10.1186/s12964-023-01096-2.
55. Li T., Wei L., Zhang X., Fu B., Zhou Y., Yang M. et al. Serotonin receptor HTR2B facilitates colorectal cancer metastasis via CREB1-ZEB1 axis mediated epithelial-mesenchymal transition. *Mol. Cancer Res.* 2024;22(6):538–554. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-23-0513.
56. Liu P., Yin Y.L., Wang T., Hou L., Wang X.X., Wang M. et al. Ligand-induced activation of ERK1/2 signaling by constitutively active Gs-coupled 5-HT receptors. *Acta Pharmacol. Sin.* 2019;40(9):1157–1167. DOI: 10.1038/s41401-018-0204-6.
57. Xu M., Wang S., Wang Y., Wu H., Frank J.A., Zhang Z. et al. Role of p38γ MAPK in regulation of EMT and cancer stem cells. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2018;1864(11):3605–3617. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.08.024.
58. Tu R.H., Wu S.Z., Huang Z.N., Zhong Q., Ye Y.H., Zheng C.H. et al. Neurotransmitter receptor HTR2B regulates lipid metabolism to inhibit ferroptosis in gastric cancer. *Cancer Res.* 2023;83(23):3868–3885. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-1012.
59. Soll C., Jang J.H., Riener M.O., Moritz W., Wild P.J., Graf R. et al. Serotonin promotes tumor growth in human hepatocellular cancer. *Hepatology*. 2010;51(4):1244–1254. DOI: 10.1002/hep.23441.
60. Henriksen R., Dizeyi N., Abrahamsson P.A. Expression of serotonin receptors 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2B and 5-HT4 in ovary and in ovarian tumours. *Anticancer Res.* 2012;32(4):1361–1366.
61. Jacobs J.J., Kieboom K., Marino S., DePinho R.A., van Lohuizen M. The oncogene and Polycomb-group gene bmi-1 regulates cell proliferation and senescence through the ink4a locus. *Nature*. 1999;397(6715):164–168. DOI: 10.1038/16476.
62. Xu J., Li L., Shi P., Cui H., Yang L. The crucial roles of Bmi-1 in cancer: implications in pathogenesis, metastasis, drug resistance, and targeted therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(15):8231. DOI: 10.3390/ijms23158231.
63. Gray F., Cho H.J., Shukla S., He S., Harris A., Boytsov B. et al. BMI1 regulates PRC1 architecture and activity through homo- and hetero-oligomerization. *Nat. Commun.* 2016;7:13343. DOI: 10.1038/ncomms13343.
64. Li H., Song F., Chen X., Li Y., Fan J., Wu X. et al. Bmi-1 regulates epithelial-to-mesenchymal transition to promote migration and invasion of breast cancer cells. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014;7(6):3057–3064.
65. Jiang Z.Y., Ma X.M., Luan X.H., Liuyang Z.Y., Hong Y.Y., Dai Y. et al. BMI-1 activates hepatic stellate cells to promote the epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells. *World J. Gastroenterol.* 2023;29(23):3606–3621. DOI: 10.3748/wjg.v29.i23.3606.
66. Paranjape A.N., Balaji S.A., Mandal T., Krushik E.V., Nagaraj P., Mukherjee G. et al. BMI1 regulates self-renewal and epithelial to mesenchymal transition in breast cancer cells through Nanog. *BMC Cancer*. 2014;14:785. DOI: 10.1186/1471-2407-14-785.
67. Wang M.C., Li C.L., Cui J., Jiao M., Wu T., Jing L.I. et al.

- BMI-1, a promising therapeutic target for human cancer. *Oncol. Lett.* 2015;10(2):583–588. DOI: 10.3892/ol.2015.3361.
68. Pourjafar M., Samadi P., Karami M., Najafi R. Assessment of clinicopathological and prognostic relevance of BMI-1 in patients with colorectal cancer: A meta-analysis. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 2021;68(6):1313–1322. DOI: 10.1002/bab.2053.
  69. Masiakowski P., Carroll R.D. A novel family of cell surface receptors with tyrosine kinase-like domain. *J. Biol. Chem.* 1992;267(36):26181–26190.
  70. Borcherding N., Kusner D., Liu G.H., Zhang W. ROR1, an embryonic protein with an emerging role in cancer biology. *Protein Cell.* 2014;5(7):496–502. DOI: 10.1007/s13238-014-0059-7.
  71. Neiheisel A., Kaur M., Ma N., Havard P., Shenoy A.K. et al. Wnt pathway modulators in cancer therapeutics: An update on completed and ongoing clinical trials. *Int. J. Cancer.* 2022;150(5):727–740. DOI: 10.1002/ijc.33811.
  72. Cetin M., Odabas G., Douglas L.R., Duriez P.J., Balcik-Ercin P., Yalim-Camci I. et al. ROR1 expression and its functional significance in hepatocellular carcinoma cells. *Cells.* 2019;8(3):210. DOI: 10.3390/cells8030210.
  73. Zhou J.K., Zheng Y.Z., Liu X.S., Gou Q., Ma R., Guo C.L. et al. ROR1 expression as a biomarker for predicting prognosis in patients with colorectal cancer. *Oncotarget.* 2017;8(20):32864–32872. DOI: 10.18632/oncotarget.15860.
  74. Zhang S., Cui B., Lai H., Liu G., Ghia E.M., Widhopf G.F. 2nd et al. Ovarian cancer stem cells express ROR1, which can be targeted for anti-cancer-stem-cell therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014;111(48):17266–17271. DOI: 10.1073/pnas.1419599111.
  75. Saleh R.R., Antrás J.F., Peinado P., Pérez-Segura P., Pandiella A., Amir E. et al. Prognostic value of receptor tyrosine kinase-like orphan receptor (ROR) family in cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat. Rev.* 2019;77:11–19. DOI: 10.1016/j.ctrv.2019.05.006.
  76. Kamrani A., Mehdizadeh A., Ahmadi M., Aghebati-Maleki L., Yousefi M. Therapeutic approaches for targeting receptor tyrosine kinase-like orphan receptor-1 in cancer cells. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2019;23(5):447–456. DOI: 10.1080/14728222.2019.1602608.
  77. Zhao Y., Zhang D., Guo Y., Lu B., Zhao Z.J., Xu X. et al. Tyrosine kinase ROR1 as a target for anti-cancer therapies. *Front. Oncol.* 2021 28;11:680834. DOI: 10.3389/fonc.2021.680834.
  78. Lin H., Cheng J., Mu W., Zhou J., Zhu L. et al. Advances in universal CAR-T cell therapy. *Front. Immunol.* 2021;12:744823. DOI: 10.3389/fimmu.2021.744823.
  79. Meng S., Li M., Qin L., Lv J., Wu D., Zheng D. et al. The onco-embryonic antigen ROR1 is a target of chimeric antigen T cells for colorectal cancer. *Int. Immunopharmacol.* 2023;121:110402. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110402.
  80. O'Connor E.S., Greenblatt D.Y., LoConte N.K., Gangnon R.E., Liou J.I., Heise C.P. et al. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J. Clin. Oncol.* 2011;29(25):3381–3388. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.3426.
  81. Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M., Cederquist L., Chen Y.J., Ciombor K.K. et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2018;16(4):359–369. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0021.
  82. Liu Z., Lu T., Li J., Wang L., Xu K., Dang Q. et al. Clinical significance and inflammatory landscape of a novel recurrence-associated immune signature in Stage II/III colorectal cancer. *Front. Immunol.* 2021;12:702594. DOI: 10.3389/fimmu.2021.702594.
  83. Chen K., Collins G., Wang H., Toh J.W.T. Pathological features and prognostication in colorectal cancer. *Curr. Oncol.* 2021;28(6):5356–5383. DOI: 10.3390/curroncol28060447.
  84. Pagès F., Mlecnik B., Marliot F., Bindea G., Ou F.S., Bifulco C. et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet.* 2018;391(10135):2128–2139. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30789-X.
  85. Malla M., Loree J.M., Kasi P.M., Parikh A.R. Using circulating tumor DNA in colorectal cancer: current and evolving practices. *J. Clin. Oncol.* 2022;40(24):2846–2857. DOI: 10.1200/JCO.21.02615.

## Информация об авторах

**Вторушин Сергей Владимирович** – д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе и трансляционной медицине, руководитель отделения общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; профессор кафедры патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, wtorusshin@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1195-4008>

**Тарасов Михаил Николаевич** – аспирант, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, mih.n.tarasov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3878-2290>

**Пряженикова Анна Владиславовна** – студентка, лечебный факультет, 6-й курс, СибГМУ, г. Томск, pryazhenikova2001@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-1711-5281>

**Вторушин Константин Сергеевич** – студент, лечебный факультет, 4-й курс, СибГМУ, г. Томск, konstantinvtorushin.doctor@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0000-4085-3612>

**Наумов Сергей Сергеевич** – ассистент, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, serg.nau2011@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3868-2310>

**Крахмаль Надежда Валерьевна** – канд. мед. наук, доцент, ст. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; доцент кафедры патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск krakhmal@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1909-1681>

✉ **Наумов Сергей Сергеевич**, serg.nau2011@gmail.com

Поступила в редакцию 15.05.2025;  
одобрена после рецензирования 01.07.2025;  
принята к публикации 09.09.2025