

ОБЗОРЫ

В. Л. МЕДВЕДЕВ¹, Е. А. СТРИГИНА², А. Н. КУРЗАНОВ¹ПАРАТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН-РОДСТВЕННЫЙ БЕЛОК
И РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Россия. 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. 8 (861) 268-10-84; e-mail: kurzanov@mail.ru

² ГБОУ «Клинический онкологический диспансер № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края. Россия, 350040, г. Краснодар, ул. Димитрова, 146

В обзоре приведена констелляция существующих фактов и аргументов о паратиреоидном гормон-родственном белке и его участии в патофизиологических и патобиохимических механизмах, связанных с онкотрансформацией ткани предстательной железы. Паратиреоидный гормон-родственный белок является мультипотентной молекулой, из которой в результате протеолитического процессинга образуются более мелкие биологически активные пептиды, участвующие в регуляции выживания, пролиферации и дифференциации клеток, в различных нормальных и патологически измененных тканях. Паратиреоидный гормон-родственный белок продуцируется клетками рака простаты и многих других опухолей. Представлены данные литературы о структуре, биохимических характеристиках и многоплановой биологической активности этого белка в организме. Основной раздел обзора посвящен информации об участии паратгормон-родственного белка в развитии рака предстательной железы, его метастазировании, влиянии на апоптоз клеток опухоли и его роли в формировании гормонрезистентности. Особое внимание уделено сведениям о биохимической основе механизмов, лежащих в основе различных эффектов, связанных с паратгормон-родственным белком при раке простаты. Представлена информация об участии паратгормон-родственного белка в модулировании фенотипических проявлений онкотрансформации ткани простаты, а также в формировании локальных и организменных реакций в ответ на лечение рака предстательной железы. Основное внимание было уделено влиянию паратгормон-родственного белка на эффекты, которые являются ключевыми в развитии рака в естественных условиях. Заключительные замечания отражают данные литературы о существующих и потенциальных возможностях использования современных представлений о паратгормон-родственном белке в клинической практике при раке предстательной железы в диагностических целях, а также в качестве мишени для противораковой терапии.

Ключевые слова: паратиреоидный гормон-родственный белок, рак предстательной железы.

V. L. MEDVEDEV¹, E. A. STRYGINA², A. N. KURZANOV¹

PARATHYROID HORMONE-RELATED PROTEIN AND PROSTATE CANCER

¹ *Kuban State Medical University, Health Ministry of the Russian Federation 350063 Krasnodar, Sedin Str., 4; e-mail: kurzanov@mail.ru*

² *State budget institution of Public Health «Clinical oncological Center Nr. 1» Ministry of Health of Krasnodar Region. 350040, Krasnodar, str. Dimitrova, 146*

The survey presents the existing arguments and facts about the parathyroid hormone-related protein (PTHrP) and its role in pathophysiological and pathobio-chemical mechanisms that are related to onco-transformation of prostate. The parathyroid hormone-related protein is a multipotent molecule, whose proteolytic processing results in the development of smaller biologically active peptides that participate in the regulation of survival, proliferation and differentiation of cells, in different normal and pathologically changed tissues. The parathyroid hormone-related protein is produced by prostate cancer cells and many other tumors. The authors put their special attention to biochemical basis of mechanisms that cause effects related to parathyroid hormone-related protein at patients with prostate cancer. The survey covers the question of how the parathyroid hormone-related protein participates in modulation of phenotypic developments of the onco-transformation of its tissue, as well as its role in formation of local and whole organism reactions in response to the prostate cancer treatment. The main attention was devoted to the influence of the parathyroid hormone-related protein on the key effects in the development of cancer in natural conditions. The final remarks reflect the existing and potential possibilities to use the modern knowledge about the parathyroid hormone-related protein in the clinical practice on the prostate cancer for the diagnostic purposes, as well as the targets for the anticancer therapy.

The survey presents the data on the structure, biochemical characteristics and multifaceted role of this protein in the organism. The main part of the survey contains information about the different aspects of participation of the parathyroid

hormone-related protein in development of the prostate cancer, in its metastasizing, the role in development of hormone-resistance, effect on apoptosis in prostate cancer cells.

Keywords: parathyroid hormone-related protein, prostate cancer

Первоначальный интерес авторов данной публикации к проблеме, обсуждению которой посвящен предлагаемый вниманию читателей обзор, обусловлен анализом конкретных фактов, связанных с наблюдением за больным раком предстательной железы. Внимание авторов привлекли результаты систематических лабораторных исследований периферической крови, в перечне которых были стандартные показатели, используемые для контроля состояния пациента (простатический специфический антиген, тестостерон), а также лабораторные тесты, характеризующие состояние костного ремоделирования (маркер резорбции костной ткани, остеокальцин, паратиреоидный гормон, кальцитонин, прокальцитонин, кальций). Эти исследования выполнялись с целью контроля остеотропных последствий андрогендепривационной терапии на протяжении нескольких лет через каждые 2–3 месяца. Наблюдаемый больной одновременно с андрогендепривационной терапией получал сначала бисфосфонаты, а затем фармпрепарат – корректор костного метаболизма, ингибирующий резорбцию костной ткани, – эксджива (действующее вещество – деносумаб). В начале периода наблюдения у больного по результатам позитронно-эмиссионной томографии был обнаружен костный метастаз опухоли, состояние которого ежегодно контролировалось.

Результаты анализа данных лабораторных исследований позволили зафиксировать стойкое понижение уровня остеокальцина (в 2 раза), повышение содержания маркера костной резорбции (в 1,5–2 раза), прокальцитонина (в 1,5–2,5 раза), нормальный уровень содержания в крови кальция и кальцитонина и значительное (в 2,5–3 раза) превышение верхней границы нормы содержания в крови паратиреоидного гормона. Последнее обстоятельство указывало на вероятность гиперфункции паращитовидных желез, обусловленную, по-видимому, гипертрофией или онкотрансформацией их ткани. При этом показатели повышенного содержания паратгормона в крови на протяжении многих месяцев варьировали не очень значительно. Другое обстоятельство послужило основанием для сомнений о прямой причастности паращитовидных желез к повышенному содержанию паратгормона в крови по результатам проведенных исследований. Этим обстоятельством явился факт спонтанной нормализации содержания паратгормона в крови в момент появления признаков биохимического рецидива опухоли на фоне перерыва в проводимой у наблюдаемого больного андрогендепривационной терапии. В одном и том же образце крови было отмечено увеличение содержания простатического

специфического антигена и тестостерона при снижении уровня паратгормона до нормальных величин. Сразу после возобновления андрогендепривационной терапии содержание паратгормона в крови возросло до показателей, отмечавшихся на протяжении многих месяцев до перерыва в приеме аналогов гонадотропин-релизинг гормона.

Этот факт послужил основанием для предположения, что анализируемые результаты исследования паратгормона обусловлены не состоянием паращитовидных желез, а иными причинами включая вероятность измерения содержания в крови какой-то биохимической субстанции под личиной паратгормона и взаимосвязь этого неизвестного фактора с раком простаты. Поиск таких вероятных причин был предпринят путем анализа очень большого объема преимущественно англоязычной литературы поскольку русскоязычных публикаций по анализируемой проблеме взаимосвязи паратгормона и рака предстательной железы обнаружить не удалось. Проведенный анализ литературы позволил получить очень интересные данные о присутствии в организме человека, а также многих других видов паратгормон-родственного белка, который может продуцироваться клетками рака простаты и в том числе клетками костных метастазов опухоли. По-видимому, в анализируемых нами лабораторных исследованиях имело место суммарное определение паратгормона и паратгормон-родственного белка в силу недостаточной специфичности использованного лабораторного теста. Вероятность совместного измерения содержания паратгормона и паратгормон-родственного белка в биологических жидкостях подтверждена многими публикациями. В этой связи были разработаны более специфичные лабораторные тесты, которые позволяют дифференцированно измерять уровень паратгормона и отдельно содержание паратгормон-родственного белка, что и продемонстрировано во многих исследованиях. Сопоставление фактов, установленных по результатам исследований наблюдаемого больного, с данными литературы позволило с высокой степенью вероятности полагать, что в анализируемом случае имелась взаимосвязь динамики лабораторных показателей и изменений в состоянии опухолевого процесса. Результаты проведенного анализа литературы, посвященной различным аспектам взаимосвязи паратгормон-родственного белка и рака предстательной железы, стали основой данного обзора, авторы которого надеются, что первая отечественная публикация, посвященная очень значимой и перспективной в научном и практическом плане проблеме, привлечет внимание читателей.

После 40 лет поиска в 1987 году тремя независимыми исследовательскими группами из клеток рака молочной железы [15], рака легких [56] и рака почки [75] была выделена субстанция, которая обладала высокой N-концевой гомологией с паратиреоидным гормоном. Сходство этого белка по биологической активности и структуре с паратиреоидным гормоном определило его ныне существующее название – паратиреоидный гормон-родственный белок. За прошедшие годы многочисленными исследованиями было установлено широкое распространение этого белка в различных нормальных и онкотрансформированных тканях, описаны многочисленные виды его биологической активности, эндокринный, паракринный и интракринный механизмы действия в физиологических и патологических реакциях, доказана его ведущая роль в органогенезе [49, 79]. Целью данного обзора является представление и анализ совокупности литературных данных по основным аспектам взаимосвязи ПТГрП и рака предстательной железы.

Изложению основного материала обзора, по-видимому, целесообразно предпослать несколько уточнений, касающихся установившегося в научной литературе названия рассматриваемой биологически активной молекулы. В англоязычной литературе аббревиатура PTHrP соответствуют две версии ее прочтения — Parathyroid Hormon-related Peptide и Parathyroid Hormon-related Proteine. К пептидам принято относить молекулы, содержащие не более 45–50 аминокислот, а молекула PTHrP содержит намного больше аминокислот, и поэтому она, безусловно, относится к белкам. В этой связи аббревиатура ПТГрП (PTHrP) служит для обозначения как самого белка, являющегося предшественником биологически активных пептидов, так и самих этих пептидов. Последняя буква аббревиатуры «П» может обозначать и слово «протеин», если речь идет о исходных продуктах трансляции изоформ ПТГрП, или «пептид», если говорят и пишут о биологически активных постпроцессорных пептидных доменах ПТГрП (1–34), ПТГрП (38–94) или ПТГрП (107–139). В рамках данного обзора мы стремились придерживаться этого принципа обозначения биологически активных структур, являющихся предметом исследований, результаты которых использованы при написании этой статьи.

Среди факторов, ответственных за развитие рака простаты, все большее значение отводится ПТГрП, который впервые был обнаружен в качестве этиопатогенетического компонента онкоиндуцированной злокачественной гиперкальциемии [76, 12], а позже был также обозначен как фактор, ответственный за регуляцию многих клеточных функций, критически важных для роста опухоли, ангиогенеза и метастазирования [66, 33]. ПТГрП входит в семейство паратиреоидного гормона (ПТГ), состоящего из группы структурно-родственных биологически активных факторов, участвующих

в регуляции кальциевого и костного гомеостаза и процессов развития различных тканей и органов [31, 63, 52]. ПТГ и ПТГрП оказывают в основном идентичные эффекты на клетки-мишени классического ПТГ, но их влияние на другие клетки-мишени существенно различается. Было показано, что ПТГрП может действовать в качестве фактора роста для клеток различных тканей *in vitro* [32]. В течение трех последних десятилетий эти структурно-родственные биологически активные молекулы стали предметом растущего интереса, и среди них особое внимание исследователей привлекает ПТГрП [72].

ПТГрП является продуктом гена, который генерирует несколько вариантов мРНК с помощью использования различных вариантов сплайсинга и различных промоторов. Исходные продукты трансляции, образующие изоформы ПТГрП, различаются в основном за счет С-концевого фрагмента. В различных изоформах молекула ПТГрП содержит 139, 141 либо 173 аминокислоты. Посттрансляционный процессинг молекулы этого белка формирует семейство зрелых биологически активных пептидов. К их числу относится ПТГрП (1–34), который содержит гомологичную с ПТГ аминокислотную последовательность. ПТГрП (1–34) способен активировать общий для ПТГ и ПТГрП рецептор (ПТГ/ПТГрП-рецептор). Кроме того, в ходе процессинга образуются фрагменты ПТГрП (38–94) и С-концевой домен ПТГрП (107–139), которые были идентифицированы как зрелые формы пептида. Фрагмент ПТГрП (38–94) в значительной части исследований связывают с неопластическими процессами [72]. ПТГрП был обнаружен почти во всех тканях. Сообщалось о секреции ПТГрП и наличии рецепторов к нему в сердце, мозге, скелетных мышцах, мочевом пузыре, легких, желчных протоках, печени, матке, семенниках, иммунокомпетентных структурах и в большинстве эндокринных органов. Все три первоначальных изоформы ПТГрП, образующиеся за счет альтернативного сплайсинга генов человека, присутствуют в нормальной ткани простаты, но только ПТГрП (1–139) четко выявляется в ткани рака простаты [80]. ПТГрП может выступать в роли паракринного, аутокринного и интракринного фактора, регулирующего рост и дифференциацию клеток предстательной железы [7]. Методом ферментного конъюгирования с использованием моноклональных антител против N-терминального фрагмента (1–34) ПТГрП продемонстрировано присутствие этого белка в цитозоле эпителиальных клеток нормальной ткани простаты [42]. ПТГрП обнаруживается в семенной жидкости [37].

Уникальные особенности ПТГрП привлекли внимание многих исследователей к проблеме взаимосвязи этого белка и рака предстательной железы. Содержание ПТГрП в крови возрастает при раке простаты. По данным многих исследователей высокий уровень ПТГрП связан с прогрессирующим онкологическими заболеваниями и повышенным

риском скелетных событий [46]. ПТГрП вырабатывается в эпителиальных клетках нормальной простаты [20], из которых возможно развитие рака простаты. ПТГрП был иммуногистохимически идентифицирован в ткани рака простаты у пациентов с клинически локализованным заболеванием [39] и обнаруживался в более высоких уровнях в интраэпителиальной неоплазии простаты, чем в нормальном эпителии простаты [41], а также находился в более высоких уровнях в раке простаты, чем при доброкачественной гиперплазии [5]. Показано, что образование ПТГрП в клетках РПЖ существенно выше в клетках с низкодифференцированным раком по сравнению с высокодифференцированной опухолью простаты [41]. ПТГрП является одним из продуктов, секретируемых простатическими нейтроэндокринными клетками, а его повышенная экспрессия в предстательной железе человека является проявлением регуляции ненормальных ростовых процессов.

ПТГрП секретируется клетками трех изученных злокачественных простатических клеточных линий человека (PC3, DU-145 и LNCaP). Самый высокий уровень ПТГрП выявлен в PC3 линии, которая образует костные метастазы. Увеличение пролиферации клеток PC3 и DU-145 может быть вызвано добавлением синтетического ПТГрП к клеточным культурам, что рассматривается как доказательство того, что ПТГрП может быть существенным фактором в аутокринной регуляции роста опухоли простаты [38]. ПТГрП в естественных условиях усиливает рост рака простаты, повышает жизнеспособность клеток опухоли, их миграцию и метастазирование, активируя экспрессию проинвазивного интегрина $\alpha\beta 4$ с использованием транскрипционных путей и на посттрансляционном уровне [10]. ПТГрП ингибирует активность каспаз 3 и 7, что ослабляет протеолиз пептида этими энзимами и уменьшает эффект торможения каспазами апоптоза и миграции опухолевых клеток. Это свидетельствует о взаимосвязи между ПТГрП, интегрином $\alpha\beta 4$, активностью каспаз и выживаемостью и миграцией клеток рака простаты [10]. Установлено, что ПТГрП может способствовать процессу эпителиально-мезенхимальной трансформации, активизируя инвазию и рост рака простаты не только путем содействия резорбции костной ткани, но и выступая в качестве важного фенотипического регулятора степени агрессивности опухоли [59]. Сверхэкспрессия интерлейкина-6, а также ПТГрП вовлечены в прогрессирование рака простаты и костных метастазов. Установлено, что ПТГрП может быть посредником эффектов интерлейкина-6 на остеобластные клетки. Интерлейкин-6 индуцирует секрецию ПТГрП в клетках рака простаты и участвует во взаимодействии опухоли с мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга, что является существенным фактором в прогрессировании РПЖ [6]. Доказательство того, что ПТГрП является не только критическим медиатором опухолевой прогрессии

при раке предстательной железы, но и промотором эпителиально-мезенхимальной трансформации, предполагает еще более значимую роль пептида в прогрессировании рака, чем считалось ранее, так как способность регулировать эпителиально-мезенхимальную трансформацию подразумевает потенциальную возможность регулировать инвазию, метастазирование, адгезивность клеток опухоли, ангиогенез, а также свойства стволовых клеток при раке простаты [3, 45, 51, 85].

В экспериментах на модели рака простаты человека мышам вводили клетки РПЖ, трансфицированные различными изоформами ПТГрП в сравнении с опытами, в которых вводили нетрансфицированные клетки опухоли. Внутрикостное введение трансфицированных клеток приводило к большей прогрессии опухоли, что рассматривается как прямое экспериментальное доказательство того, что экспрессия ПТГрП способствует прогрессированию метастазов рака простаты [24]. В экспериментальном исследовании показано, что 1,25-дигидровитамин Д3 (1,25 (ОН) 2D3) подавляет мРНК ПТГрП и уровни белка в линиях клеток рака простаты человека LNCaP, C4-2, и PC-3. Это рассматривается как механизм подавления экспрессии ПТГрП в ткани РПЖ и как потенциальная возможность направленной нейтрализации участия ПТГрП в развитии и прогрессировании опухоли и тенденции к ее метастазированию [77].

Было показано, что по мере прогрессирования РПЖ экспрессия ПТГрП увеличивается при одновременном уменьшении экспрессии белка, ингибирующего дифференцировку остеобластов (ДКК1). Известно, что ДКК1 является ключевым регулятором костного ремоделирования как в физиологических условиях, так и при патологических состояниях, и что блокирование этого фактора может ингибировать как стимуляцию остеокластогенеза так и ингибирование остеобластов. Эти факты явились основанием для гипотезы о том, что ПТГрП может быть негативным регулятором экспрессии ДКК1 в клетках РПЖ и это способствует активации внутриклеточного сигнального пути Wnt, регулирующего дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей. Реализация эффектов взаимодействия ПТГрП и Wnt сигнальных путей происходит путем ингибирования экспрессии ДКК1 через C-jun-опосредованное торможение активации бета-катенина промотора ДКК-1 при РПЖ [88].

Показано, что ПТГрП, присутствующий в повышенных количествах в микроокружении очагов рака предстательной железы, является критическим фактором сенсibilизации смежных ноцицептивных эфферентов, участвующих в реализации механизмов хронической боли, связанной с онкологическим процессом [54].

Установлено, что канцерогенез предстательной железы характеризуется увеличением секреции ПТГрП, который вызывает антиапоптозный эффект в ткани опухоли [22]. Описан эффект угне-

тения экспрессии РТГрП клетками рака простаты под влиянием аденовируса E1A, что уменьшало выживаемость клеток вследствие сенсibilизации к апоптозу [8]. ПТГрП-индуцируемый антиапоптотический эффект зафиксирован в исследовании на линии клеток РПЖ человека [10].

Известно, что отделение клетки от взаимодействующего с ней матрикса может привести к гибели клетки в результате запрограммированной смерти клетки в результате утраты нормального взаимодействия с матриксом [27, 17]. Опухолевые клетки активируются к апоптозу, когда они теряют принадлежность к их внеклеточному матриксу. Особым биологическим свойством ПТГрП является его интракринное действие, обусловленное локализацией пептида в ядре клеток. Установлено, что ядерная локализация ПТГрП играет решающую роль в регуляции экспрессии генов и, в частности, проапоптотического гена TNF, что предотвращает апоптоз (специфический тип апоптоза «по умолчанию») клеток рака простаты с нарушенным взаимодействием с тканевым матриксом [61]. Обход апоптоза в метастатическом процессе имеет важное значение для успешной колонизации опухолевых клеток рака предстательной железы в отдаленных органах [70]. ПТГрП-опосредованная защита клеток РПЖ от апоптоза может иметь место при воздействии различных индукторов апоптоза (например, химиотерапии).

Показано, что у пациентов с распространенным РПЖ уровни сывороточного интерлейкина-6 и ПТГрП значительно увеличены. Интерлейкин-6 вызывает в клетках РПЖ экспрессию ПТГрП, и это повышает устойчивость клеток опухоли к апоптозу. Блокировка интерлейкина-6 приводит к подавлению продукции ПТГрП и активации апоптоза клеток РПЖ. Таким образом, ингибиторы интерлейкина-6 могут подавлять экспрессию ПТГрП и активировать апоптоз в клетках андрогенрезистентного РПЖ [6].

РПЖ остается одной из основных причин смерти мужчин от онкологических заболеваний, что во многом связано с его выраженными свойствами к метастазированию [78]. РПЖ находится в уникальном положении из-за его сильной склонности к метастазированию в кости [25]. Более 70 % пациентов с РПЖ имеют на поздней стадии заболевания костные метастазы, что существенно снижает качество жизни [67, 57]. Поражение скелета при РПЖ является сложным процессом, в котором костная ткань обеспечивает благоприятную среду для роста опухоли. Клетки рака простаты и микросреда костной ткани взаимодействуют друг с другом в процессе прогрессии скелетного метастазирования [29, 30]. Костные метастазы РПЖ часто растут более быстрыми темпами, чем первичная опухоль или метастазы другой локализации, что определяется наличием факторов, которые способствуют росту или ингибируют гибель клеток опухоли. Метастазы РПЖ преимущественно локализуются

в регионах с высоким уровнем метаболизма костной ткани [73, 67]. Клетки РПЖ способны к высокой степени адгезии и локализации в участках костной ткани с активным ремоделированием, которое, по меньшей мере, частично, регулируется с участием ПТГрП [50]. Совместная экспрессия ПТГрП и его рецептора была установлена при первичном раке простаты и при его метастазировании в кости [13]. Сообщалось об увеличенной экспрессии рецептора ПТГрП в костных метастазах рака предстательной железы по сравнению с первичными опухолями, что указывает на потенциальную роль рецепторопосредованных механизмов в формировании скелетных метастазов [36]. ПТГрП активизирует различные митогенные пути и в том числе способствует эпителиально-мезенхимальному переходу в раковых стволовых клетках, что стимулирует костное метастазирование опухоли [59]. Молекулярные механизмы метастазирования РПЖ сложны, включают ряд последовательных событий и взаимосвязанных факторов. Несмотря на интенсивные исследования, молекулярные механизмы, лежащие в основе метастазирования, все еще остаются недостаточно изученными [18].

Метастатическая колонизация отдаленных органов требует распространения опухолевых клеток, обладающих способностями к выживанию в кровеносном русле, вторжению во внеклеточный матрикс и адаптации к новой среде [66], которые опосредованы многочисленными факторами опухолевого происхождения. В связи с этим клетки рака простаты продуцируют многочисленные костные модулирующие цитокины, включая ПТГрП, остеопротегерин, лиганд рецептора активатора ядерного фактора-kB (RANKL) и другие [24]. В метастазировании РПЖ существенная роль принадлежит балансу этих цитокинов, а также инсулиноподобного фактора роста, макрофагального колониестимулирующего фактора и ряда других биологически активных молекул. Сдвиг их равновесия в определенной мере может быть связан с изменением секреции эпителиоцитами простаты сериновой протеазы – простатического специфического антигена. Этот фермент может осуществлять протеолиз ПТГрП, а также расщеплять инсулин-подобный связывающий белок, что приводит к повышению уровня инсулиноподобного фактора роста-1 [40, 19]. В экспериментах с использованием линии клеток рака простаты PC3 показано, что ПТГрП способствует выживанию клеток рака РПЖ путем активации сигнализации инсулиноподобного фактора роста ИФР-1R. Селективный ингибитор ИФР-1R почти полностью блокировал выживание клеток рака простаты PC3 в присутствии доцетаксела [23].

Значение микросреды костной ткани в регионах скелета, имеющих метастазы рака простаты, становится все более очевидным, поскольку данных, свидетельствующих о существовании значительных изменений нормального ремоделирования кости у больных РПЖ, становится все боль-

ше. В норме процессы формирования костной ткани остеобластами и резорбции старых костных структур остеокластами взаимосвязаны во времени и в пространстве последовательностью событий, определяющих процесс ремоделирования костной ткани. При наличии в костных структурах метастазов РПЖ в зоне костной ткани, примыкающей к очагу неопластического процесса, нарушается нормальная регуляция процессов образования костной ткани и ее резорбции [86].

Для того чтобы создать пространство для своего роста, клетки РПЖ стимулируют резорбцию костной ткани остеокластами. Цитокин RANKL является одним из ключевых активаторов остеокластов, в то время как остеопротегерин (ОПГ) представляет собой рецептор, конкурирующий с RANK за RANKL, и поэтому является ингибитором остеокластогенеза. RANK/RANKL/OPG сигнальный путь является важнейшим регуляторным механизмом, определяющим дифференцировку и активацию остеокластов в процессе ремоделирования костной ткани как в физиологических условиях, так и при патологических процессах, ассоциированных с опухолевым ростом и развитием метастазов [9]. ОПГ уменьшает онкоиндуцированное разрушение кости. Было предположено, что ОПГ, вырабатываемый клетками костного метастаза РПЖ, вызывает локальное снижение уровня RANKL, формируя более крутой градиент RANKL от опухоли к костной ткани, что приводит к более быстрой резорбции и росту опухолей. Эта гипотеза была проверена с помощью математической модели на основе системы нелинейных дифференциальных уравнений, описывающих пространственную динамику ОПГ, RANKL, ПТГрП, остеокластов, массы опухоли и костной массы. Показано, что экспрессия опухоли ПТГрП, индуцирующего RANKL, имеет важное значение для правильной ориентации градиента RANKL. Метаанализ продукции ОПГ, RANKL и ПТГрП в клетках нормальной простаты, клетках рака железы и в ткани ее метастазов продемонстрировал увеличение экспрессии ОПГ, но не RANKL, в метастазах рака предстательной железы, а также положительную корреляцию между ОПГ и ПТГрП в метастазах рака предстательной железы [69].

Скелетные метастазы рака простаты характеризуются как увеличением скорости резорбции кости, так и интенсивности формирования костной ткани взамен разрушенной. Интенсивный характер костного метаболизма с избыточной резорбцией костной ткани является архетипической чертой большинства, если не всех, костных метастазов [67]. Известно, что костные метастазы РПЖ отличаются от костных метастазов других видов рака выраженной минерализацией ткани опухоли. Механизмы этого до настоящего времени недостаточно понятны, и это обуславливает их активное изучение. Предполагается, что избыточная минерализация ткани костных метастазов связана

с анаболическими эффектами прерывистого воздействия ПТГрП.

В отличие от метастазов при раке легких или молочной железы, которым присущи остеолитические повреждения, костные метастазы при РПЖ являются преимущественно бластными, хотя они также содержат остеорезорбтивный компонент [55]. При РПЖ в значительной части наблюдений рентгенологически фиксируется склерозирование участков пораженной кости, формирующееся на фоне относительного превалирования процессов остеогенеза над процессами костной резорбции [74]. Остеобластные метастазы при РПЖ происходят на участках предшествующей остеорезорбции остеокластами и характеризуются слабой, плохо организованной структурой кости, способствующей возникновению переломов различных костных элементов скелета, которые нередко обусловлены снижением минерализации костной ткани на фоне андрогендепривационной терапии [24, 64, 65].

Продукция ПТГрП коррелирует с прогрессированием костных метастазов РПЖ, что связано с влиянием этого белка на микроокружение метастазов и в том числе на остеобласты. При введении под кожу бестимусным мышам высокоэкспрессивных клеток рака простаты наблюдали образование опухолей больших размеров по сравнению с размерами опухолей, сформировавшихся у мышей, которым вводили клетки РПЖ с меньшей способностью к экспрессии ПТГрП. Введение ПТГрП в костную ткань совместно с опухолевым имплантом вызвало значительное увеличение костной массы, прилегающей к очагам опухоли с гиперэкспрессией ПТГрП [48].

Этими же исследователями установлено, что ПТГрП вызывает усиленную пролиферацию стромальных клеток костного мозга и раннюю дифференциацию остеобластов. ПТГрП оказывал проангиогенный эффект косвенно, поскольку ангиогенез усиливался только в присутствии стромальных клеток костного мозга. Полученные данные позволили сделать вывод, что ПТГрП – ключевой посредник взаимодействия между клетками костных метастазов РПЖ, клеточными элементами собственно костной ткани и пулом сигнальных биомолекул различной природы [48].

В иммуногистохимических исследованиях экспрессии ПТГрП в биоптатах ткани костных метастазов у больных РПЖ, не получавших лечения, установлена разная степень выраженности продукции ПТГрП в разных образцах, не связанная со степенью дифференциации клеток опухоли [14]. Известно, что ПТГрП играет важную роль в молекулярных механизмах костного метастазирования рака предстательной железы [18]. ПТГрП может активировать локальный остеолитический процесс в участках кости, прилегающих к костным метастазам, что создает благоприятные условия для их развития, и таким образом ПТГрП участвует в аутокринной регуляции роста опухоли. Наиболее выражена взаимосвязь

инвазивного фенотипа опухоли и развития костного метастазирования с присутствием изоформы ПТГрП (1-139). ПТГрП является эффектором трансформирующего фактора роста (TGF-beta), участвующего в развитии и прогрессировании остеолитических костных метастазов. Этот ростовой фактор, проникая в костную ткань, индуцирует образование ПТГрП в опухолевых клетках. Затем этот белок стимулирует резорбцию костной ткани, что повышает потенциал развития костных метастазов.

Установлено, что в клетках РПЖ и в ткани костных метастазов имеет место усиленная экспрессия конститутивно активированной рецепторной тирозинкиназы DDR2, участвующей в регуляции клеточной дифференцировки, ремоделировании внеклеточного матрикса, клеточной миграции и дифференциации, что способствует активации инвазии клеток РПЖ. Сверхэкспрессия DDR2 в клетках РПЖ приводит к заметному ускорению дифференциации остеокластов и активации резорбции костной ткани, в то время как нокадаун DDR2 вызывал противоположные эффекты. Доказано в экспериментах на животных, что DDR2 способствует остеолитическому метастазированию, регулируя экспрессию, секрецию и активацию промотора ПТГрП посредством модулирования фактора транскрипции RUNX2. Таким образом, DDR2 участвует в TGF-бета-опосредованной активации остеокластов и резорбции костной ткани и играет существенную роль в метастазировании рака простаты [83]. Установлено, что активация универсального фактора транскрипции NF-kB «каппа-би», контролирующего апоптоз и клеточный цикл, коррелирует с прогрессированием рака простаты и способствует метастазированию опухоли, влияя на миграцию клеток опухоли и ангиогенез. Клетки РПЖ, которые имеют потенциал для роста в микросреде кости имеют более высокую активность NF-kB, который активирует гены, связанные с остеокластогенезом. Инактивация NF-kB сигнализации в клетках РПЖ приводит к повышению экспрессии ПТГрП и RANKL и способствует пролиферации костных метастазов, включая как остеобластные, так и остеокластные процессы [44].

ПТГрП участвует в различных сложных путях внутриклеточной и трансмембранной передачи сигналов в опухоли [2]. ПТГрП стимулирует остеокластопосредованную резорбцию кости. Матричные металлопротеиназы (ММР-2, -3, -7, -9) могут осуществлять процессинг ПТГрП 1-36 на отдельные пептиды (ПТГрП 1-17; ПТГрП 18-26 и ПТГрП 27-36). ММР-индуцированные пептиды обладают разными биологическими свойствами и влиянием на остеобласты и остеокласты. Установлено выраженное влияние ПТГрП 1-17 и ПТГрП 1-36 на стимулирование дифференцировки остеокластов *in vitro*. Однако *in vivo* ПТГрП 1-36 индуцировал четкий остеолитический эффект, который не наблюдался у ПТГрП 1-17. Эти данные позволи-

ли полагать, что ММР играют существенную роль в регуляции остеолитически-остеогенной реакции при метастатическом РПЖ [26].

Рецидивы РПЖ после терапевтического лечения, как правило, связаны с развитием андрогенрезистентности опухолевых клеток и повышением их устойчивости к апоптозу и химиотерапевтическим воздействиям. В культуре клеток рака простаты ПТГрП при низких уровнях андрогенов способствует росту андрогензависимых клеток опухоли. Показано, что клетки нейроэндокринного РПЖ через экспрессию продукции ПТГрП могут влиять на сигнальный путь p38/MAPK/hsp27, вызывая в соседних клетках опухоли увеличение активности рецепторов андрогенов, что опосредует повышение резистентности опухоли к химиотерапии доцетакселом [21].

ПТГрП индуцирует развитие резистентности к химиотерапии, ингибируя апоптоз посредством угнетения продукции проапоптотических факторов, включая Bax и PUMA при одновременной активации секреции противоапоптотических факторов (Bcl-2 и Bcl-XL) [28]. Показано, что повышенная продукция интерлейкина-6, связанная с увеличенным образованием ПТГрП, существенно активирует прогрессирование РПЖ и образование костных метастазов опухоли [6]. Взаимодействие между клетками костного мозга имеет решающее значение в развитии андрогенрезистентности и костного метастазирования. Сывороточный уровень интерлейкина-6 существенно повышен у больных с метастатическим или андрогенрезистентным РПЖ, и это является плохим прогностическим признаком. Показано, что ПТГрП является медиатором интерлейкина-6 и его рецептора (IL-6 SR) во время остеогенеза. Установлено, что увеличение коэкспрессии интерлейкина-6 и ПТГрП — надежный маркер диагностики биохимического рецидива РПЖ [6].

Описан новый механизм обеспечения пролиферативных возможностей клеток рака простаты, индуцируемый ПТГрП [22]. Показано, что во время формирования андрогенрезистентного РПЖ клетки рака простаты продолжают продуцировать рецептор андрогенов, и это свидетельствует о том, что рецептор андрогенов является критически важным фактором для пролиферации клеток рака простаты. Экспрессия рецептора андрогенов играет важную роль в развитии гормонрефрактерности РПЖ [71, 87]. Увеличение пула рецепторов андрогенов является необходимым и достаточным фактором, чтобы индуцировать трансформацию гормоночувствительных клеток опухоли в гормонрезистентные. Увеличение андрогенной рецепции обеспечивает андрогенную сигнализацию в условиях низкого содержания лиганда. Показано, что увеличение концентрации рецепторов андрогенов в клетках рака простаты способствует росту и выживанию опухоли простаты при низких уровнях андрогенов [16]. Общей чертой наиболее агрессивных форм РПЖ является увеличение популяции в

ткани простаты клеток с нейроэндокринными характеристиками, которые продуцируют паракринные факторы, обеспечивающие новый механизм регуляции андрогенных рецепторов на поздних стадиях заболевания. Нейроэндокринные клетки наиболее распространены в ткани гормонрезистентных форм РПЖ, в которых они обнаружены в 30–100 % наблюдений [34, 43].

Низкая пролиферативная активность нейроэндокринных клеток повышает их резистентность к воздействию химиотерапии, лучевой и гормональной терапии [35]. Нейроэндокринные клетки продуцируют сигнальные факторы, обеспечивающие рост и выживание окружающих опухолевых клеток, а также способствующие прогрессированию гормонрефрактерных форм рака [11, 58]. Показано, что продуцируемый нейроэндокринными клетками ПТГрП сигнализацией, опосредованной через рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), формирует фенотип прогрессирующего рака предстательной железы за счет повышения стабильности белковой структуры рецептора андрогенов путем ингибирования протеосомнозависимой деградации рецептора, имеющей место в физиологических условиях [22]. Это обеспечивает накопление рецепторов андрогенов в клетках рака простаты, способствуя тем самым росту опухоли в условиях низкого содержания андрогенов и развитию гормонрефрактерных форм заболевания. Решающее значение для ПТГрП индуцированной регуляции андрогенной рецепции имеет активация рецептора эпидермального фактора роста.

В современной клинической медицине исследование ПТГрП у больных находит все большее применение для дифференциальной диагностики первичного гиперпаратиреоза и гиперкальциемий, связанных со злокачественными новообразованиями, а также для мониторинга эффективности лечения и прогнозирования состояния больных с различными онкологическими заболеваниями и в том числе при раке предстательной железы [60]. Ведется активный поиск возможностей использования ПТГрП, а также его пептидных фрагментов в качестве мишени для специфической иммунотерапии различных видов онкопатологии, включая РПЖ [4, 84].

Результаты анализа информации, представленной в данном и предшествующем [1] обзорах, позволяют утверждать, что в настоящее время ПТГрП рассматривается как один из ключевых регуляторов физиологических и патологических процессов в организме, и мультипотентность этой биологически активной молекулы, по-видимому, будет предметом многочисленных исследований еще долгие годы. Результаты научных исследований будут конвертированы в медицинские технологии и фармпрепараты, которые найдут эффективное применение в таргетной терапии сложных и тяжелых заболеваний, к числу которых во всем мире относят рак предстательной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курзанов А.Н., Быков И.М., Ледванов М.Ю. Паратиреоидный гормон-родственный белок – современные представления о структуре, биохимических характеристиках и физиологической роли в организме // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6.; URL: <https://www.science-education.ru/article/view?id=25543>.
2. Alokail M.S. Molecular signalling of PTHrP in tumor. In Novel Aspects of PTHrP Physiopathology; Luparello C. Ed.; Nova Science Publishers: New York, NY, USA, 2007; pp. 191–233.
3. Ardura J.A., Rayego-Mateos S., Ramila D. et al. Parathyroid hormone-related protein promotes epithelial-mesenchymal transition // J Am Soc Nephrol 2010;21: 237–248.).
4. Arima Y., Matsueda S., Yano H. et al. Parathyroid hormone-related protein as a common target molecule in specific immunotherapy for a wide variety of tumor types // Int. J. Oncol. 2005;27:981–988.
5. Asadi F., Faraj M., Sharifi R. et al. Enhanced expression of parathyroid hormone-related protein in prostate cancer as compared with benign prostatic hyperplasia // Human Pathology. 1996. 12(27): 1319–1323.
6. Asadi F., Swanson B., Zariffard R., Kukreja S. Increased Coexpression of Interleukin-6 and Parathyroid Hormone-related Peptide: A Potential Therapeutic Target and/or a Prognostic Marker for Prostate // Cancer. LOI for Portes IOM. July 2014.
7. Asadi F., Kukreja S. PTHrP expression in prostate cancer // Review: Crit. Rev. Euk. Gene Exp. 2005. 15(1): 28–42.
8. Asadi F.K.; Kukreja S.C.; Boyer, B. et al. E1A oncogene expression inhibits PTHrP P3 promoter activity and sensitizes human prostate cancer cells to TNF-induced apoptosis // Int. Urol. Nephrol. 2010, 42, 971–978.
9. Baud'huin M., Duplomb L., Ruiz Velasco C. et al. Key roles of the OPG-RANK-RANKL system in bone oncology // Expert Rev Anticancer Ther 2007.–7. (2): 221–32.
10. Bhatia V., Mula R.V., Falzon M. Parathyroid hormone-related protein regulates integrin $\alpha 6$ and $\beta 4$ levels via transcriptional and post-translational pathways // Exp Cell Res. 2013 Jun 10; 319(10):1419–30.
11. Bonkhoff H, Wernert N, Dhom G, Remberger K. Relation of endocrine-paracrine cells to cell proliferation in normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate. // Prostate 1991; 19: 91–8.
12. Boras-Granic K., Wolsznerski J.J. PTHrP and breast cancer: more than hypercalcemia and bone metastases // Breast Cancer Research 2012.–14:307.
13. Bryden A.A., Hoyland J.A., Freemont A.J. et al. (2002) Parathyroid hormone related peptide and receptor expression in paired primary prostate cancer and bone metastases // British journal of cancer 2002.–86: 322–325.
14. Bryden A.A, Islam S., Freemont A.J. et al. Parathyroid hormone-related peptide: expression in prostate cancer bone metastases // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2002;5(1):59–62.
15. Burtis W.J., Wu T., Bunch C. et al. Identification of a novel 17, 000-dalton parathyroid hormone-like adenylatecyclase-stimulating protein from a tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. J Biol Chem. 1987. – 262:7151–7156.
16. Chen C.D., Welsbie D.S., Tran C. et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. Nat Med 2004; 10: 33–9.
17. Chiarugi, P., & Giannoni, E. Anoikis: a necessary death program for anchorage-dependent cells // Biochemical pharmacology. 2008.– 76(11), 1352–1364.

18. Clarke N, W., Hart C.A., Brown M.D. Molecular mechanisms of metastasis in prostate cancer. // Asian Journal of Andrology. – 2009; 11: 57–67.
19. Cohen P., Peehl D.M., Graves H.C., Rosenfeld R.G. Biological effects of prostate specific antigen as an insulin-like growth factor binding protein-3 protease // J Endocrinol 1994; 142: 407–15.
20. Cramer S. et al. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) is an epi-dermal growth factor-regulated secretory product of human prostatic epithelial cells // Prostate 1996; 29: 20–29.
21. Cui Y., Sun Y., Hu S. et al. Neuroendocrine prostate cancer (NEPCA) increased the neighboring PCachemoresistance via altering the PTHrP/p38/Hsp27/androgen receptor (AR)/p21 signals. // Oncogene. 2016 Jul 04 [Epub ahead of print]
22. Da Silva J., Gioeli D., Weber M.J., Parsons S.J. The neuroendocrine-derived peptide parathyroid hormone-related protein promotes prostate cancer cell growth by stabilizing the androgen receptor // Cancer Res. 2009 September 15; 69 (18): 7402–7411.
23. Da Silva J.O., Amorino G.P., Casarez E.V. et al. Neuroendocrine-derived peptides promote prostate cancer cell survival through activation of IGF-1R signaling // Prostate. 2013; 73(8):801–12
24. Deftos L.J., Barken I., Burton D.W. et al. Direct evidence that PTHrP expression promotes prostate cancer progression in bone // Biochem Biophys Res Commun 2005; 327: 468–472.
25. Dougherty K. M., Blomme E.A., Koh A.J. et al. Parathyroid hormone-related protein as a growth regulator of prostate carcinoma // Cancer Res 1999 Dec;59(23): 6015–22
26. Frieling J.S., Shay G., Lynch C.C. MMP processing of bone metastatic prostate cancer-derived PTHrP yields novel osteogenic peptides. [abstract]. In: Proceedings of the 106th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2015 Apr 18–22; Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2015;75 (15 Suppl): Abstract nr 2386.
27. Frisch S.M., Sreaton R.A. Anoikis mechanisms // Current Opinion in Cell Biology 2001;13 (5): 555–62.
28. Gagiannis S., Muller M., Uhlemann S. et al. Parathyroid hormone-related protein confers chemoresistance by blocking apoptosis signaling via death receptors and mitochondria // Int J Cancer. 2009 Oct 1;125(7):1551–7.
29. Gleave M. E., Hsieh J. T., von Eschenbach A. C., Chung L. W. K. Prostate and bone fibroblasts induce human prostate cancer growth in vivo: implications for bidirectional tumor-stromal cell interaction in prostate carcinoma growth and metastasis // J. Urol., 147: 1151–1159, 1992.
30. Gleave M., Hsieh J. T., Gao C. et al. Acceleration of human prostate cancer growth in vivo by factors produced by prostate and bone fibroblasts // Cancer Res., 1991;51: 3753–3761.
31. Guerreiro P.M., Renfro J.L., Power D.M., Canario A.V.M. The parathyroid hormone family of peptides: structure, tissue distribution, regulation, and potential functional roles in calcium and phosphate balance in fish //Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007, 292 (2): R679–R696.
32. Guise T, Mundy G.R. Physiological and pathological roles of parathyroid hormone-related peptide //Curr Opin Nephrol Hyperten 1996; 5: 307–315.
33. Guntur A.R., Doucette C.R., Rosen C.J. PTHrP comes full circle in cancer biology // BoneKEy Reports (2015) 4, Article number: 621 (2015).
34. Hirano D., Okada Y., Minei S. et al. Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy// Eur Urol 2004; 45: 586–92.
35. Hvamstad T., Jordal A., Hekmat N. et al. Neuroendocrine serum tumour markers in hormone-resistant prostate cancer // Eur Urol 2003; 44: 215–21.
36. Iddon J., Bundred N.J., Hoyland J. et al. Expression of parathyroid hormone-related protein and its receptor in bone metastases from prostate cancer // The Journal of pathology. 2000; 191: 170–174.
37. Iwamura M., Abrahamsson P. A., Schoen S. et al. Immunoreactive parathyroid hormone-related protein is present in human seminal plasma and is of prostate origin // J. Androl., 1994;15: 410–414.
38. Iwamura M. et al. Parathyroid hormone related protein: a potential autocrine growth regulator in human prostate cancer cell lines // Urology 1994; 43: 675–679.
39. Iwamura M., di Sant'Agnese P.A., Wu G. et al. Immunohistochemical localization of parathyroid hormone-related protein in human prostate cancer // Cancer Research.–1993. – 53.– 1724–1726.
40. Iwamura M., Hellman J., Cockett A.T. et al. Alteration of the hormonal bioactivity of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) as a result of limited proteolysis by prostate-specific antigen // Urology 1996; 48: 317–25.
41. Iwamura M., Gershagen S., Lapets O. et al. Immunohistochemical localization of parathyroid hormone-related protein in prostatic intraepithelial neoplasia // Hum. Pathol., 1995; 26: 797–801.
42. Iwamura M., Wu G., Abrahamsson P.A. et al. Parathyroid hormone-related protein is expressed by prostatic neuroendocrine cells. Urology. –1994.–43. –667–674.
43. Jiborn T., Bjartell A., Abrahamsson P.A. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma during hormonal treatment // Urology 1998; 51: 585–9.
44. Jin R., Sterling J.A., Edwards J.R. et al. Activation of NF-kappa B signaling promotes growth of prostate cancer cells in bone // PLoS One. 2013; 8(4):e 60983
45. Kang Y., Massagué J. Epithelial-Mesenchymal Transitions: Twist in Development and Metastasis. Cell. 2004.– 118: 277–279.
46. Kremer R., Li J., Camirand A., Karaplis A.C. Parathyroid hormone related protein (PTHrP) in tumor progression // Adv Exp Med Biol. 2011;720:145–60.
47. Kronenberg H.M. PTHrP and skeletal development. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006 –1068: 1–13.
48. Liao J., Li X., Koh A.J., Berry J. E. et al. Tumor expressed PTHrP facilitates prostate cancer-induced osteoblastic lesions // Int J Cancer. 2008 Nov 15;123(10):2267–78.
49. Luparello C. Parathyroid Hormone-Related Protein (PTHrP): A Key Regulator of Life/Death Decisions by Tumor Cells with Potential Clinical Applications // Cancers 2011, 3, 396–407.
50. Mak I.W., Turcotte R.E., Ghert M. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) modulates adhesion, migration and invasion in bone tumor cells. Bone. 2013;55(1):198–207.
51. Mani S.A., Guo W., Liao M.J. et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells // Cell.2008; 133: 704–715.

52. *Martin T.J.* Parathyroid Hormone-Related Protein, Its Regulation of Cartilage and Bone Development, and Role in Treating Bone Diseases // *Physiological Reviews*, 2016 Vol. 96 no. 3, 831–871.
53. *McCauley L.K., Martin T.J.* Twenty-five years of PTHrP progress: From cancer hormone to multifunctional cytokine // *J Bone Miner Res*. 2012, 27:1231–1239.
54. *Mickle A.D., Shepherd A.J., Loo L. et al.* Induction of thermal and mechanical hypersensitivity by parathyroid hormone-related peptide through upregulation of TRPV1 function and trafficking // *Pain* 2015; 156: 1620–1636.
55. *Morris M.J., Scher H.I.* Clinical Approaches to Osseous Metastases in Prostate Cancer // *The Oncologist*. April, 2003, v.8, p.161–173.
56. *Moseley J.M., Kubota M., Diefenbach-Jagger H. et al.* Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line // *PNAS* 1987.– 84 –5048–5052.
57. *Mundy G.R.* Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:584–593.
58. *Noordzij M.A., van Weerden W.M., de Ridder C.M et al.* Neuroendocrine differentiation in human prostatic tumor models // *Am J Pathol* 1996; 149: 859–71.
59. *Ongkeko W.M., Burton D., Kiang A. et al.* (2014) Parathyroid Hormone Related-Protein Promotes Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Prostate Cancer // *PLoS ONE* 2014;9(1): e85803.
60. *Otieno B.A., Krause C.E., Jones A.L. et al.* Cancer Diagnostics via Ultra-sensitive Multiplexed Detection of Parathyroid Hormone-Related Peptides with a Microfluidic Immunoarray // *Anal Chem*. 2016 Sep 20;88(18):9269–75.
61. *Park S.I. McCauley L.K.* Nuclear localization of parathyroid hormone-related peptide confers resistance to anoikis in prostate cancer cells // *Endocr Relat Cancer* , 2012.–June.–19.– 243–254
62. *Philbrick W.M., Wysolmerski J.J., Galbraith S. et al.* Defining the roles of the parathyroid hormone-related protein in normal physiology // *Physiological Reviews*. 1996, 76, 127–173
63. *Pinheiro P.L.C., Cardoso J.C.R., Gomes A.S. et al.* Gene structure, transcripts and calciotropic effects of the PTH family of peptides in *Xenopus* and chicken // *BMCEvol Biol*.2010;10:373–379.
64. *Preston D.M., Torr ns J.I., Harding P. et al.* Androgen deprivation in men with prostate cancer is associated with an increased rate of bone loss // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2002; 5, 304–310.
65. *Rabbani S.A., Gladu J., Harakidas P. et al.* Over-production of parathyroid hormone-related peptide results in increased osteolytic skeletal metastasis by prostate cancer cells in vivo // *Int J Cancer* 1999;80: 257–264.
66. *Rahim F., Hajizamani S., Mortaz E. et al.* Molecular Regulation of Bone Marrow Metastasis in Prostate and Breast Cancer // *Bone Marrow Research*. Volume 2014 (2014), Article ID 405920, 12 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/405920>
67. *Roodman G.D.* Mechanisms of bone metastasis // *N Engl J Med*. 2004; 350:1655–1664.
68. *Rouffet J., Barlet J.P.* Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) and bone metabolism // *Arch Physiol Biochem*.–1995.– 103:3–13.
69. *Ryser M.D., Qu Y., Komarova S.V.* Osteoprotegerin in bone metastases: mathematical solution to the puzzle // *PLoS Comput Biol*. 2012; 8(10):e1002703.
70. *Sakamoto S., Kyprianou N.* Targeting anoikis resistance in prostate cancer metastasis // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2010. –31.– 205–214.
71. *Scher H.I., Sawyers C.L.* Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis // *J Clin Oncol* 2005; 23: 8253–61.
72. *Schlüter K.D.* PTH and PTHrP: similar structures but different functions // *Physiol*.1999.Vol. 14. 6, 243–249.
73. *Schneider A., Kalikin L.M., Mattos A.C. et al.* Bone turnover mediates preferential localization of prostate cancer in the skeleton // *Endocrinology*. 2005;146:1727–1736.
74. *Seibel M.J.* Clinical use of markers of bone turnover in metastatic bone disease // *Nature Clinical Practice Oncology*. 2005; 2, 504–517.
75. *Strewler G.J., Stem P.H., Jacobs J.W. et al.* Parathyroid hormone-like protein from human renal carcinoma cells structural and functional homology with parathyroid hormone // *J Clin Invest*.–1987.– 80:1803–1807.
76. *Suva L.J., Winslow G.A., Wettenhall R.E. et al.* 1987 A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression // *Science* 237 893–896.
77. *Tovar Sepulveda V.A.* Differential regulation of PTHrP gene expression by 1, 25(OH)2D3 in prostate cancer cell lines. *URI* <http://hdl.handle.net/2152.3/171>
78. *Weilbaecher K.N., Guise T.A., McCauley L.K.* Cancer to bone: a fatal attraction. *Nature Reviews // Cancer* 2011;11, 411–425.
79. *Whitfield, J.F.* Parathyroid hormone-related protein (PTHrP): an ancient string of cytokines with many known and still unknown functions. In *Novel Aspects of PTHrP Physiopathology*; Luparello, C., Ed.; Nova Science Publishers: New York, NY, USA, 2007; pp. 1–25.
80. *Wu G.1., Iwamura M., di Sant’Agnese P.A. et al.* Characterization of the cell-specific expression of parathyroid hormone-related protein in normal and neoplastic prostate tissue // *Urology*. 1998 May;51(5A Suppl):110–120.
81. *Wysolmerski J.J.* Parathyroid hormone-related protein: An update // *Clin.Endocrinol. Metab*.2012, 97, 2947–2956.
82. *Wysolmerski J.J., Stewart A.F.* The physiology of parathyroid hormone-related protein: An emerging role as a developmental factor // *Annu Rev Physiol*.–1998.– 40:431–460.
83. *Yan Z, Jin S., Wei Z. et al.* Discoidin domain receptor 2 facilitates prostate cancer bone metastasis via regulating parathyroid hormone-related protein // *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1842(9):1350–63.
84. *Yao A., Harada M., Matsueda S. et al.* New epitope peptides derived from parathyroid hormone-related protein which have the capacity to induce prostate cancer-reactive cytotoxic T lymphocytes in HLA-A2+ prostate cancer patients // *Prostate*.2005;62:233–242.
85. *Yilmaz M., Christofori G.* (2009) EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion // *Cancer Metastasis Rev* 28: 15–33.
86. *Zafeirakis A.* Collagenous and non-collagenous biochemical markers of bone metastases from prostate cancer // *HIPPOKRATIA*.– 2010, 14, 3: 164–169.
87. *Zegarra-Moro O.L., Schmidt L.J., Huang H., Tindall D.J.* Disruption of androgen receptor function inhibits proliferation of androgen-refractory prostate cancer cells // *Cancer Res* 2002; 62: 1008–13.
88. *Zhang H., Yu C., Dai J., et al.* Parathyroid hormone-related protein inhibits DKK1 expression through c-Jun-mediated inhibition of β -catenin activation of the DKK1 promoter in prostate cancer // *Oncogene*. 2014; 33(19):2464–77.