

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-130-137  
УДК: 617.51/.53-006.61-08:577.112



Для цитирования: *Петрова А.А., Самойлова С.И., Магомедкеримова Л.В., Партс С.А., Решетов И.В.* Роль E-кадгерина и  $\beta$ -катенина при плоскоклеточном раке органов головы и шеи. *Сибирский онкологический журнал.* 2023; 22(6): 130–137. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-130-137

For citation: *Petrova A.A., Samoylova S.I., Magomedkerimova L.V., Parts S.A., Reshetov I.V.* Role of E-cadherin and  $\beta$ -catenin in head and neck squamous cell carcinoma. *Siberian Journal of Oncology.* 2023; 22(6): 130–137. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-130-137

## РОЛЬ E-КАДГЕРИНА И $\beta$ -КАТЕНИНА ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

**А.А. Петрова<sup>1</sup>, С.И. Самойлова<sup>1</sup>, Л.В. Магомедкеримова<sup>1</sup>, С.А. Партс<sup>2</sup>,  
И.В. Решетов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России

Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ»

Россия, 117152, г. Москва, Загородное шоссе, 18А/7<sup>2</sup>

### Аннотация

**Цель исследования** – представить и обобщить имеющиеся в современной литературе данные о прогностическом значении маркеров E-кадгерина и  $\beta$ -катенина для плоскоклеточного рака органов головы и шеи, обосновать потенциальную пользу внедрения исследований данной области в клиническую практику в рамках персонализированного подхода к лечению плоскоклеточного рака органов головы и шеи. **Материал и методы.** Выполнен поиск и обзор литературы в базах данных Pubmed, Scopus, Google Scholar и РИНЦ на предмет связи уровня данных маркеров с прогнозом и клинической картиной заболевания, а также агрессивностью поведения опухоли и ответом на лечение. **Результаты.** Представлена подробная информация о функциях и механизмах работы белков E-кадгерина и  $\beta$ -катенина, описаны патогенетические пути, лежащие в основе эпителиально-мезенхимального перехода в рамках опухолевых процессов в целом. Собраны и обобщены результаты исследований связи уровня экспрессии  $\beta$ -катенина и E-кадгерина с прогнозом плоскоклеточного рака органов головы и шеи. Высокий уровень экспрессии  $\beta$ -катенина и E-кадгерина ассоциируется с быстрым метастазированием в лимфатические узлы, худшим прогнозом течения заболевания и худшим ответом на лечение. **Заключение.** Уровень экспрессии  $\beta$ -катенина и E-кадгерина коррелирует с такими опухолевыми паттернами, как степень инвазии и метастазирование в регионарные лимфоузлы, что предполагает их использование в качестве потенциальных маркеров прогноза течения заболевания и ответа на терапию для плоскоклеточных опухолей головы и шеи. Определенный потенциал имеет изучение коэкспрессии E-кадгерина,  $\beta$ -катенина и ассоциированных с плоскоклеточным раком маркеров, влияние их комбинации на прогноз и ответ на лечение, а также их прогностического значения.

**Ключевые слова:** E-кадгерин,  $\beta$ -катенин, плоскоклеточный рак, карцинома, эпителиально-мезенхимальный переход, прогноз, органы головы и шеи.

## ROLE OF E-CADHERIN AND $\beta$ -CATENIN IN HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA

A.A. Petrova<sup>1</sup>, S.I. Samoylova<sup>1</sup>, L.V. Magomedkerimova<sup>1</sup>, S.A. Parts<sup>2</sup>,  
I.V. Reshetov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia  
8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup>Moscow Clinical Oncology Hospital No. 1  
18A/7, Zagorodnoe hwy, Moscow, 117152, Russia

### Abstract

**Aim of the study:** to present and summarize current data on the prognostic value of E-cadherin and  $\beta$ -catenin markers for head and neck squamous cell carcinoma, as well as to substantiate the potential benefit from implementing research results into clinical practice within the framework of a personalized approach to the treatment of head and neck squamous cell carcinoma. **Material and Methods.** We performed a literature search and review in Pubmed, Scopus, Google Scholar and RSCI databases regarding the association of the level of E-cadherin and  $\beta$ -catenin markers with disease prognosis, aggressiveness of tumor behavior and response to treatment. **Results.** Detailed information on the functions and mechanisms of E-cadherin and  $\beta$ -catenin proteins were presented and pathogenetic pathways involved in epithelial-mesenchymal transition were described. The results of studies on the association of  $\beta$ -catenin and E-cadherin expression levels with the prognosis of head and neck squamous cell carcinoma are collected and summarized. High expression levels of  $\beta$ -catenin and E-cadherin are associated with lymph node metastasis, poor prognosis and poor response to treatment. **Conclusion.** The expression levels of  $\beta$ -catenin and E-cadherin correlate with tumor invasion and lymph node metastasis, thus suggesting that  $\beta$ -catenin and E-cadherin can be used as potential markers of prognosis and treatment response in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Further studies are needed to evaluate the co-expression of E-cadherin,  $\beta$ -catenin and other squamous cell carcinoma-associated markers, their impact on prognosis and treatment response, as well as their prognostic value.

**Key words:** E-cadherin,  $\beta$ -catenin, squamous cell carcinoma, carcinoma, epithelial-mesenchymal transition, prognostic factor, head and neck organs.

### Введение

Опухоли головы и шеи отличаются самым большим разнообразием первичных локализаций: носоглотка, ротовая полость, ротоглотка, гортань, гортаноглотка, слюнные железы, – каждая из которых имеет собственные особенности этиологии, эпидемиологии, клинического течения и методов лечения. Больше число опухолей этой области гистологически представлено плоскоклеточным раком (ПКР), что позволяет сгруппировать их в одну категорию и обуславливает относительно одинаковые паттерны поведения опухолей и схемы их лечения [1]. По последним данным, опухоли органов головы и шеи (ОГШ) занимают 6-е место среди других локализаций по распространенности в мире. Среди впервые диагностированных злокачественных опухолей ОГШ локализованным процессом представлены 29 %, регионарно-распространенным – 47 %, в 20 % случаев имеются отдаленные метастазы [2]. Ранее главными факторами риска развития плоскоклеточных опухолей головы и шеи считались курение и прием крепкого алкоголя. В настоящее время на первый план выходит вирусная этиология, в частности, вирус Эпштейн–Барр для носоглотки и вирус папилломы человека (ВПЧ) для ротоглотки и других локализаций [3].

Несмотря на открытие новых консервативных методов лечения, драйверных мутаций, таргетной терапии и иммунотерапии, хирургия входит в стандарт комбинированного лечения опухолей ОГШ. Чаще всего это калечащие операции либо необходимость выполнения шейной лимфаденэктомии с возможными осложнениями, в том числе в виде пересечения нервов [4]. В связи с этим введение в практику маркеров, способных помочь определить вероятность лимфогенного и гематогенного метастазирования, необходимо для персонализированного подхода к определению тактики лечения.

### Функциональная роль эпителиально-мезенхимального перехода в канцерогенезе плоскоклеточного рака органов головы и шеи

Роль эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) хорошо изучена в контексте канцерогенеза [5]. ЭМП – обратимый динамический процесс, в результате которого поляризованные эпителиальные клетки теряют свою полярированность и межклеточные связи, приобретают подвижность и инвазивность, т. е. мезенхимально-клеточный фенотип. В нормальных условиях ЭМП играет ключе-

вую роль в эмбриогенезе, позволяя эпителиальным клеткам приобретать подвижный мезенхимальный фенотип. Как только клетки достигают запрограммированной локализации, они снова приобретают эпителиальный фенотип – процесс, называемый мезенхимально-эпителиальным переходом. Опухолевые клетки используют данный механизм для приобретения способности к метастазированию и инвазии. Для таких «переходных» клеток также характерны интенсивное деление и пролиферация, уменьшение межклеточных контактов, что делает их схожими со стволовыми клетками [6]. Процесс образования новых более агрессивных клонов клеток на поздних этапах развития опухоли часто сопровождается анаплазией, для которой характерны снижение клеточной дифференцировки и повышение пролиферативной активности [7]. При этом такие клетки утрачивают функции и черты эпителиальных, а именно межклеточные связи, полярность, связь с базальной мембраной. Опухолевая клетка приобретает вид мезенхимальной, как при ЭМП, в результате чего и происходит диссеминация опухолевых клеток по организму [8–10].

Клеточно-биологическая программа ЭМП играет важную роль как в развитии, так и в прогрессировании ПКР. В зависимости от внутриклеточных сигналов и генетической программы конкретной клетки процесс ЭМП может заставить эпителиальные клетки полностью входить в серию фенотипических состояний, характерных для эпителиально-мезенхимальной фенотипической оси. Отличительные клеточные характеристики упомянутой оси включают в себя стволовость, способность к инвазии, лекарственную устойчивость. Такие свойства опухолевых клеток способствуют метастазированию и рецидиву рака.

Эпителиально-мезенхимальный переход представляет собой не линейный процесс, а многоступенчатое приобретение эпителиальными клетками мезенхимального фенотипа [11]. Клетки приобретают такие свойства, как способность к инвазии, увеличенная пролиферация и лекарственная устойчивость, уже на промежуточных этапах превращения [12], что позволяет им диссеминировать и бесконтрольно делиться на ранних стадиях заболевания, не завершив процессы ЭМП. Е-кадгерин и виментин, канонические маркеры ЭМП, выступают в роли индукторов превращения. Наряду со Snail, ZEB1, Slug, Twist и EMT-TF эти белки способны подавлять в клетках процессы поддержания гомеостаза нормальной эпителиальной ткани [13]. Например, роль белков группы SNAIL состоит в угнетении транскрипции гена *CDH1*, кодирующего Е-кадгерин. Помимо увеличения инвазивной и миграционной способности опухолевые стволовые клетки в результате воздействия SNAIL обретают химиорезистентность [14, 15]. Гиперэкспрессия ZEB1/ZEB2 способствует обретению клетками сферической формы и увеличивает потенциал ро-

ста опухоли. Экспрессия ZEB1/ZEB2 увеличена в метастатических лимфоузлах и связана с худшим прогнозом выживаемости при ПКР ОГШ [16].

В нашем обзоре остановимся на ключевых белках эпителиально-мезенхимального перехода: Е-кадгерине и  $\beta$ -катенине.

### **Функциональная и прогностическая роль Е-кадгерина при плоскоклеточном раке органов головы и шеи**

Е-кадгерин – трансмембранный белок, отвечающий за межклеточные связи. Один из механизмов, запускающих ЭМП, – это снижение экспрессии Е-кадгерина, что отмечается при предраковых состояниях и плоскоклеточном раке [17]. Основная роль Е-кадгерина – обеспечение нормальной тканевой архитектуры и поддержание полярности эпителиальных клеток. Осуществление данной функции происходит посредством связывания внутриклеточного домена Е-кадгерина с комплексом внутриклеточных катенинов, составляющих Wnt- $\beta$ -катенин-сигнальный путь, а именно белки  $\beta$ -катенин и  $\gamma$ -катенин, которые, в свою очередь, связываются с  $\alpha$ -катенином. Этот комплекс связывается с актиновыми филаментами цитоскелета клетки. При снижении синтеза Е-кадгерина  $\beta$ -катенин накапливается в клетке, поступает в ядро, где регулирует экспрессию генов, отвечающих за канцерогенез [18]. Так, главным драйвером ЭМП выступает снижение функции Е-кадгерина. В норме синтез белка Е-кадгерина на цитоплазматической мембране клеток эпителия кодируется геном *CDH1*. Уменьшение синтеза Е-кадгерина приводит к накоплению свободных катенинов в цитоплазме и ядре клетки.  $\beta$ -катенин, накапливаясь в ядре, влияет на процесс транскрипции белков, участвующих в опухолевой прогрессии, в том числе виментина [19].

Подавление экспрессии Е-кадгерина возможно как за счет эпигенетического метилирования гена *CDH1*, так и за счет действия на него факторов транскрипции из семейства белков Snail, Twist, ZEB, Slug [20]. Также вероятна роль эндоцитоза в снижении уровня Е-кадгерина в клетке. А снижение уровня экспрессии или функционального статуса Е-кадгерина на клеточной мембране влечет за собой снижение процессов клеточной адгезии, разрушение межклеточных связей, что ведет к опухолевой инвазии, выходу опухолевых клеток в кровеносное русло и их метастазированию [21].

При всем многообразии путей ЭМП Е-кадгерин считается одним из главных медиаторов процесса превращения эпителиальной клетки в опухолевую при наличии прочих факторов канцерогенеза. Снижение уровня экспрессии Е-кадгерина в опухолевой ткани значимо коррелирует с худшим прогнозом течения опухолевого процесса ввиду раннего метастазирования [22–25]. В тканях метастазирующих опухолей экспрессия Е-кадгерина

достоверно снижена. Низкий уровень E-кадгерина является фактором, прогнозирующим худший прогноз при плоскоклеточном раке головы и шеи [17, 25]. Согласно данным метаанализов, проведенных J. Yazdani et al. (2018) [17] и Z. Zhao et al. (2012) [24], риск смерти у пациентов с опухолями ОГШ в два раза выше при изменении экспрессии мембранного E-кадгерина. Хотя существуют исследования, в которых подобной корреляции не обнаружено [26]. Возможно, стандартизированный метод оценки экспрессии маркеров ЭМТ позволит унифицировать исследования и прийти к общему выводу.

Необходимость учитывать не только мембранный, но и цитоплазматический E-кадгерин подчеркивает исследование A. Greco et al. [23]. По результатам мультивариантного анализа авторы описывают корреляцию высокого уровня цитоплазматического E-кадгерина с низкими показателями выживаемости, связанной с основным заболеванием, и наличием метастазов в лимфатические узлы. Снижение экспрессии мембранного E-кадгерина и повышение его цитоплазматической фракции в данном случае служат факторами худшего прогноза.

Функциональный статус E-кадгерина обоснован не одним лишь его присутствием на мембране клетки. Несмотря на выраженную экспрессию мембранного белка, его функция может быть инактивирована, например, за счет белка p120 либо тирозин-фосфатазы [22]. Как известно, действие E-кадгерина направлено на внутриклеточные белки катенины, экспрессия которых может быть изменена даже при нормальном или высоком уровне экспрессии E-кадгерина [27].

Особый интерес представляет изучение экспрессии E-кадгерина в комбинации с другими молекулами и их влияния на клиническое течение болезни. Например, активность белка виментина, в норме синтезируемого мезенхимальными клетками, может повышаться в эпителиальных тканях при приобретении ими потенциала к миграции. L.K. Liu et al. обнаружили повышение такой активности виментина в тканях плоскоклеточного рака, в особенности в области инвазивного роста [19]. В комбинации с нарушением экспрессии E-кадгерина активность виментина в клетках плоскоклеточной карциномы может быть рассмотрена в качестве неблагоприятного прогностического фактора локального рецидива и общей выживаемости.

S. Dumitru et al. описывают стойкую корреляцию между высоким индексом пролиферации Ki67 в опухолевой ткани (>50 %), утратой экспрессии E-кадгерина и стадией T2-T3 для первичного опухолевого очага, в части случаев с метастазированием в регионарные лимфоузлы [28]. Таким образом, при наличии высокого индекса пролиферации Ki67 при ПКТ есть основания предполагать агрессивное клиническое течение заболевания.

Вирус папилломы человека постепенно вытесняет такие этиологические факторы, как алкоголь и табакокурение, и выходит на первое место среди причин развития опухолей ОГШ. ВПЧ-ассоциированные опухоли лучше отвечают на химиотерапию, но чаще сопровождаются метастазированием в регионарные лимфатические узлы. Объяснением этого факта может выступать сниженный уровень экспрессии E-кадгерина в инфицированных клетках по сравнению с ВПЧ-негативной карциномой. Интересно, что для регионарных метастазов в лимфоузлы справедлива обратная картина: уровень E-кадгерина чаще не изменен в метастазах ВПЧ-ассоциированных карцином, но снижен при ВПЧ-негативном заболевании. Авторы предполагают, что эта корреляция обусловлена ранней дерегуляцией E-кадгерина в клетках ВПЧ-ассоциированной карциномы [29].

### **β-катенин: функциональная и прогностическая роль при плоскоклеточном раке головы и шеи**

Роль β-катенина в клеточных процессах впервые описана в 1989 г., когда семейство данных белков было выделено при изучении общих механизмов адгезии E-кадгерина [30]. β-катенин состоит из NH<sub>2</sub>-терминального домена, центрального региона, представленного 12 Arm-повторами (R1–12), и COOH-терминального конца [31]. В нормальных клетках белок β-катенин связывается с внутриклеточным доменом мембранно-связанного белка E-кадгерина с γ-катенином, образуя цитоплазматический комплекс, который, в свою очередь, связывается с α-катенином и актиновыми филаментами цитоскелета клетки [18]. Этот процесс обеспечивает одну из основных особенностей нормальной эпителиальной ткани – плотные межклеточные контакты, образующие правильные пласты клеток. При нарушении этого процесса клетки приобретают подвижность, способность к инвазии и метастазированию за счет ослабления межклеточных контактов.

Другая функция β-катенина – участие в сигнальном пути Wnt, который активен на стадии эмбриогенеза, а в зрелых клетках в норме не функционирует [32]. β-катенин, оказавшись в цитозоле клетки, разрушается комплексом деградации. Если же функция комплекса деградации подавлена, например при активации пути Wnt, свободный β-катенин накапливается в цитозоле клетки и перемещается в ядро, где выступает фактором транскрипции онкогенных белков [18, 33, 34]. Роль сигнального пути Wnt описана при формировании тканевой головы и шеи, однако в норме он не активен в зрелых клетках слизистой оболочки. Конечным итогом активации сигнального пути Wnt является поддержание пула стволовых клеток, что необходимо для эмбриогенеза, а в условиях канцерогенеза этот процесс выступает фактором агрессивного



течения опухолевого процесса за счет образования и поддержания субпопуляции клеток, подобных стволовым [35].

В отличие от колоректального рака, для которого описаны частые драйверные мутации (до 90%), активирующие сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин, такие мутации практически не встречаются при опухолях органов головы и шеи [36, 37]. Но роль этого сигнального пути остается значимой для данной локализации. Предположительно активация  $\beta$ -катенина происходит перекрестным путем, например, посредством активации EGFR или PI3K сигнальных путей мутациями в соответствующих генах, которые при ПКР ОГШ встречаются очень часто [36]. Наиболее частые драйверные мутации при ВПЧ-негативном плоскоклеточном раке органов головы и шеи описаны в генах *TP53*, *NOTCH1*, *NF1* [38, 39].

Поскольку существуют данные о том, что ВПЧ-позитивные опухоли ОГШ чаще метастазируют в регионарные лимфоузлы, чем ВПЧ-негативные [40], перспективной для изучения представляется связь  $\beta$ -катенина с p16-позитивными опухолями ОГШ. Так, Z. Hu et al. в эксперименте *in vitro* описали феномен увеличения уровня ядерной фракции белка  $\beta$ -катенина при ВПЧ-ассоциированных плоскоклеточных опухолях органов головы и шеи. Уровень мембранного  $\beta$ -катенина при этом оказался снижен, что может говорить о переходе мембранного  $\beta$ -катенина через цитозоль в ядро при ВПЧ-ассоциированном канцерогенезе. Важно отметить, что в данном исследовании низкий уровень мембранного  $\beta$ -катенина выступает как позитивный прогностический фактор. Определение суммарного уровня белка в данном исследовании не производилось [41].

В недавнем исследовании J.H. Moon et al. описали пятикратное увеличение риска возникновения метастазов в регионарные лимфатические узлы при повышении уровня экспрессии  $\beta$ -катенина в клетке и, следовательно, худший прогноз течения заболевания у пациентов [36]. Авторы также связывают эту зависимость с патологическим увеличением

активности Wnt-сигнального пути и описывают прямую корреляцию между уровнем экспрессии  $\beta$ -катенина и белков семейства *Slug in vitro*.

В литературе описана роль мутаций гена *CTNNB1*, кодирующего  $\beta$ -катенин. Предполагается, что эти мутации играют значимую роль в развитии опухолевого процесса [42]. Усиливая способность клеток к инвазии и миграции,  $\beta$ -катенин является ключевым модулятором пролиферации и выживания опухолевых клеток [43]. Тем не менее недавняя геномная характеристика рака головы и шеи показала, что мутация *CTNNB1* редко встречается при ПКР ОГШ [38, 44], но определяется при рецидивных ВПЧ-негативных опухолях [45].

Вопрос о конкретных механизмах процессов, последующих за нарушениями адгезивной и сигнальной функции  $\beta$ -катенина, в настоящий момент остается открытым. Использование  $\beta$ -катенина как потенциального предиктора течения и ответа на лечение для злокачественных опухолей остается перспективной темой для исследований.

### Заключение

Роль  $\beta$ -катенина и E-кадгерина в процессе канцерогенеза плоскоклеточного рака органов головы и шеи широко описана в литературе. В обзоре представлены исследования взаимосвязи уровня экспрессии и функционального статуса этих белков с клиническим течением опухоли, в частности с частотой метастазирования в регионарные лимфоузлы и отдаленные органы. Высокий уровень экспрессии белка E-кадгерина на мембране клетки, как и высокое содержание уровня  $\beta$ -катенина, в частности его ядерная фракция, потенциально могут выступать в качестве маркера прогнозирования раннего регионарного метастазирования плоскоклеточного рака ОГШ и худшего ответа на терапию. Определенный потенциал для будущих исследований имеет изучение коэкспрессии E-кадгерина,  $\beta$ -катенина и других молекулярных маркеров (p16, EGFR, виментин, Ki-67) и влияния их комбинации на прогноз и ответ на лечение.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Болотина Л.В., Владимировна Л.Ю., Деньгина Н.В., Новик А.В., Романов И.С. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли. 2022; 12(3s2-1): 94–112. [Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Den'gina N.V., Novik A.V., Romanov I.S. Guidelines for treatment of head and neck malignant tumours. Malignant tumours. 2022; 12(3s2-1): 94–112. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-94-112.
2. Guo K., Xiao W., Chen X., Zhao Z., Lin Y., Chen G. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer: A Population-Based Study. Biomed Res Int. 2021. doi: 10.1155/2021/1738932. Erratum in: Biomed Res Int.
3. Tumban E. A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. Viruses. 2019; 11(10): 922. doi: 10.3390/v11100922.
4. Caudell J.J., Gillison M.L., Maghami E., Spencer S., Pfister D.G., Adkins D., Birkeland A.C., Brizel D.M., Busse P.M., Cmelak A.J., Colevas A.D., Eisele D.W., Galloway T., Geiger J.L., Haddad R.I.,

- Hicks W.L., Hitchcock Y.J., Jimeno A., Leizman D., Mell L.K., Mittal B.B., Pinto H.A., Rocco J.W., Rodriguez C.P., Savvides P.S., Schwartz D., Shah J.P., Sher D., St John M., Weber R.S., Weinstein G., Worden F., Yang Bruce J., Yom S.S., Zhen W., Burns J.L., Darlow S.D. NCCN Guidelines® Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2022. J Natl Compr Canc Netw. 2022; 20(3): 224–34. doi: 10.6004/jnccn.2022.0016.
5. Zhang Y., Weinberg R.A. Epithelial-to-mesenchymal transition in cancer: complexity and opportunities. Front Med. 2018; 12(4): 361–73. doi: 10.1007/s11684-018-0656-6.
6. Pastushenko I., Blanpain C. EMT Transition States during Tumor Progression and Metastasis. Trends Cell Biol. 2019; 29(3): 212–26. doi: 10.1016/j.tcb.2018.12.001.
7. Siqueira J.M., Heguedusch D., Rodini C.O., Nunes F.D., Rodrigues M.F.S.D. Mechanisms involved in cancer stem cell resistance in head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Drug Resist. 2023; 6(1): 116–37. doi: 10.20517/cdr.2022.107.
8. Pan G., Liu Y., Shang L., Zhou F., Yang S. EMT-associated microRNAs and their roles in cancer stemness and drug resistance.

- Cancer Commun (Lond). 2021; 41(3): 199–217. doi: 10.1002/cac2.12138.
9. Scanlon C.S., Van Tubergen E.A., Inglehart R.C., D'Silva N.J. Biomarkers of epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma. *J Dent Res*. 2013; 92(2): 114–21. doi: 10.1177/0022034512467352.
  10. Pal A., Barrett T.F., Paolini R., Parikh A., Puram S.V. Partial EMT in head and neck cancer biology: a spectrum instead of a switch. *Oncogene*. 2021; 40(32): 5049–65. doi: 10.1038/s41388-021-01868-5.
  11. Qian X., Nie X., Wollenberg B., Sudhoff H., Kaufmann A.M., Albers A.E. Heterogeneity of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Stem Cells. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1139: 23–40. doi: 10.1007/978-3-030-14366-4\_2.
  12. Bornes L., Belthier G., van Rheeën J. Epithelial-to-Mesenchymal Transition in the Light of Plasticity and Hybrid E/M States. *J Clin Med*. 2021; 10(11): 2403. doi: 10.3390/jcm10112403.
  13. Peinado H., Olmeda D., Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? *Nat Rev Cancer*. 2007; 7(6): 415–28. doi: 10.1038/nrc2131.
  14. Masui T., Ota I., Yook J.I., Mikami S., Yane K., Yamanaka T., Hosoi H. Snail-induced epithelial-mesenchymal transition promotes cancer stem cell-like phenotype in head and neck cancer cells. *Int J Oncol*. 2014; 44(3): 693–9. doi: 10.3892/ijo.2013.2225.
  15. Ota I., Masui T., Kurihara M., Yook J.I., Mikami S., Kimura T., Shimada K., Konishi N., Yane K., Yamanaka T., Kitahara T. Snail-induced EMT promotes cancer stem cell-like properties in head and neck cancer cells. *Oncol Rep*. 2016; 35(1): 261–6. doi: 10.3892/or.2015.4348.
  16. Soleymani L., Zarrabi A., Hashemi F., Hashemi F., Zabolian A., Banihashemi S.M., Moghadam S.S., Hushmandi K., Samarghandian S., Ashrafzadeh M., Khan H. Role of ZEB Family Members in Proliferation, Metastasis, and Chemoresistance of Prostate Cancer Cells: Revealing Signaling Networks. *Curr Cancer Drug Targets*. 2021; 21(9): 749–67. doi: 10.2174/1568009621666210601114631.
  17. Yazdani J., Ghavimi M.A., Jabbari Hagh E., Ahmadvour F. The Role of E-Cadherin as a Prognostic Biomarker in Head and Neck Squamous Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Diagn Ther*. 2018; 22(5): 523–35. doi: 10.1007/s40291-018-0351-y.
  18. Kumar V., Panda A., Dash K.C., Bhuyan L., Mahapatra N., Mishra P. Immunohistochemical Expression of the Epithelial to Mesenchymal Transition Proteins E-cadherin and  $\beta$ -catenin in Grades of Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Pharm Bioallied Sci*. 2021; 13(Suppl 1): 555–60. doi: 10.4103/jpbs.JPBS\_562\_20.
  19. Liu L.K., Jiang X.Y., Zhou X.X., Wang D.M., Song X.L., Jiang H.B. Upregulation of vimentin and aberrant expression of E-cadherin/ $\beta$ -catenin complex in oral squamous cell carcinomas: correlation with the clinicopathological features and patient outcome. *Mod Pathol*. 2010; 23(2): 213–24. doi: 10.1038/modpathol.2009.160.
  20. Ling Z., Cheng B., Tao X. Epithelial-to-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma: Challenges and opportunities. *Int J Cancer*. 2021; 148(7): 1548–61. doi: 10.1002/ijc.33352.
  21. Na T.Y., Schecterson L., Mendonsa A.M., Gumbiner B.M. The functional activity of E-cadherin controls tumor cell metastasis at multiple steps. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117(11): 5931–7. doi: 10.1073/pnas.1918167117.
  22. Goyal N., Singh M., Sagar N., Khurana N., Singh I. Association of E-cadherin & vimentin expression with clinicopathological parameters in lingual squamous cell carcinomas & their role in incomplete epithelial mesenchymal transition. *Indian J Med Res*. 2021; 153(4): 484–91. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1409\_18.
  23. Greco A., De Virgilio A., Rizzo M.I., Pandolfi F., Rosati D., de Vincentiis M. The prognostic role of E-cadherin and  $\beta$ -catenin overexpression in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2016; 126(4): 148–55. doi: 10.1002/lary.25736.
  24. Zhao Z., Ge J., Sun Y., Tian L., Lu J., Liu M., Zhao Y. Is E-cadherin immunorexpression a prognostic factor for head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)? A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2012; 48(9): 761–7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.02.024.
  25. Nambiyar K., Ahuja A., Bhardwaj M. A study of epithelial-mesenchymal transition immunohistochemical markers in primary oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2021; 132(6): 680–6. doi: 10.1016/j.oooo.2021.05.016.
  26. Ukpo O.C., Thorstad W.L., Zhang Q., Lewis J.S. Lack of association of cadherin expression and histopathologic type, metastasis, or patient outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a tissue microarray study. *Head Neck Pathol*. 2012; 6(1): 38–47. doi: 10.1007/s12105-011-0306-7.
  27. Ueda G., Sunakawa H., Nakamori K., Shinya T., Tshuhako W., Tamura Y., Kosugi T., Sato N., Ogi K., Hiratsuka H. Aberrant expression of beta- and gamma-catenin is an independent prognostic marker in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006; 35(4): 356–61. doi: 10.1016/j.ijom.2005.07.023.
  28. Dumitru C.S., Ceausu A.R., Comsa S., Raica M. Loss of E-Cadherin Expression Correlates With Ki-67 in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *In Vivo*. 2022; 36(3): 1150–4. doi: 10.21873/in vivo.12814.
  29. Stenner M., Yosef B., Huebbers C.U., Preuss S.F., Dienes H.P., Speel E.J., Odenthal M., Klussmann J.P. Nuclear translocation of  $\beta$ -catenin and decreased expression of epithelial cadherin in human papillomavirus-positive tonsillar cancer: an early event in human papillomavirus-related tumour progression? *Histopathology*. 2011; 58(7): 1117–26. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03805.x.
  30. Ozawa M., Baribault H., Kemler R. The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvomorulin associates with three independent proteins structurally related in different species. *EMBO J*. 1989; 8(6): 1711–7. doi: 10.1002/j.1460-2075.1989.tb03563.x.
  31. Huber A.H., Nelson W.J., Weis W.I. Three-dimensional structure of the armadillo repeat region of beta-catenin. *Cell*. 1997; 90(5): 871–82. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80352-9.
  32. Krishnamurthy N., Kurzrock R. Targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in cancer: Update on effectors and inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2018; 62: 50–60. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.11.002.
  33. Paluszczak J. The Significance of the Dysregulation of Canonical Wnt Signaling in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Cells*. 2020; 9(3): 723. doi: 10.3390/cells9030723.
  34. He T.C., Sparks A.B., Rago C., Hermeking H., Zawel L., da Costa L.T., Morin P.J., Vogelstein B., Kinzler K.W. Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. *Science*. 1998; 281(5382): 1509–12. doi: 10.1126/science.281.5382.1509.
  35. Kartha V.K., Alamoud K.A., Sadykov K., Nguyen B.C., Laroche F., Feng H., Lee J., Pai S.I., Varelas X., Egloff A.M., Snyder-Cappione J.E., Belkina A.C., Bois M.V., Monti S., Kukuruzinska M.A. Functional and genomic analyses reveal therapeutic potential of targeting  $\beta$ -catenin/CBP activity in head and neck cancer. *Genome Med*. 2018; 10(1): 54. doi: 10.1186/s13073-018-0569-7.
  36. Moon J.H., Lee S.H., Lim Y.C. Wnt/ $\beta$ -catenin/Slug pathway contributes to tumor invasion and lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Exp Metastasis*. 2021; 38(2): 163–74. doi: 10.1007/s10585-021-10081-3.
  37. Matly A., Quinn J.A., McMillan D.C., Park J.H., Edwards J. The relationship between  $\beta$ -catenin and patient survival in colorectal cancer systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021; 163. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103337.
  38. Flach S., Kumbrink J., Walz C., Hess J., Drexler G., Belka C., Canis M., Jung A., Baumeister P. Analysis of genetic variants of frequently mutated genes in human papillomavirus-negative primary head and neck squamous cell carcinoma, resection margins, local recurrences and corresponding circulating cell-free DNA. *J Oral Pathol Med*. 2022; 51(8): 738–46. doi: 10.1111/jop.13338.
  39. Rapado-González Ó., Brea-Iglesias J., Rodríguez-Casanova A., Bao-Caamano A., López-Cedrún J.L., Triana-Martínez G., Díaz-Peña R., Santos M.A., López-López R., Muínelo-Romay L., Martínez-Fernández M., Díaz-Lagares A., Suárez-Cunqueiro M.M. Somatic mutations in tumor and plasma of locoregional recurrent and/or metastatic head and neck cancer using a next-generation sequencing panel: A preliminary study. *Cancer Med*. 2023; 12(6): 6615–22. doi: 10.1002/cam4.5436.
  40. Devaraja K., Aggarwal S., Verma S.S., Gupta S.C. Clinicopathological peculiarities of human papilloma virus driven head and neck squamous cell carcinoma: A comprehensive update. *Life Sci*. 2020; 245. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117383.
  41. Hu Z., Müller S., Qian G., Xu J., Kim S., Chen Z., Jiang N., Wang D., Zhang H., Saba N.F., Shin D.M., Chen Z.G. Human papillomavirus 16 oncoprotein regulates the translocation of  $\beta$ -catenin via the activation of epidermal growth factor receptor. *Cancer*. 2015; 121(2): 214–25. doi: 10.1002/cncr.29039.
  42. Ledinek Ž., Sobočan M., Knez J. The Role of CTNNB1 in Endometrial Cancer. *Dis Markers*. 2022. doi: 10.1155/2022/1442441.

43. Xu C., Xu Z., Zhang Y., Evert M., Calvisi D.F., Chen X.  $\beta$ -Catenin signaling in hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest.* 2022; 132(4). doi: 10.1172/JCI154515.

44. Wang X., Li R., Wu L., Chen Y., Liu S., Zhao H., Wang Y., Wang L., Shao Z. Histone methyltransferase KMT2D cooperates with MEF2A to promote the stem-like properties of oral squamous

cell carcinoma. *Cell Biosci.* 2022; 12(1): 49. doi: 10.1186/s13578-022-00785-8.

45. Friedl P., Alexander S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity. *Cell.* 2011; 147(5): 992–1009. doi: 10.1016/j.cell.2011.11.016.

Поступила/Received 29.06.2023  
Одобрена после рецензирования/Revised 11.12.2023  
Принята к публикации/Accepted 18.12.2023

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Петрова Арина Алексеевна**, аспирант, старший лаборант кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: AAPetrova.sechenov@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4258-6196.

**Самойлова Светлана Ивановна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8823-4106. ORCID: 0000-0003-4598-8625.

**Магомедкеримова Луиза Вагифовна**, аспирант, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-8725-5246.

**Партс Сергей Адольфович**, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1350-6713. ORCID: 0009-0003-9954-4584.

**Решетов Игорь Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Института кластерной онкологии им. профессора Л.Л. Левшина, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3845-6604. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Петрова Арина Алексеевна**: разработка концепции статьи, написание черновика статьи, поиск и обработка литературы, подготовка статьи к печати.

**Самойлова Светлана Ивановна**: разработка концепции научной статьи, анализ работы, внесение ценного интеллектуального вклада.

**Магомедкеримова Луиза Вагифовна**: написание черновика статьи, поиск и обработка литературы.

**Партс Сергей Адольфович**: редактирование рукописи, поиск и обработка литературы.

**Решетов Игорь Владимирович**: анализ работы, внесение ценного интеллектуального вклада.

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

#### Финансирование

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### Конфликт интересов

*Автор Решетов И.В. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.*

#### ABOUT THE AUTHORS

**Arina A. Petrova**, MD, Postgraduate, Senior Laboratory Assistant, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). E-mail: AAPetrova.sechenov@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4258-6196.

**Svetlana I. Samoylova**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4598-8625.

**Luiza V. Magomedkerimova**, MD, Postgraduate, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8725-5246.

**Sergey A. Parts**, MD, PhD, Deputy Chief Physician, Moscow Clinical Oncology Hospital No. 1 (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0003-9954-4584.

**Igor V. Reshetov**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). SPIN code: 3845-6604. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Arina A. Petrova:** study conception, drafting of the manuscript, data collection and analysis.

**Svetlana I. Samoylova:** study conception, critical revision of the manuscript for valuable intellectual content.

**Luiza V. Magomedkerimova:** drafting of the manuscript, data collection and interpretation.

**Sergey A. Parts:** data collection and analysis, manuscript editing.

**Igor V. Reshetov:** project supervision, critical revision of the manuscript for valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

**Funding**

*This study required no funding.*

**Conflict of interests**

*Prof. Reshetov I.V. is the member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.*