

Tkachenko P. V., Yakovtsova I. I., Dolgaya O. V., Ivakhno I. V. Expression of vimentin, E-cadherin and TGF- β as markers of epithelial-mesenchymal transformation and criteria for the prognosis of the disease by epithelium in benign pathology and prostate gland cancer. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(7):764-775. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.843519>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4700>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7
© The Authors 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 01.07.2017. Revised: 02.07.2017. Accepted: 31.07.2017.

EXPRESSION OF VIMENTIN, E-CADHERIN AND TGF-B AS MARKERS OF EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSFORMATION AND CRITERIA FOR THE PROGNOSIS OF THE DISEASE BY EPITHELIUM IN BENIGN PATHOLOGY AND PROSTATE GLAND CANCER

P. V. Tkachenko, I. I. Yakovtsova, O. V. Dolgaya, I. V. Ivakhno

Kharkiv medical academy of postgraduate education

Abstract

Epithelial-mesenchymal transformation in prostate gland cancer is a criterion of aggressive biological behavior of the tumor, but the clinical material is not sufficiently studied. The objective of the research was to study epithelial-mesenchymal transformation and its prognostic significance in benign pathology and prostate gland cancer. The absence of vimentin expression and the evident reaction of E-cadherin in the epithelium in benign pathology of the prostate gland were revealed. The change in the expression of these markers in prostate gland cancer occur at the expense of low-differentiated forms and is characteristic of the high-risk group ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively). An inverse dependence between the reaction of vimentin and E-cadherin ($p < 0.05$) and their correlation with TGF β ($p < 0.05$) was detected. Conclusion: community of the molecular-biological manifestations of the epithelial-mesenchymal transformation in prostate gland cancer and involvement of TGF β into its process has been proved. Epithelial-mesenchymal transformation maybe a prognostic criterion of the disease.

Key words: prostate gland cancer, vimentin, E-cadherin, TGF β , epithelial-mesenchymal transformation.

**ЕКСПРЕСІЯ ВІМЕНТИНУ, Е-КАДГЕРІН І TGF-В ЕПІТЕЛІЄМ ПРИ
ДОБРОЯКІСНІЙ ПАТОЛОГІЇ І РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ, ЯК
МАРКЕРИ ЕПІТЕЛІАЛЬНО-МЕЗЕНХІМАЛЬНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ І
КРИТЕРІЇ ПРОГНОЗУ ЗАХВОРЮВАННЯ**

І. І. Яковцова, П. В. Ткаченко, І. В. Івахно, О. В. Долгая

Харьковская медицинская академия последиplomного образования

Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України «Нанотехнології в хіміотерапії злоякісних пухлин у дорослих і дітей», № 0113U000972 (2013-2017 рр.).

Резюме

У раку передміхурової залози (РПЖ) перетворення епітеліальних-*mezenchymal* (EMT) є критерієм для агресивного біологічного поведінки пухлини, а й в клінічному матеріалі вивчено досить. Мета - дослідження EMT і його прогностичне значення при доброякісних захворюваннях і раку простати. Результати не вираження віментінової і E-важка реакція не *cadherin* в епітелії при доброякісної підшлункової патології при раку простати змінити експресію цих маркерів відбувається через форми низькосортних і характерною групи високого ризику ($p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно). Виявлений зворотна залежність між реакційною віментину і E-кадгеринів ($p < 0,05$) і їх зв'язок з TGF-бета ($p < 0,05$). Висновок: клінічний матеріал приніс Спільність молекулярне вираз в EMTA RPZHE і участь в процесі TGF-бета. EMT може служити в якості критерію для прогнозування.

Ключові слова: рак передміхурової залози, Віментин, E-кадгерін, TGF-бета, перетворення епітеліально-мезинхімальне.

ЭКСПРЕССИЯ ВИМЕНТИНА, Е-КАДГЕРИН И TGF-В ЭПИТЕЛИЕМ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ И РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, КАК МАРКЕРЫ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ И КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ

И. И. Яковцова, П. В. Ткаченко, И. В. Ивахно, О. В. Долгая

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме

В раках предстательной железы (РПЖ) эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ) является критерием агрессивного биологического поведения опухоли, однако на клиническом материале изучена недостаточно. Цель работы – исследование ЭМТ и ее прогностическое значение при доброкачественной патологии и РПЖ. Получены результаты отсутствия экспрессии виментина и выраженной реакции Е-кадгерина в эпителии при доброкачественной патологии ПЖ, в РПЖ изменение экспрессии этих маркеров происходит за счет низкодифференцированных форм и характерна для группы высокого риска ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). Выявлена обратная зависимость между реакцией виментина и Е-кадгерина ($p < 0,05$) и их взаимосвязь с TGF β ($p < 0,05$). Заключение: на клиническом материале доказана общность молекулярно-биологических проявлений ЭМТ в РПЖ и вовлеченность в её процесс TGF β . ЭМТ может служить критерием прогноза заболевания.

Ключевые слова:рак предстательной железы, виментин, Е-кадгерин, TGF β , эпителиально-мезенхимальная трансформация.

Актуальность

Рак предстательной железы (РПЖ) в Украине среди онкологических заболеваний мужского населения занимает второе место и первое у лиц старше 75 лет. Отмечается рост заболеваемости в среднем на 5,3% и смертности на 3,5% в год. [1]. Для выбора лечебной тактики пациентов РПЖ необходим учет прогностических критериев заболевания. Одним из морфологических свидетельств, определяющих риск метастазирования и неблагоприятного исхода является эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ) раковых клеток, сущность которой заключается в частичной утрате клетками эпителиального фенотипа и повышение экспрессии генов,

ответственных за мезенхимальный фенотип. Доказана роль ЭМТ в процессах инвазии, миграции и метастазировании в раках различной локализации, а именно в раках молочной железы, яичника, толстой кишки, щитовидной железы, легкого и предстательной железы [6, 11, 4]. Исследование ЭМТ в РПЖ преимущественно проведены на клеточных моделях, в то время как остается недостаточно изучено значение маркеров ЭМТ в клинике для прогноза заболевания [8].

Цель работы – исследование ЭМТ при доброкачественной патологии и РПЖ на основании оценки экспрессии виментина, Е-кадгерина и трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β) и определение значения этих маркеров для прогноза заболевания.

Материалы и методы

Проведено исследование на материале оперативно удаленных предстательных желез пациентов с диагнозами: нодулярная гиперплазия предстательной железы (НГПЖ) - 8 случаев, интаэпителиальная неоплазия (ПИН) - 8 случаев, РПЖ - 40 случаев. Парафиновые блоки, изготовленные по стандартной методике, были получены из архива патологоанатомического отделения Харьковского областного клинического центра урологии и нефрологии им. В.И. Шاپовалова (ХОКЦУН) за пятилетний период с 2011 по 2015 гг.

Средний возраст пациентов с НГПЖ составил 67,7 \pm 9,1 лет, у пациентов с ПИН – 69,0 \pm 6,9 лет, с РПЖ – 69,5 \pm 7,9 лет. Средний уровень ПСА крови у пациентов с НГПЖ, ПИН и РПЖ составил 5,6 \pm 3,9 нг/мл, 7,4 \pm 5,4 нг/мл и 19,1 \pm 28,2 нг/мл соответственно. РПЖ были распределены по значению суммы Глисона (СГ) на \leq 6, 7 (3+4), 7 (4+3), 8 и 9-10, в каждой группе по 8 случаев. Распределение РПЖ на группы риска представлено в табл.№1.

Таблица№1

Распределение РПЖ на группы риска

РПЖ, число случаев (%)	Группы риска		
	I группа (низкого риска): ПСА до 10 нг/мл, сТ1- 2а, СГ 2-6.	II группа (промежуточного риска): ПСА 10-20 нг/мл, или сТ2b, или СГ 7.	III группа (высокого риска): ПСА более 20, или сТ2с, или СГ 8-10.
Всего	4 (10,0%)	10 (25,0%)	26 (65,0%)

Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием первичных моноклональных антител (МКАТ) фирмы ДАКО (Дания), Ready-to-Use к виментину, Е-кадгерину и TGF- β . Для оценки иммуногистохимической реакции

использовали полуколичественную шкалу – учитывался процент экспрессирующих маркер клеток в поле зрения: 0 – отсутствие экспрессии, 1 - 1-33% клеток, 2 – 34- 66% клеток, 3 – 67-100% клеток.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета «Statistica 6.0». Связь между признаками оценивалась по непараметрическому критерию хи-квадрат Пирсона и критерию Спирмана. Достоверность различий между группами проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Выявлено возрастание концентрации TGF β в эпителии РПЖ по сравнению с доброкачественной патологией ПЖ, что доказывает роль этого фактора роста в канцерогенезе РПЖ. Так среднее значение индекса метки (ИМ) TGF β эпителия НППЖ составило $5,6\% \pm 10$ и колебалось от 0 до 30%, при этом отсутствие экспрессии наблюдалось в 62,1% (5/8). При ПИН экспрессия TGF β оставалась на том же уровне, составив $6,8\% \pm 10$. В РПЖ реакция TGF β эпителия была выше и составила $32,3\% \pm 31$, что превышает показатель при НППЖ ($U=64$, $p < 0,01$) и ПИН ($U=70$, $p < 0,05$).

Рассматривая экспрессию TGF β в РПЖ не установлена его роль в прогнозе течения заболевания, однако прослежена тенденция роста ИМ TGF β по мере возрастания СГ от значения ≤ 6 до 7 (4+3) и последующего снижения экспрессии по мере снижения дифференцировки рака (см. табл.№2). Так в РПЖ с СГ ≤ 6 ИМ TGF β в паренхиматозном компоненте составил $34,3\% \pm 37$, при СГ 7 (3+4) – $36,2\% \pm 32$, при СГ 7 (4+3) – $46,2\% \pm 34$, при СГ 8 – $26,2 \pm 25$, при СГ 9-10 – $18,7 \pm 21$. Не выявлено зависимости также при сравнении уровня экспрессии TGF β с принадлежностью РПЖ к группам риска. Средний уровень экспрессии TGF β в РПЖ низкого риска составил $43,7\% \pm 22$, и был несколько выше, чем в группе промежуточного риска – $28,8\% \pm 42,2$ и высокого риска – $31,8 \pm 27$.

В научной литературе имеется малое число работ по исследованию на клиническом материале прогностического значения TGF- β при РПЖ. Высокая экспрессия TGF- β и снижение экспрессии его рецепторов ассоциируются с неблагоприятным прогнозом РПЖ, а изменения в системе TGF- β предлагают рассматривать как критерий прогноза эффективности лечения РПЖ после кастрации [14, 16]. По данным Sharifi N. и соавт. [13], значительное снижение или полная потеря экспрессии TGF- β RIII ассоциируется с прогрессией РПЖ, а в метастазах наблюдается более значительное снижение экспрессии TGF- β RIII по сравнению с первичными

опухолями [3]. На примерах рака толстой кишки, молочной железы, предстательной железы показано, что потеря рецепторов TGF- β ассоциируется со снижением выживаемости пациентов [15].

Имеются работы, устанавливающие на клеточных моделях РПЖ прямую взаимосвязь между экспрессией TGF- β и рядом ЭМТ-зависимых факторов [8]. Индуцирование ЭМТ в РПЖ прямо и опосредованно связанное с участием TGF- β осуществляется через Smad-зависимый сигнальный путь, либо через активацию TAK1 и ядерного фактора-каппа В (NF- κ B), также возможны другие: MAPK-, c-Src-, m-TOR-, RhoA-, RAS-, PI3K/Akt-зависимые сигнальные пути, регулируемые TGF- β . [2, 5]. Блокировка TGF- β или NF- κ B вызывает обратное развитие ЭМТ [12, 15].

TGF- β связан с инвазивными свойствами РПЖ за счет процессов ЭМТ, выражающихся в снижении экспрессии эпителиальных маркеров клеточной адгезии (Е-кадгерина, клаудина-3, клаудина-4) за счет мезенхимальных (N-кадгерина, клаудина-1), снижении экспрессии межклеточных филаментов эпителия – цитокератинов и повышении экспрессии виментина – межклеточного филамента мезенхимальных клеток [4, 15]. Так по данным Zhang Q. и соавт. [15] появление виментина в РС-3 клетках РПЖ происходит TGF- β -индуцированной ЭМТ через NF- κ B сигнальный путь. Авторами выявлена взаимосвязь между TGF- β 1, NF- κ B и виментином, которые ассоциировались с худшими клиническими признаками РПЖ – такими как высокий счет по Глиссону и биохимическое рецидивирование [15]. По данным Mohammad IK и соавт. [10] пациенты с выраженной экспрессией виментина в эпителии РПЖ имели в 2,03 раза больший риск биохимического рецидивирования, чем со слабой экспрессией виментина. Также по данным Jian-Ping Wu и соавт. [7] экспрессия виментина является важным прогностическим признаком рецидивирования РПЖ.

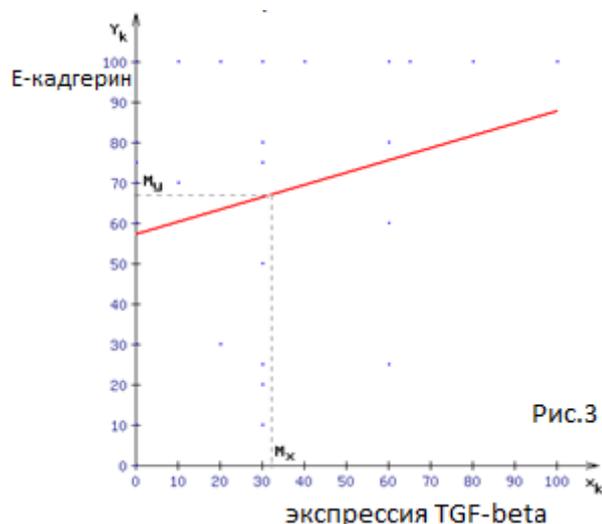
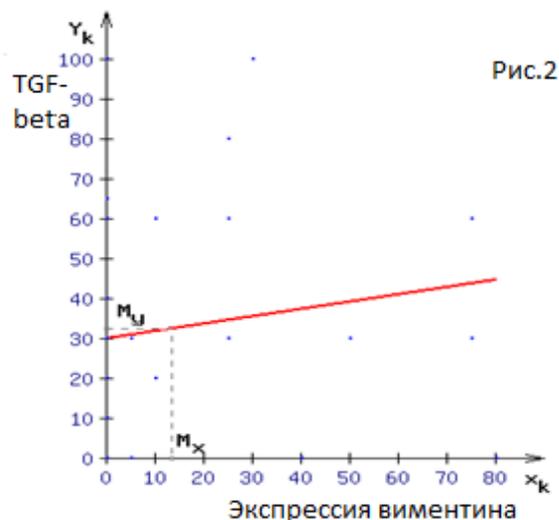
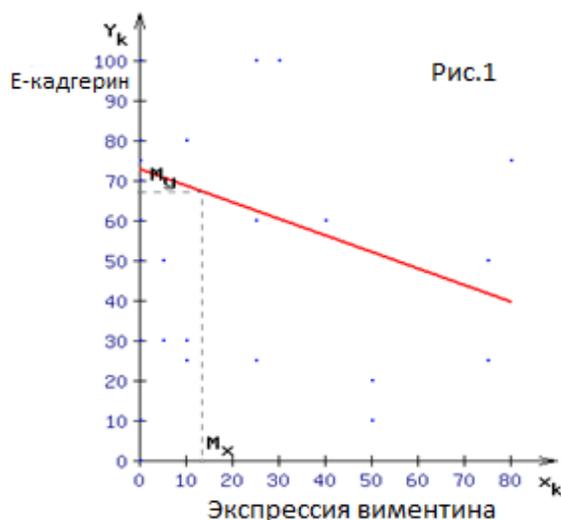
В данной работе экспрессия виментина в эпителии при доброкачественной патологии и РПЖ преимущественно отсутствовала, лишь в некоторых случаях наблюдалось частичное бурое окрашивание цитоплазмы слабой и умеренной интенсивности. При НГПЖ и ПИН экспрессия виментина эпителием отсутствовала либо была слабой интенсивности и едва различимая в единичных (до 1%) клетках. Для РПЖ в сравнении с НГПЖ и ПИН характерно появление реакции эпителием маркера, различия достоверны ($\chi^2=4,8$, $p<0,03$ и $\chi^2=4,8$, $p<0,03$ соответственно).

Экспрессия виментина, Е-кадгерина и TGF-β в РПЖ

Экспрессия маркера		сумма по Глиссону, n					достоверность, критерий χ^2
		≤6	7 (3+4)	7 (4+3)	8	9-10	
виментин	отсутствие	8	7	5	1	3	$\chi^2=21,5, p<0,05$
	слабая	0	1	3	3	3	
	умеренная	0	0	0	2	1	
	выраженная	0	0	0	2	1	
Е-кадгерин	отсутствие	0	0	0	0	1	$\chi^2=26,1, p<0,03$
	слабая	0	0	1	4	4	
	умеренная	0	0	2	2	2	
	выраженная	8	8	4	2	1	
TGF-β	отсутствие	3	2	1	3	3	$\chi^2=4,1, p>0,05$
	слабая	2	3	3	3	3	
	умеренная	2	2	2	2	1	
	выраженная	1	1	2	0	1	

Прослежено изменение уровня экспрессии виментина эпителием в зависимости от дифференцировки РПЖ ($\chi^2=21,5, p<0,05$) и принадлежности к группам риска ($U=24, p<0,05$). Как видно из табл. №2 наибольшая экспрессия виментина отмечалась в РПЖ с СГ 8, которая была выше, чем в РПЖ с СГ 7 (4+3) ($U=13, p<0,05$) и несколько больше, чем в РПЖ с СГ 9-10.

Повышение экспрессии виментина отмечено в наибольшей степени в структурах, определяемых согласно градации по системе Глиссон как нечеткие железы с плохо сформированным просветом, относимых к 4 градации и часто встречающихся в РПЖ с СГ 7(4+3), 8 и 9. Экспрессия виментина отсутствовала или была едва различимая в крупно- и мелкоацинарных структурах, как правило отсутствовала или была слабой в сливающихся железах, криброзных структурах и в солидных участках. Раковые клетки, экспрессирующие виментин, не приобретали вытянутую форму и не были схожи на клетки мезенхимы, как это происходит при ЭМТ в раках некоторых локализаций (толстой кишки, молочной железы, щитовидной железы). Однако все же в РПЖ ЭМТ сопровождалась полиморфизмом раковых клеток, нарушением строения ацинусов, более выраженными инвазивными свойствами, частичной утратой межклеточных связей.



Графики линии регрессии демонстрируют:

Рис. 1. обратную корреляционную зависимость экспрессии виментина и E-кадгерина ($p < 0,05$);

Рис.2. корреляцию экспрессии виментина и TGF β ($p < 0,05$);

Рис.3. корреляцию экспрессии E-кадгерина и TGF β ($p < 0,05$).

Оценивая зависимость экспрессии виментина с принадлежностью РПЖ к группам риска прослежено статистически значимое различие между группой слабого и высокого риска ($U=13$, $p < 0,05$), что определяет виментин как возможный прогностический маркер течения заболевания.

В клетках РПЖ транскрипционная репрессия E-кадгерин и индукция мезенхимального фенотипа осуществляется по средствам TGF- β [9]. Со снижением экспрессии E-кадгерина связывают потерю межклеточных контактов, способность к клеточному обособлению и метастазированию.

Экспрессия E-кадгерина в эпителии НППЖ, ПИН и РПЖ была преимущественно выраженной, интенсивной. Все случаи доброкачественной патологии ПЖ демонстрировали реакция в 100% клеток. В РПЖ экспрессия была менее выраженная ($U=52$, $p < 0,01$), зависела от дифференцировки опухоли и в среднем составила $67,0\% \pm 31,6$. Был лишь один случай РПЖ со слабой реакцией E-кадгерина в единичных

клетках, прочие РПЖ демонстрировали различную выраженность цитоплазматической экспрессии маркера.

В РПЖ с СГ ≤ 6 и 7 (3+4) экспрессия была интенсивной, выраженной, в 75-100% опухолевых клеток. В РПЖ с СГ 7 (4+3) ИМ Е-кадгерина был несколько ниже и составил в среднем $75\% \pm 26$, однако значительное снижение уровня экспрессии Е-кадгерина наблюдалось в РПЖ с СГ 8 ($U=10$, $p<0,05$), составив в среднем $43,0 \pm 26\%$. Наблюдалась тенденция к дальнейшему снижению экспрессии Е-кадгерина по мере снижения дифференцировки опухоли, при РПЖ с СГ 9-10 ИМ Е-кадгерина составил $34\% \pm 24\%$.

Высокий уровень экспрессии Е-кадгерина был в РПЖ слабого и промежуточного риска, составив в среднем $95\% \pm 10$ и $91\% \pm 11,7$. Значительное снижение ИМ наблюдалось в группе высокого риска (среднее значение $53,4\% \pm 30$) по сравнению как с группой слабого риска ($U=11,5$, $p<0,01$), так и с группой промежуточного риска ($U=38$, $p<0,01$), что может определять Е-кадгерин как дополнительный прогностический критерий течения заболевания.

Прослежена зависимость между экспрессией раковым эпителием TGF β и виментина ($r=0,32$, $p<0,05$) и между экспрессией TGF β и Е-кадгерина ($r=0,31$, $p<0,05$), что подтверждает данные научной литературы о роли TGF β в процессах ЭМТ через регуляцию маркеров эпителиального и мезенхимального фенотипа [6, 12].

Выявлена обратная зависимость между экспрессией виментина и Е-кадгерина ($r=0,3$, $p<0,05$) (см. рис.1), что также согласуется с данным из научной литературы и подтверждает общность процессов утраты эпителиального фенотипа и появления мезенхимального фенотипа в раковых клетках. Однако в РПЖ с умеренной и выраженной экспрессией виментин Е-кадгерин не демонстрировал значительного снижения экспрессии. Более того, в участках РПЖ, экспрессирующих виментин, реакция Е-кадгерина не исчезала. Снижение и исчезновение экспрессии Е-кадгерина клетками наблюдалось не только в железах с плохо сформированными просветами, т.е. в структурах, для которых характерно появление экспрессии виментина, но и в участках солидного строения. Соответственно не наблюдалось единства изменений экспрессии Е-кадгерина и виментина в соответствии с дифференцировкой РПЖ, поскольку солидное строение опухоли, рассыпное расположение раковых клеток с обособлением друг относительно друга – относится к 5 степени по градации Глиссон, а плохо сформированные железы – к 4 степени. Полученные данные требуют дальнейшего исследования и могут быть объяснены различием в механизмах процесса

ЭМТ в РПЖ, участия различных сигнальных путей, приводящих к появлению тех или иных молекулярно-биологических проявлений и соответственно различного фенотипа на цитологическом и гистологическом уровнях.

Выводы:

1. Выявлено, что при доброкачественная патологии ПЖ (нобулярной гиперплазии и простатической неоплазии) эпителий не экспрессирует виментин и характеризуется выраженной реакцией на Е-кадгерин, что определяет отсутствие эпителиально-мезенхимальной трансформации.

2. Молекулярно-биологические свидетельства эпителиально-мезенхимальной трансформации в виде повышения уровня экспрессии виментина и снижения Е-кадгерина в эпителии рака происходит за счет низкокодифференцированных форм – с суммой Глисона 8-10 ($p < 0,05$ и $p < 0,03$ соответственно).

3. Выявленная обратная корреляционная зависимость между экспрессией виментина и Е-кадгерина ($p < 0,05$), и взаимосвязь TGF β с виментином ($p < 0,05$) и Е-кадгерином ($p < 0,05$) указывает на общность молекулярно-биологических проявлений эпителиально-мезенхимальной трансформации и на вовлеченность в её процесс TGF β .

4. Эпителиально-мезенхимальная трансформация рака предстательной железы может служить критерием прогноза заболевания, что доказывается статистически значимым повышением экспрессии виментина и снижением экспрессии Е-кадгерина в раках высокого риска ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно), и с суммой по Глисону 8 при их сравнении с раками с суммой по Глисону 7(4+3) и ниже ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно).

References

1. Fedorenko Z. P. Rak v Ukraine, 2005–2015 / Z.P. Fedorenko, L.O.Gulak, E.L.Goroh [ta in.] // Bul. Nacionalnogo kancer-reestru Ukraini. – 2006-2016. – Т. 6-17.<http://users.i.kiev.ua/~ucr/>

2. Cao Z. Mechanisms navigating the TGF- β pathway in prostate cancer / Z. Cao, N. Kyrianiou // Asian Journal of Urology. – 2015. – Vol. 2. – P. 11-18.

3. Gatzka CE. Roles for the type III TGF- β receptor in human cancer / CE Gatzka, SY Oh, GC Blobe. // Cell Signal. – 2010. – Vol.22. – P. 1163-74.

4. Haiping Y. TGF- β -activated SMAD3/4 complex transcriptionally upregulates N-cadherin expression in non-small cell lung cancer / Y. Haiping, W. Longqiang, Z. Lun. // Lung Cancer. – 2015. – V 87, Issue 3. – P. 249–257.

5. Han G. Distinct mechanisms of TGF- β 1-mediated epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis during skin carcinogenesis / G.Han, SL Lu, AG Li [et al.] // *J Clin Invest.* - 2005. – Vol. 115. – P. 1714–23.
6. Hu S. Evidence of TGF- β 1 mediated epithelial-mesenchymal transition in immortalized benign prostatic hyperplasia cells / Hu S, Yu W, Lv TJ, [et al.] // *Mol.Membr. Biol.* – 2014. – Vol. 31. - P. 103–10.
7. Jian-Ping Wu Intensity of stromal changes is associated with tumor relapse in clinically advanced prostate cancer after castration therapy / Jian-ping Wu, Wen-Bin Huang, Hui Zhoe [et al.] // *Asian J Androl.* – 2014. – Vol. 16(5). – P. 710–714.
8. Khan MI. Role of Epithelial Mesenchymal Transition in Prostate Tumorigenesis / MI Khan, A Hamid, VM Adhami [et al] // *Curr. Pharm. Des.* – 2015. – Vol.21 (10). P. 1240–1248.
9. Lorente D, De Bono JS. Molecular alterations and emerging targets in castration resistant prostate cancer / D. Lorente, JS De Bono. // *Eur J Cancer.* – 2014. – Vol. 50. – P. 753-64.
10. Mohammad IK. Role of Epithelial Mesenchymal Transition in Prostate Tumorigenesis / IK Mohammad, H Abid, MA Vaqar [et al] // *Curr Pharm Des.* – 2015. – Vol. 21(10). – P. 1240–1248.
11. Montemayor-Garcia C. The role of epithelial mesenchymal transition markers in thyroid carcinoma progression / C. Montemayor-Garcia, H. Hardin, Z Guo, C. Larrain[et al.] // *EndocrPathol.* – 2013. – Vol. 24(4). – P. 206-12.
12. Principe DR. TGF- β : duality of function between tumor prevention and carcinogenesis / DR Principe, JA Dol, J Bauer [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* – 2014. – Vol.10(2). – P. 369.
13. Sharifi N. TGFBR3 loss and consequences in prostate cancer / N Sharifi, EM Hurt, BT Kawasaki, WL Farrar. // *Prostate.* - 2007. – Vol. 67. – P. 301-11.
14. Teixeira AL. Improvement of a predictive model of castration-resistant prostate cancer: functional genetic variants in TGFbeta1 signaling pathway modulation / AL Teixeira, M Gomes, A Nogueira [et al.] // *PLOS One.* – 2013. – Vol. 8 (8). – P. 341-346.
15. Zhang Q. Nuclear factor-kappaB-mediated transforming growth factor- β -induced expression of vimentin is an independent predictor of biochemical recurrence after radical prostatectomy / Q. Zhang, BT Helfand, TL Jang [et al.] // *Clin. Cancer Res.* - 2009. – Vol. 15. – P. 3557–567.
16. Zhum M.L. Role of androgens and the androgen receptor in epithelial-

mesenchymal transition and invasion of prostate cancer cells. / ML Zhum., NKyprianou //
FASEB J. - 2010. - Vol. 24. – P. 9-18.