

УДК 571.27–577.29

РОЛЬ БЕЛКА Dkk3 В РЕГУЛЯЦИИ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

А. А. СТРАХ¹⁾, А. В. ВЕЛИЧКО^{1), 2)}, Д. Б. НИЖЕГОРОВА^{1), 2)}, М. М. ЗАФРАНСКАЯ^{1), 2)}

¹⁾Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова,
Белорусский государственный университет,
ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

²⁾Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины,
Белорусский государственный медицинский университет,
пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Беларусь

Изучение роли белка Dkk3 в регуляции цитотоксичности лимфоцитов является актуальным, малоизученным направлением в науке. Разобраться в молекулярно-генетических аспектах функционирования данного белка, а также выявить взаимосвязь между Dkk3 и иммунной системой человека представляется крайне непростой задачей для исследователей. Семейство белков Dickkopf разнообразно и включает пять белков. Dkk3 взаимодействует с сигнальным путем Wnt, что отличает данный белок от других членов Dkk. Кроме этого, белок имеет разнообразные биологические роли (предотвращает гипертрофию сердца и способствует дифференциации стволовых клеток). Он может выступать в качестве модулятора иммунной системы. Dkk3 играет важную роль в установлении периферической толерантности Т-клеток. В исследовании проведен систематический обзор научных публикаций базы данных PubMed, посвященных изучению роли Dkk3 в регуляции цитотоксичности лимфоцитов, опубликованных с 2020 по 2025 г. В ходе систематического обзора изучено 182 источника, из которых в процессе скрининга отобрана 41 статья, включенная в исследование. Поискные запросы и ключевые фразы содержали «Dkk3 как внеклеточный антагонист Wnt», «пути регуляции посредством Dkk3», «ген-супрессор опухолей», «онкоген», «взаимосвязь Dkk3 с субпопуляцией лимфоцитов», «цитотоксические лимфоциты». Систематический обзор позволит расширить область исследования по биологической роли Dkk3, в частности в регуляции цитотоксичности лимфоцитов для дальнейшего изучения и открытия новых направлений по данной теме исследования.

Ключевые слова: Dkk3; сигнальный путь Wnt; цитотоксические лимфоциты; онкоген; ген-супрессор опухолей.

Образец цитирования:

Страх АА, Величко АВ, Нижегородова ДБ, Зафранская ММ. Роль белка Dkk3 в регуляции цитотоксичности лимфоцитов: систематический обзор. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология.* 2025;2:78–87.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2025-2-78-87>

For citation:

Strakh AA, Vialichka AV, Nizheharodava DB, Zafranskaya MM. Role of Dkk3 protein in regulation of lymphocyte cytotoxicity: systematic review. *Journal of the Belarusian State University. Ecology.* 2025;2:78–87. Russian.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2025-2-78-87>

Авторы:

Алёна Андреевна Страх – магистрант кафедры иммунологии, факультет экологической медицины.

Алеся Валерьевна Величко – аспирант кафедры иммунологии¹⁾; младший научный сотрудник отдела иммунологии и биомедицинских технологий научно-исследовательской лаборатории²⁾.

Дарья Борисовна Нижегородова – кандидат биологических наук, доцент; доцент кафедры иммунологии¹⁾; ведущий научный сотрудник отдела иммунологии и биомедицинских технологий научно-исследовательской лаборатории²⁾.

Марина Михайловна Зафранская – доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой иммунологии¹⁾; главный научный сотрудник отдела иммунологии и биомедицинских технологий²⁾.

Authors:

Alena A. Strakh, master's student at the department of immunology, faculty of ecological medicine.

alenastrakh2003@gmail.com

Alesia V. Vialichka, graduate student at the department of immunology^a; junior researcher at the department of immunology and biomedicine technology, scientific research laboratory^b.

alesjswirskay@mail.ru

Darya B. Nizheharodava, PhD (biology), docent; associate professor at the department of immunology^a; leading researcher at the department of immunology and biomedicine technology, scientific research laboratory^b.

nzh@tut.by

Marina M. Zafranskaya, doctor of science (medicine), professor; head of the department of immunology^a; primary investigator at the department of immunology and biomedicine technology, scientific research laboratory^b.

zafranskaya@gmail.com

ROLE OF Dkk3 PROTEIN IN REGULATION OF LYMPHOCYTE CYTOTOXICITY: SYSTEMATIC REVIEW

A. A. STRAKH^a, A. V. VIALICHKA^{a, b}, D. B. NIZHEHARODAVA^{a, b}, M. M. ZAFRANSKAYA^{a, b}

^aInternational Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University,
23/1 Daŭhabrodskaja Street, Minsk 220070, Belarus

^bResearch Institute of Experimental and Clinical Medicine, Belarusian State Medical University,
83 Dzierzhynsky Avenue, Minsk 220083, Belarus

Corresponding author: A. A. Strakh (alenastrakh2003@gmail.com)

The study of the role of the Dkk 3 protein in the regulation of lymphocyte cytotoxicity is an urgent, little-studied area in science. It is an extremely difficult task for researchers to understand the molecular and genetic aspects of the functioning of this protein, as well as to identify the relationship between Dkk3 and the human immune system. The Dickkopf protein family is diverse and includes five proteins. Dkk3 interacts with the Wnt signaling pathway, which distinguishes this protein from other Dkk members. In addition, Dkk3 has a variety of biological roles (prevents cardiac hypertrophy and promotes stem cell differentiation). This protein can act as a modulator of the immune system. Dkk3 plays an important role in establishing peripheral tolerance of T cells. This paper provides a systematic review of scientific publications in the PubMed database devoted to the study of the role of Dkk3 in the regulation of lymphocyte cytotoxicity, published from 2020 to 2025. During the systematic review, 182 sources were studied, from which 41 articles included in the study were selected during the screening process. The search queries and keywords contained «Dkk3 as an extracellular antagonist of Wnt», «regulatory pathways through Dkk3», «tumor suppressor gene», «oncogene», «relationship of Dkk3 with a subpopulation of lymphocytes», «cytotoxic lymphocytes». A systematic review will expand the field of research on the biological role of Dkk3, in particular on the role of Dkk3 in regulating lymphocyte cytotoxicity, for further study and discovery of new directions on this research topic.

Keywords: Dkk3; Wnt signaling pathway; cytotoxic lymphocytes; oncogene; tumor suppressor gene.

Введение

С каждым годом человечество обретает новые и масштабные проблемы, связанные с экологией. Ухудшение состояния окружающей среды может приводить к изменениям на генетическом и молекулярном уровнях. Взаимосвязь экологии и генетики достаточно сильная, так как эволюция человека шла через эволюцию его генов. Изучение влияния одной области науки на другую способствует пониманию механизмов нарушения генетических и молекулярных процессов, которые могут напрямую зависеть от состояния окружающей среды.

Dkk3 (Dickkopf WNT Signaling Pathway Inhibitor 3) представляет собой ген, кодирующий белок, который является членом семейства dickkopf. Секретируемый белок содержит два богатых цистеином участка и участвует в эмбриональном развитии посредством взаимодействия с сигнальным путем Wnt, что отличает данный белок от других членов Dkk. Он имеет разнообразные биологические роли, которые связаны с деградацией хряща, гипертрофией сердца, артериопротекцией, легочной вентилиацией и окислительным стрессом. Внутриклеточный и внеклеточный Dkk3 играет решающую роль в предотвращении гипертрофии сердца и способствует дифференциации стволовых клеток в сосудистые гладкомышечные клетки посредством активации нескольких внутриклеточных сигнальных путей. Dkk3 также может влиять на клеточные антиоксидантные защитные механизмы и защищать клетки от окислительного повреждения, однако все биологические роли данного белка не объяснены молекулярными механизмами [39].

Dkk3 активно изучается иммунологами в качестве модулятора иммунной системы. Он экспрессируется на самых высоких уровнях в таких иммунопривилегированных органах, как эмбрион, плацента, глаза и мозг, что совместимо с ролью Dkk3 в их иммунной толерантности. Обнаружено, что он играет жизненно важную роль в установлении периферической толерантности Т-клеток CD8. Это подтверждается наблюдением: экспрессия Dkk3 повышена в толерантных Т-клетках CD8, что снижает общую реактивность Т-клеток CD8 *in vitro*. Отмена функции Dkk3 *in vivo* приводит к нарушению толерантности, что способствует уничтожению опухолей, экспрессирующих целевой антиген, и к отторжению аутологических кожных трансплантатов [33].

Неконтролируемая реактивация сигнальных путей Wnt во взрослом организме посредством приобретения соматических генетических мутаций или эпигенетических аномалий лежит в основе злокачественной трансформации, прогрессирования опухолей и устойчивости раковых клеток к терапии. Ингибиторы сигнального пути Wnt тестируются в клинических испытаниях [40].

Актуальность данного исследования обусловлена нарастающим интересом к Dkk3 в качестве регулятора функции иммунной системы, являющейся индикаторной в плане оценки экологического прессинга на организм человека. Дальнейшие исследования позволят полностью охарактеризовать и понять сложное

взаимодействие между Dkk3 и иммунной системой, а также более детально изучить роль в регуляции функционирования клеток-предшественников и развитии опухолей.

Рассматривая роль Dkk3 в регуляции цитотоксичности лимфоцитов, можно будет познать новые или ранее изученные, но в другом контексте, возможности Dkk3 и иммунной системы, использовать полученные результаты в регенеративной медицине и иммуномодулирующей терапии. Таким образом, цель данного исследования – проведение систематического обзора литературных данных базы PubMed о современных представлениях роли Dkk3 в регуляции цитотоксичности лимфоцитов, опубликованных за период с 2020 по 2025 гг.

Материалы и методы исследования

В исследовании освещаются различные представления о роли Dkk3 в регуляции цитотоксичности лимфоцитов путем анализа сформировавшейся совокупности научных данных в базе PubMed. Отбор ограничен работами, которые опубликованы на английском языке за последние 5 лет. Для наиболее эффективного отбора статей использованы следующие поисковые запросы: «Dkk3 как внеклеточный антагонист Wnt», «пути регуляции посредством Dkk3», «ген-супрессор опухолей», «онкоген», «взаимосвязь Dkk3 с субпопуляцией лимфоцитов», «цитотоксические лимфоциты».

Аннотации доступных публикаций тщательно проанализированы для оценки их качества и актуальности. Кроме того, исследовались цели, методология, результаты и выводы каждой из отобранных статей. Обзор проведен в соответствии с требованиями руководства по предпочтительным элементам отчетности для систематических обзоров и метаанализов (англ. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA) [37].



Рис. 1. Блок-схема отбора для систематического обзора (диаграмма Prisma)

Fig. 1. Selection flowchart for systematic review (Prisma diagram)

На данной блок-схеме (рис. 1) представлена динамика анализа информации на разных этапах систематического обзора: идентификация, количество статей, отобранных по названию; количество публикаций, прошедших первичный скрининг по названиям; количество отобранных полнотекстовых статей, оцененных на соответствие критериям; количество работ, включенных в обзор, а также количество исключенных публикаций, основанных на заголовках, отсутствии полнотекстовых версий и неприемлемом содержании.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате использования методологии проведения систематического обзора по изучению роли Dkk3 в регуляции цитотоксичности лимфоцитов отобрана 41 полнотекстовая статья, подходящих для обзора согласно критериям Prisma 2020: отбор публикаций по названиям и аннотациям, по наличию полного текста;

анализ содержания статей на приемлемость. Проведен систематический обзор литературных данных электронной базы PubMed о современных представлениях роли Dkk3 в регуляции цитотоксичности лимфоцитов, опубликованных за 2020–2025 гг. Статьи, включенные в обзор о роли Dkk3 в регуляции цитотоксичности лимфоцитов, классифицировали на 6 групп в зависимости от направления изучения: 1) Dkk3 как ген-супрессор опухолей; 2) Dkk3 в качестве онкогена; 3) пути регуляции посредством Dkk3; 4) антагонист Wnt; 5) взаимосвязь Dkk3 с субпопуляциями лимфоцитов; 6) регуляция цитотоксичности лимфоцитов посредством Dkk3.

Dkk3 – секретируемый белок, который содержит два богатых цистеином участка и участвует в эмбриональном развитии посредством взаимодействия с сигнальным путем Wnt. Экспрессия ДНК/РНК Dkk3 человека широко наблюдается в его нормальных тканях. Анализы методом нозерн-блоттинга показывают, что мРНК Dkk3 экспрессируется в мозге, сердце, легких, печени, поджелудочной железе, селезенке, почках, тонком кишечнике, толстой кишке, скелетных мышцах и плаценте. Среди них экспрессия Dkk3 особенно высока в сердце и мозге. Экспрессия мРНК и белка Dkk3 нарушается в широком спектре опухолей, включая глиому, рак желудка, колоректальный рак, гепатоцеллюлярный рак и др. Это снижение экспрессии мРНК, вызванное гиперметилированием промотора гена. Таким образом, Dkk3 считается потенциальным супрессором опухолей и фокусируется на терапевтической мишени при различных стадиях опухолевого процесса. Однако некоторые исследования показывают, что экспрессия белка Dkk3 повышается. Это предполагает специфичный для рака паттерн экспрессии и потенциальную альтернативную роль в его инвазии [41].

Dkk3 – внеклеточный секретируемый белок. Его внутриклеточная локализация наблюдается в цитоплазме, органеллах и эндоплазматическом ретикулуме. Существует три пути в сигнализации Wnt: путь Wnt/бета-катенин, путь планарной клеточной полярности и каскад Wnt/ Ca^{2+} . Путь Wnt/бета-катенин называется каноническим путем, а два последних – неканоническими путями (рис. 2).

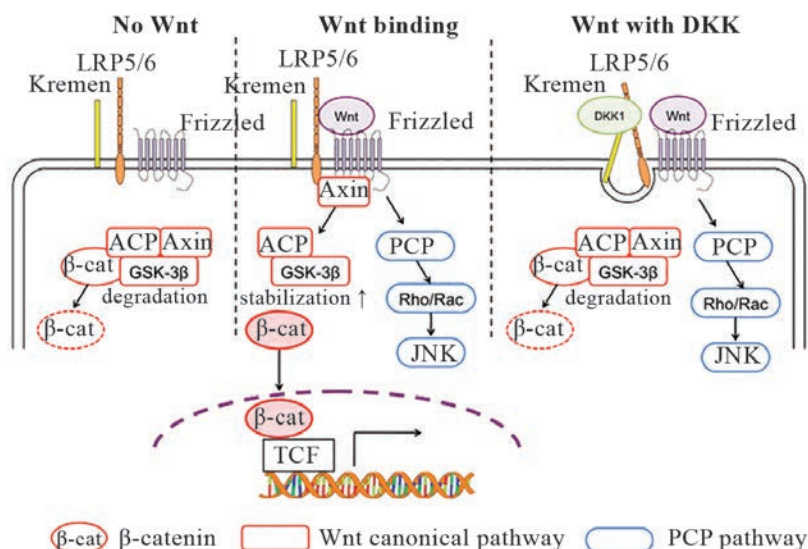


Рис. 2. Пути сигнализации Wnt

Fig. 2. Wnt signaling pathways

Активное изучение канонического сигнального пути приводит к появлению все больших доказательств сложной взаимосвязи канонического пути Wnt и клеточного цикла. Компоненты сигнального каскада Wnt действуют непосредственно на формирование митотического веретена. Также путь Wnt сильно активируется в митозе, свидетельствуя о том, что «митотическая Wnt-сигнализация» играет важную роль в организации программы клеточного деления и, таким образом, способствует клеточной пролиферации. Более того, сигнальный путь Wnt/β-катенина играет ключевую роль в поддержании плюрипотентности, а также в процессах перепрограммирования соматических клеток. В то же время путь Wnt/β-катенин играет важную роль и в процессе дифференцировки [23].

Для реализации канонического пути Wnt/бета-катенин необходимо присутствие специфических лигандов Wnt, которые связываются с рецепторами Frizzled и такими ко-рецепторами, как LRP5/6, а также в условиях достаточной концентрации лигандов. Кроме того, реализация пути требует активного участия различных белков, включая Dishevelled (Dsh) (цитоплазматический фосфопротеин, который действует непосредственно ниже рецепторов Frizzled); отсутствие деградации бета-катенина; взаимодействие с такими транскрипторами, как TCF/LEF; различного рода модификации бета-катенина (фосфорилирование, убиквитинирование и ацетилирование) способны влиять на его стабильность и активность, что необходимо

для данного пути. Цитоплазматический Dkk3 может связываться с бета-TrCP и способствовать деградации бета-катенина (это и есть данная внутриклеточная функция) [38].

Неканонический же путь Wnt, известный как Wnt-опосредованный сигнальный путь, не следует классической модели, которая включает в себя бета-катенин и его транскрипционные эффекты. Вместо этого он активирует ряд альтернативных сигнальных каскадов (путь планарной клеточной полярности и каскад Wnt/Ca²⁺) и молекул (ROR2, Ryk, кальций-зависимые протеинкиназы и др.), которые могут влиять на такие клеточные процессы, как клеточная миграция, организация ткани и развитие [15; 41].

Dkk3 как ген-супрессор опухолей. Dkk3 часто снижается в различных типах опухолей, линиях раковых клеток и иммортализованных клетках, как и ожидалось для опухолевого супрессора. Dkk3 действует как опухолевый супрессор через ингибирование сигнального пути Wnt/β-катенин (табл. 1) [1].

Таблица 1

Dkk3 как ген-супрессор опухолей

Table 1

Dkk3 as a tumor suppressor gene

Автор	Заболевание	Результат
Myung-Hoon Han, et al. (2022) [2]	Глиобластома	Показано, что высокая экспрессия Dkk3 отрицательно коррелировала с повышенным противоопухолевым иммунитетом, особенно CD8+ и CD4+ Т-клеток, у пациентов с глиобластомой
Naoki Katase, et al. (2022) [3]	Плоскоклеточный рак головы и шеи	Члены семейства Dkk3 кодируют секреторные белки с двумя различными доменами, богатыми цистеином (CRD1 и CRD2), которые функционируют как эндогенные ингибиторы сигнального пути Wnt/β-катенина и, следовательно, подавляют клеточную пролиферацию, миграцию, инвазию и рост опухоли <i>in vivo</i>
Pu Xia, Xiao-Yan Xu (2022) [4]	Онкообразования у голого землекопа (млекопитающее)	Результаты показывают, что гены-супрессоры, включая Dkk3, оказывают выраженное ингибирующее действие на раковые клетки, посредством ингибирования сигнальных путей AKT/mTOR и Wnt/β-катенина у голого землекопа
Mohammad Hasan Soheilifar, et al. (2022) [5]	Колоректальный рак	МикроРНК MiR-1290 значительно снизил экспрессию THBS1, Dkk3 и SCAI. Продемонстрировано, что miR-1290 усилил пролиферацию, миграцию и ангиогенез частично за счет подавления THBS1, Dkk3 и SCAI в колоректальном раке
Jana Mourtada, et al. (2023) [1]	—	Благодаря результатам многочисленных исследований подтверждается действие Dkk3 как гена-супрессора
Zainab Al Shareef, et al. (2023) [6]	Рак простаты	Результаты показали, что гены, модулируемые трансфекцией Dkk3, участвуют в регуляции подвижности клеток, секреторного фенотипа, связанного со старением (SASP), и сигнализации цитокинов в иммунной системе, а также в регуляции адаптивного иммунного ответа
Shuang Zhao, et al. (2020) [7]	Колоректальный рак	Демонстрируется, что сверхэкспрессия Dkk3 или обработка белком может ингибировать пролиферацию, миграцию и инвазию клеток колоректального рака. Они могут способствовать апоптозу и остановке фазы G ₂ с гипокспрессией Bcl-2, cdc25B, cdc25c, N-кадгерина, слага и твиста и гиперэкспрессией BAX и E-кадгерина
Zhiliang Xia, et al. (2024) [8]	Рак предстательной железы	Гены-супрессоры опухолей <i>WIF1</i> и <i>DKK3</i> являются ключевыми ингибиторами путей Wnt/β-катенина, PI3K/Akt и NF-κB, критически важными для подавления роста опухоли и метастазирования при раке предстательной железы
Yihua Pei, et al. (2021) [9]	Рак желудка	Dkk3 является супрессором опухолей, и его экспрессия значительно ниже при различных типах рака человека. Dkk3 может влиять на остановку клеточного цикла в фазе G1/G0, апоптоз клеток и высокий уровень цитоплазматического бета-катенина

Примечание. CD8+ – цитотоксические Т-лимфоциты; CD4+ – Т-хелперы; CRD1 – домен 1 богатый цистеином белка Dkk3; MiR – микроРНК; THBS1 – тромбоспондин 1; SCAI – супрессор инвазии раковых клеток; Bcl-2 – регулятор апоптоза Bcl-2; cdc25B – фосфатаза 2, индуктор М-фазы; cdc25c – фосфатаза 3, индуктор М-фазы; BAX – регулятор апоптоза BAX; WIF1 – фактор ингибирования Wnt 1.

Dkk3 как онкоген. Экспрессия Dkk3 повышена и проявляет проопухолевые функции в некоторых видах рака. Установлено, что она высока в плоскоклеточных карциномах пищевода, головы и шеи, а также в протоковой аденокарциноме поджелудочной железы, способствуя пролиферации и миграции раковых клеток (табл. 2).

Таблица 2

Dkk3 как онкоген

Table 2

Dkk3 as an oncogene

Автор	Заболевание	Результат
Anja Kafka, et al. (2021) [10]	Астроцитомы	Экспрессия генов Dkk3 контролируется метилированием ДНК, распространенным эпигенетическим инструментом подавления, который увеличивается во многих опухолях и линиях опухолевых клеток. Dkk3 показывает важность метилирования в регуляции активности сигнализации Wnt, а также указывает на проонкогенные эффекты GSK3 β на развитие и прогрессирование астроцитомы. Dkk3 играет ключевую роль в регуляции выживания клеток в злокачественной глиоме человека, способствует апоптозу и облегчает деградацию β -катенина
Priyanka Sehgal, et al. (2022) [11]	Колоректальный рак	Обнаружено, что Dkk3 подавляет сигнализацию Wnt в органоидах толстой кишки мышей с APC-нулевым геном и клетках рака толстой кишки человека, несмотря на наличие нижестоящих активирующих мутаций в пути Wnt
Fei Shen, et al. (2020) [12]	Рак щитовидной железы	При злокачественных новообразованиях (карцинома желудка, рак щитовидной железы) подавленная экспрессия Dkk3 тесно связана с агрессивными фенотипами и плохим прогнозом. Эктопическая экспрессия Dkk3 подавляет уровни экспрессии β -катенина, циклина D2 и E, а также регулирует клеточный цикл
Junko Kano, et al. (2023) [13]	Гепатоцеллюлярная карцинома	Показано, что Dkk3 функционирует как внеклеточная матриксная молекула, поддерживающая адгезию, подвижность и инвазию, и что ее взаимодействие с TGFBI подавляет функции секретируемого Dkk3 в клетках, экспрессирующих оба белка

Примечание. GSK3 β – гликогенсинтазы киназа-3 бета; Wnt – сигнальный путь Wnt; APC – аденоматозный полипоз толстой кишки; TGFBI – трансформирующий фактор роста, бета-индуцированный.

Пути регуляции клеточных процессов посредством Dkk3. Кроме общеизвестного сигнального пути Wnt, с которым непосредственно взаимодействует Dkk3, выступая в качестве антагониста, также рассматриваются и другие пути регуляции посредством Dkk3 (табл. 3).

Антагонисты Wnt сигнального пути. Wnts подвержены негативной и позитивной регуляции со стороны широкого спектра эффекторов, которые действуют либо внутриклеточно, модулируя компоненты механизма передачи сигнала, либо внеклеточно, модулируя взаимодействие лиганд-рецептор. В настоящее время известно пять семейств внеклеточных антагонистов Wnt, в том числе семейство секретируемых белков Dickkopf (Dkk) (табл. 4).

Взаимосвязь Dkk3 с субпопуляциями лимфоцитов. Dkk3 играет разнообразную роль в иммуномодуляции, которая распространяется на дифференцировку В-клеток, иммунную периферическую толерантность, дифференцировку дендритных клеток и воспаление. В исследовании Qingqu Guo, et al. (2021) [33], на модели совместного культивирования с раковыми клетками поджелудочной железы было показано, что сверхэкспрессия Dkk3 способствует активации и регуляции метаболизма и функции CD4⁺ Т-клеток.

Xiang Chen, et al. (2022) [34] отмечает влияние фактора транскрипции FoxO4 на Dkk3, что приводит к восстановлению нормального уровня продукции IFN- γ Th1 клетками посредством снижения экспрессии фактора связывания лимфоидного энхансера 1 (Lef1).

В исследовании, проведенном Timothy N, et al. (2023) [35], установлено, что полученный из опухоли белок стволовых клеток/базальных клеток ингибитор сигнального пути Dkk3 имеет решающее значение для ингибирования Treg CD8⁺T-клеток. В [35] показано, что Dkk3 способствует иммуноопосредованному прогрессированию пролиферативных опухолей и в значительной степени связан с плохой выживаемостью и иммуносупрессией при раке груди у человека.

Таблица 3

Пути регуляции клеточных процессов посредством Dkk3

Table 3

Pathways of regulation of cellular processes by Dkk3

Автор	Путь	Результат
Javier Conde, et al. (2021) [14]	NF- κ B	Обнаружено снижение экспрессии Dkk3 в человеческих хондроцитах при остеоартрите, стимулированных интерлейкином-1 α (IL-1 α), что приводило к увеличению продукции MMP-13
Long-Qing Zhang, et al. (2022) [15]	Кремен-1 и DVL-1	Результаты свидетельствуют о том, что Dkk3 облегчает нейропатическую боль посредством ингибирования поляризации микроглии и нейровоспаления, опосредованных сигнальным путем ASK-1/JNK/p-38, по крайней мере частично, посредством путей Кремена-1 и DVL-1
Kirti Gondkar, et al. (2021) [16]	Сигнальный путь сиртуина	Dkk3 потенциальный супрессор опухолей при раке желчного пузыря, который влияет на инвазию клеток, пролиферацию и способность к образованию колоний в клеточных линиях раке желчного пузыря. При сверхэкспрессии Dkk3 наблюдалось изменение сигнализации протеинкиназы A и сигнального пути сиртуина
Jana Mourtada, et al. (2023) [17]	DKK3/NF- κ B	Обнаружено, что уровни экспрессии Δ Np63 коррелируют с улучшенной противоопухолевой иммунной средой при плоскоклеточном раке ротоглотки, а Δ Np63 способствует фагоцитозу раковых клеток макрофагами через путь, зависимый от Dkk3/NF- κ B
Yuanyuan Zhou, et al. (2022) [18]	Wnt/ β -catenin	Как отрицательный регулятор сигнального пути Wnt, Dkk3 ингибирует пролиферацию или ускоряет апоптоза клеток. miR-129-5p может напрямую воздействовать на путь Wnt/ β -катенина, опосредованный Dkk3, а miR-129-5p/Dkk3 способствует остеогенезу и регенерации костей
Le Kang, et al. (2023) [19]	GSK-3 β / β -катенина	Снижение уровня ядерного респираторного фактора 1 (NRF1) облегчает вызванное ЛПС воспалительное повреждение в поврежденных ЛПС клетках WI-38 и MRC-5 посредством повышения уровня Dkk3 и инактивации пути GSK-3 β / β -катенина

Примечание. NF- κ B – транскрипционный фактор NF- κ B; MMP-13 – матриксная металлопептидаза 13; DVL-1 – сегментный белок полярности; ASK-1 – киназа 1, регулирующая сигнал апоптоза; JNK – N-концевые киназы c-Jun; Δ Np63 – транскрипционный фактор семейства p53; PI3k – фосфоинозитид-3-киназа; Akt – RAC-альфа-серин/треонин-протеинкиназа; GSK-3 β – гликогенсинтаза киназа-3 бета; ЛПС – липополисахарид; WI-38 – диплоидная клеточная линия фибробластов человека; MRC-5 – диплоидная линия культуры клеток, состоящая из фибробластов, полученных из легочной ткани абортированного белого плода мужского пола в возрасте 14 недель.

Таблица 4

Антагонисты Wnt сигнального пути

Table 4

Antagonists of the Wnt signalling pathway

Автор	Результат
Myung-Hoon Han, et al. (2023) [20]	По мере увеличения степени глиомы Dkk3 демонстрирует тенденцию к более сильной положительной корреляции с экспрессией других генов, связанных с путем Wnt/ β -катенина. Dkk3 не был связан с иммуносупрессией при глиоме низкой степени злокачественности (LGG), но влиял на подавление иммунных реакций при мультиформной глиобластоме (GBM)
Quan-Wen Liu, et al. (2022) [21]	Результаты продемонстрировали, что IGFBP-3, Dkk3 и Dkk1, секретируемые hAMSC, ослабляют фиброз печени у мышей посредством ингибирования активации HSC и подавления сигнального пути Wnt/ β -катенина
Maria Caffo, et al. (2023) [22]	Результаты показали, что Dkk3 действует как ингибитор сигнализации Wnt/ β -катенина во время церебральной ишемии. Кроме того, его ингибирование и активация пути Wnt/ β -катенина защищают от ишемического инсульта
Zainab Al Shareef, et al. (2022) [23]	Dkk3, по-видимому, обладает способностью усиливать или уменьшать прогрессирование рака, изменяя реакции опухолевых клеток на сигналы, опосредованные Wnts (β -катенин-зависимые и -независимые через JNK), TGF- β
Akio Takeuchi, et al. (2022) [24]	Dkk3-метилированные клетки желудочного эпителия, которые растут в слизистой оболочке желудка старых мышей, составляют меньшинство в физиологическом состоянии, но размножаются в культуре органоидов из-за обильных факторов, стимулирующих сигнализацию Wnt/ β -катенина. Усиленная экспрессия Tbx3 наблюдалась в тканях рака желудка человека. Этот путь Dkk3-Wnt-Tbx3 может быть вовлечен в канцерогенез желудка
Anja Kafka, et al. (2024) [25]	Результаты исследования связи изменений SFRP4 с ключевыми регуляторами Wnt GSK3 β и Dkk3 установили положительную корреляцию между метилированием SFRP4 и GSK3 β . Экспрессия SFRP4 коррелировала с неметилированным Dkk3, что указывает на то, что антагонист сигнализации Wnt связан с деметилированием отрицательного регулятора Dkk3
Yuling Li, et al. (2022) [26]	Результаты свидетельствуют о том, что низкомолекулярный ингибитор антиапоптотических белков Bcl-2 – апогоссиполон (ApoG2) может эффективно подавлять рост и инвазию клеток CC, по крайней мере частично, активируя Dkk3
Maria Caffo, et al. (2024) [27]	Модуляция Wnt пути через экспрессию Dkk3 может представлять собой новую индивидуальную терапевтическую стратегию в лечении глиобластомы
Jianling Song, et al. (2024) [28]	Повышение экспрессии Dkk3, вызванное модификацией N ⁶ -метиладенозина (m ⁶ A), активирует путь Wnt/ β -катенина, увеличивая экспрессию транскрипции MFF, что приводит к дисфункции митохондрий и окислительному стрессу, тем самым способствуя прогрессированию почечного фиброза
Harshita Shailesh, et al. (2020) [29]	Результаты показывают, что PRMT5 контролирует рост клеток рака молочной железы посредством эпигенетического подавления антагонистов пути Wnt/ β -catenin, Dkk1 и Dkk3, что приводит к повышению регуляции пролиферативной сигнализации Wnt/ β -catenin
Riley A. Cooney, et al. (2023) [30]	Показано, что Dkk3, секретируемый канонический регулятор Wnt и WNT4, неканонический лиганд Wnt, действуют вместе, способствуя переключению канонической на неканоническую сигнализацию Wnt во время формирования мультиресничных клеток, обеспечивающих мукоцилиарный клиренс дыхательных путей человека
Ze Zhang, et al. (2024) [31]	Результаты показали, что сверхэкспрессия Dkk3 мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга при дифференцировке в предшественники адипоцитов привела к значительному снижению экспрессии маркерного гена, связанного с сигнальным путем Wnt/ β -катенина, повышению экспрессии генов, связанных с адипогенной дифференцировкой
Pengfei Zhu, et al. (2020) [32]	Показано, что кольцевая РНК hsa_circ_0004018 взаимодействовала с miR-626/Dkk3 и способствовала пролиферации и миграции клеток HCC посредством ингибирования сигнального пути Wnt/ β -катенина <i>in vitro</i>

Примечание. IGFBP-3 – белок 3, связывающий инсулиноподобный фактор роста; hAMSC – мезенхимальные стромальные клетки околоплодных вод человека; HSCs – звездчатые клетки печени; TGF- β – трансформирующий фактор роста бета; Tbx3 – фактор транскрипции T-box TBX3; SFRP4 – секретируемый белок frizzled-related 4; MFF – фактор деления митохондрий; hsa_circ_0004018 – кольцевая РНК.

Регуляция цитотоксичности лимфоцитов посредством Dkk3. В исследованиях, посвященных Dkk3 и его взаимосвязи с иммунной системой человека, кроме иммуномодулирующей функции, отдельно рассматривается регуляция цитотоксичности лимфоцитов посредством Dkk3. Он принимает непосредственное участие в установлении толерантности периферических CD8 Т-клеток. Наблюдением подтверждается, что экспрессия Dkk3 повышена в толерантных CD8 Т-клетках. Она способствует снижению общей реактивности CD8 Т-клеток *in vitro*. В исследовании, проведенном Da-Hua Liu, et al. (2023) [36], установлены низкие уровни Dkk3 у больных раком печени и выявлена отрицательная корреляция между Dkk3 и циркулирующими CD56+ NK-клетками. Впервые обнаружено, что он индуцирует дифференцировку и улучшает цитотоксичность CD56+ NK-клеток.

Таким образом, в каждом из выделенных направлений получены результаты, которые расширяют область знаний о Dkk3 и позволяют в дальнейшем раскрывать новые аспекты в изучении его роли в регуляции цитотоксичности лимфоцитов.

Заключение

В результате систематического обзора выявлено: Dkk3 представляет собой ген, кодирующий белок, который является членом семейства dickkopf. Данный белок обладает разнообразными биологическими ролями, участвуя в защите клеток, выступая в качестве гена-супрессора для подавления опухоли или наоборот является онкогеном, а также принимает участие в иммунном ответе и воспалении.

Dkk3 выступает как белок-ингибитор сигнального пути Wnt. Он связывается с рецепторами Wnt (Frizzled, LRP5/6), что может привести к снижению активации бета-катенина и других мишеней пути Wnt. Помимо основного сигнального пути Wnt, в котором участвует Dkk3, отмечена взаимосвязь и с другими путями. Путь NF- κ B вовлекается в снижение экспрессии Dkk3 за счет увеличения продукции в MMP-13. В другом исследовании было отмечено, что регуляция Dkk3 может повышаться за счет снижения экспрессии NRF1 и приводить к инактивации пути GSK-3 β / β -катенина [39].

Dkk3 может играть двойную роль, способствуя развитию рака или подавляя его в зависимости от конкретной ткани и/или клеточного контекста. Ингибирующее действие Dkk3 на сигнальный путь Wnt указывает на его потенциальную роль в подавлении опухолей из-за преобладающего проонкогенного воздействия чрезмерной активации сигнального пути Wnt [1].

Участие Dkk3 в регуляции цитотоксичности до сих пор остается направлением, которое активно изучается. Он выполняет функции как в раковых, так и в иммунных клетках, что позволяет предположить, что воздействие на один фактор может иметь множественные и, возможно, синергетические эффекты. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью охарактеризовать и понять сложное взаимодействие между Dkk3 и иммунной системой [1].

Библиографические ссылки / References

1. Mourtada J, et al. The Multifaceted Role of Human Dickkopf-3 (DKK-3) in Development, Immune Modulation and Cancer. *Cells*. 2024;13(1):1–14. DOI: 10.3390/cells13010075.
2. Han M, et al. High DKK3 expression related to immunosuppression was associated with poor prognosis in glioblastoma: machine learning approach. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2022;71:3013–3027. DOI: 10.1007/s00262-022-03222-4.
3. Katase N, et al. Establishment of anti-DKK3 peptide for the cancer control in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Cancer Cell International*. 2022;22(352):1–16. DOI: 10.1186/s12935-022-02783-9.
4. Xia Pu, Xu X. Use of tumor suppressor genes of naked mole rats for human cancer treatment. *American Journal of Translational Research*. 2023;15(8):5356–5363. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10492090/>.
5. Soheilifar MH, et al. miR-1290 contributes to oncogenesis and angiogenesis via targeting of THBS1, DKK3 and, SCAI. *BioImpacts*. 2022;12(4):349–358. DOI: 10.34172/bi.2021.23571.
6. Shareef ZA, et al. DKK3's protective role in prostate cancer is partly due to the modulation of immunerelated pathways. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1–12. DOI: 10.3389/fimmu.2023.978236.
7. Zhao S, et al. The Suppressing Effects of Dkk3 Expression on Aggressiveness and Tumorigenesis of Colorectal Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:1–13. DOI: 10.3389/fonc.2020.600322.
8. Xia Z, et al. WIF1 and DKK3 in prostate cancer: from molecular pathways to therapeutic targets: a narrative review. *Translational Andrology and Urology*. 2024;13(11):2601–2616. DOI: 10.21037/tau-24-304.
9. Kafka A, et al. Methylation Patterns of DKK1, DKK3 and GSK3b Are Accompanied with Different Expression Levels in Human Astrocytoma. *Cancers*. 2021;13(2530):1–17. DOI: 10.3390/cancers13112530.
10. Pei Y, et al. MicroRNA miR-425 promotes tumor progression by inhibiting Dickkopf-related protein-3 in gastric cancer. *Bioengineered*. 2021;12(1):2045–2054. DOI: 10.1080/21655979.2021.1930743.
11. Sehgal P, et al. MYC hyperactivates WNT signaling in APC/CTNNB1-mutated colorectal cancer cells through miR-92a-dependent repression of DKK3. *Molecular cancer research*. 2022;19(12):1–25. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-21-0666.
12. Shen F, et al. MicroRNA-3690 promotes cell proliferation and cell cycle progression by altering DKK3 expression in human thyroid cancer. *Oncology Letters*. 2020;20(5):1–8. DOI: 10.3892/ol.2020.12086.
13. Kano J, et al. Roles of DKK3 in cellular adhesion, motility, and invasion through extracellular interaction with TGFBI. *The FEBS Journal*. 2022;289(20):6385–6399. DOI: 10.1111/febs.16529.

14. Conde J, et al. Dickkopf-3 (DKK3) Signaling in IL-1 α -Challenged Chondrocytes: Involvement of the NF- κ B Pathway. *J. Chondrocytes*. 2021;13(2):925–934. DOI: 10.1177/194760352093328.
15. Zhang L, et al. DKK3 ameliorates neuropathic pain via inhibiting ASK-1/JNK/p-38-mediated microglia polarization and neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*. 2022;19(129):1–24. DOI: 10.1186/s12974-022-02495-x.
16. Gondkar K, et al. Integrated Proteomic and Phosphoproteomics Analysis of DKK3 Signaling Reveals Activated Kinase in the Most Aggressive Gallbladder Cancer. *Cells*. 2021;10(511):1–16. DOI: 10.3390/cells10030511.
17. Mourtada J, et al. A novel DNp63-dependent immune mechanism improves prognosis of HPV-related head and neck cancer. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1–18. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1264093.
18. Zhou Y, et al. Identification of Key Genes and Pathways Associated with PIEZO1 in Bone-Related Disease Based on Bioinformatics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(5220):1–15. DOI: 10.3390/ijms23095250.
19. Kang L, et al. NRF1 knockdown alleviates lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammatory injury by upregulating DKK3 and inhibiting the GSK-3 β / β -catenin pathway. *Clinical and Experimental Immunology*. 2023;214(1):120–129. DOI: 10.1093/cei/uxad071.
20. Han M, et al. DKK3 expression is associated with immunosuppression and poor prognosis in glioblastoma, in contrast to lower-grade gliomas. *BMC Neurology*. 2023;23(183):1–14. DOI: 10.1186/s12883-023-03236-0.
21. Liu Q, et al. Human amniotic mesenchymal stem cells-derived IGFBP-3, DKK-3, and DKK-1 attenuate liver fibrosis through inhibiting hepatic stellate cell activation by blocking Wnt/ β -catenin signaling pathway in mice. *Stem Cell Research & Therapy*. 2022;13(224):1–18. DOI: 10.1186/s13287-022-02906-z.
22. Caffo M, et al. Molecular Investigation of DKK3 in Cerebral Ischemic/Reperfusion Injury. *Biomedicines*. 2023;11(815):1–9. DOI: 10.3390/biomedicines11030815.
23. Shareef A, et al. Dickkopf-3: An Update on a Potential Regulator of the Tumor Microenvironment. *Cancers*. 2022;14(5822):1–16. DOI: 10.3390/cancers14235822.
24. Takeuchi A, et al. Suppressed Cellular Senescence Mediated by T-box3 in Aged Gastric Epithelial Cells may Contribute to Aging-related Carcinogenesis. *Cancer research communications*. 2022;2(8):772–783. DOI: 10.1158/2767-9764.CRC-22-0084.
25. Kafka A, et al. SFRP4 protein expression is reduced in high grade astrocytomas which is not caused by the methylation of its promoter. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2024;17:1–15. DOI: 10.3389/fnmol.2024.1398872/full.
26. Li Y, et al. Apogossypolone Inhibits Cell Proliferation and Epithelial- Mesenchymal Transition in Cervical Cancer via Activating DKK3. *Frontiers in oncology*. 2022;12:1–11. DOI: 10.3389/fonc.2022.948023/full.
27. Caffo M, et al. DKK3 Expression in Glioblastoma: Correlations with Biomolecular Markers. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(4091):1–16. DOI: 10.3390/ijms25074091.
28. Song J, et al. DKK3 promotes renal fibrosis by increasing MFF-mediated mitochondrial dysfunction in Wnt/ β -catenin pathway-dependent manner. *Renal failure*. 2024;46(1):1–15. DOI: 10.1080/0886022X.2024.2343817.
29. Shailesh H, Kodappully S, Sif S. Protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) activates WNT/ β -catenin signalling in breast cancer cells via epigenetic silencing of DKK1 and DKK3. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2021;25:1583–1600. DOI: 10.1111/jcmm.16260.
30. Cooney RA, et al. A WNT4- and DKK3-driven canonical to noncanonical Wnt signaling switch controls multiciliogenesis. *Journal of Cell Science*. 2023;136:1–15. DOI: 10.1242/jcs.260807.
31. Zhang Z, et al. DKK3 promotes adipogenic differentiation of stem cells by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling pathway related gene expression and mitochondrial autophagy. *Poultry science*. 2024;103(12):1–13. DOI: 10.1016/j.psj.2024.104257.
32. Zhu P, et al. Circular RNA Hsa_circ_0004018 Inhibits Wnt/ β - Catenin Signaling Pathway by Targeting microRNA-626/DKK3 in Hepatocellular Carcinoma. *OncoTargets and Therapy*. 2020;13:9351–9364. DOI: 10.2147/OTT.S254997.
33. Guo Q, et al. Dickkopf-related protein 3 alters aerobic glycolysis in pancreatic cancer BxPC-3 cells, promoting CD4 $^{+}$ T-cell activation and function. *European Journal of Medical Research*. 2021;26(93):1–10. DOI: 10.1186/s40001-021-00567-x.
34. Chen X, et al. The FoxO4/DKK3 axis represses IFN- γ expression by Th1 cells and limits antimicrobial immunity. *Journal of Clinical Investigation*. 2022;132(18):1–12. DOI: 10.1172/JCI147566.
35. Timothy N, et al. Dormant tumors circumvent tumorspecific adaptive immunity by establishing a Treg-dominated niche via DKK3. *JCI Insight*. 2023;8(22):1–20. DOI: 10.1172/jci.insight.174458.
36. Liu D, et al. Effect of secretory DKK3 on circulating CD56bright natural killer cells in patients with liver cancer. *The International Journal of Biological Markers*. 2023;38(2):99–104. DOI: 10.1177/03936155231169796.
37. PRISMA [Internet, cited 2024 December 23]. Available from: <https://www.prisma-statement.org/>.
38. Dellinger TH, et al. Expression of the Wnt antagonist Dickkopf-3 is associated with prognostic clinicopathologic characteristics and impairs proliferation and invasion in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2012;126(2):259–267. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.04.026.
39. Hayat R, Manzoor M, Hussain A. Wnt signaling pathway. A comprehensive review. *Cell biology international*. 2022;46(6):863–877. DOI: 10.1002/cbin.11797.
40. Meister M, et al. Dickkopf-3, a tissue-derived modulator of local T-cell responses. *Frontiers in Immunology*. 2015;6(78):1–13. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00078.
41. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology [Internet, cited 2024 December 13]. Available from: <https://atlasgeneticsoncology.org/gene/40327/dkk3>.