DOI: 10.23868/202012004

УЧАСТИЕ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ В ИЗМЕНЕНИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ КЛЕТОК ПРИ РАЗВИТИИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Н.Н. Шевлюк[1], Л.В. Халикова[2], А.А. Халиков[2], М.Р. Бакеев[2], Д.О. Липатов[2], Р.Н. Мустафин[2]

[1] Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

[2] Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Поступила: 19.06.2020
Принята к печати: 19.12.2020
Опубликована on-line: 30.12.2020

PARTICIPATION OF ADHESION MOLECULES IN CHANGING CELL INTERACTIONS DURING METASTASIS DEVELOPMENT

N.N. Shevlyuk[1], L.V. Khalikova[2], A.A. Khalikov[2], M.R. Bakeev[2], D.O. Lipatov[2], R.N. Mustafin[2]

[1] Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

[2] Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

e-mail: k_histology@orgma.ru

В обзоре обобщены современные сведения о роли и значимости молекул адгезии в процессе метастазирования опухолей. На примере различных опухолей показано, что изменение экспрессии генов белков адгезии нарушает регуляторные взаимодействия в процессах пролиферации, дифференцировки и миграции опухолевых клеток, обеспечивает включение каскада патологических процессов, приводящих к колонизации опухолевыми клетками других отдалённых от опухоли органов. Описана феноменология развития и метастазирования опухолей. Рассмотрено участие основных групп молекул адгезии (кадгерины, интегрины, селектины, иммуноглобулины и хоуминговые рецепторы лейкоцитов) на этапах метастазирования. Нарушение синтеза кадгеринов сопровождается снижением уровней интегринов, участвующих в формировании гемидесмосом, что вызывает каскад реакций, способствующий развитию агрессивного злокачественного фенотипа, клетки приобретают повышенную способность к миграции и инвазии, результатом чего является появление во вторичных очагах опухоли.

Роль иммуноглобулинов при развитии метастатического процесса исследована менее подробно, чем у кадгеринов и интегринов. Выявлено, что иммуноглобулины участвуют в формировании резистентности опухолевых клеток к проапоптозным сигналам. Иммуноглобулины увеличивают экспрессию генов металлопротеиназ, участвующих в деградации экстрацеллюлярного матрикса, что является фактором инициации метастазирования. Показана корреляция между повышением концентрации селектинов и усилением метастазирования. Повышение уровней хоуминговых рецепторов лейкоцитов приводит к увеличению инвазивного потенциала опухолей.

Результаты исследования белков клеточной адгезии выступают в качестве фундаментальной основы при разработке методов противоопухолевой терапии. За последние десятилетия иммуногистохимические реакции выявления белков, участвующих в канцерогенезе, вошли в число диагностических методов онкологических клиник. Однако роль молекул клеточной адгезии в обеспечении процесса метастазирования, а также их значение в прогнозах развития опухолевого процесса и противоопухолевой терапии нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: молекулы адгезии, кадгерины, интегрины, иммуноглобулины, селектины, хоуминговые рецепторы лейкоцитов, опухолевый процесс, метастазирование.

The review summarizes current information about the role and significance of adhesion molecules in the process of tumor metastasis. For example, different tumors is shown that changes in the expression of adhesion molecules leads to disruption of the regulatory interactions in the processes of proliferation, cytodifferentiation and migration of tumor cells, enables the cascade of pathological processes leading to the colonization of other tumor cells remote from the tumor bodies. The phenomenology of tumor development and metastasis is shown. The participation of the main groups of adhesion molecules (cadherins, integrins, selectins, immunoglobulins and white blood cell homing receptors) at the stages of metastasis is considered. A violation of cadherin expression is accompanied by a decrease in the expression of integrins involved in the formation of hemidesmosomes, while a cascade of reactions develops that contributes to the development of an aggressive malignant phenotype, cells acquire an increased ability to migrate and invade, resulting in the appearance of a tumor in secondary foci.

The role of immunoglobulins in the development of metastatic process has been studied in less detail than in cadherins and integrins. It was found that immunoglobulins are involved in the formation of resistance of tumor cells to proapoptotic signals. Immunoglobulins increase the expression of metalloproteinase genes involved in the degradation of the extracellular matrix, which is a factor in the initiation of metastasis. A correlation between increased selectin expression and increased metastasis is shown. An increase in the expression level of white blood cell homing receptors leads to an increase in the invasive potential of tumors.

The results of the study of cell adhesion proteins serve as a fundamental basis for the development of methods of antitumor therapy. Over the past decades, a number of immunohistochemical protein detection reactions have become one of the diagnostic methods of cancer clinics. However, the role of cell adhesion molecules in ensuring the metastasis process, as well as their significance in the prognosis of the development of the tumor process and antitumor therapy, needs to be further studied.

Keywords: adhesion molecules, cadherins, integrins, immunoglobulins, selectins, white blood cell homing receptors, tumor process, metastasis.

Введение

Адгезия — процесс соединения клеток друг с другом и с различными внеклеточными субстратами, при этом для большинства клеток характерна избирательная адгезия. С нарушением избирательной адгезии связана способность опухолевых клеток к метастазированию. Метастазирование — процесс миграции опухолевых клеток из первичного опухолевого очага в отдаленные ткани и органы (вторичные очаги). Метастатический процесс состоит из ряда последовательных этапов: 1 — пролиферация опухолевых клеток и ангиогенез; 2 — локальная клеточная инвазия; 3 — интравазация и миграция; 4 — экстравазация; 5 — метастатическая колонизация и пролиферация [1, 2]. Наличие и последовательность этих процессов характерно для большинства злокачественных неоплазий [2, 3]. Выраженность метастатического процесса обусловливает агрессивность новообразований, а наличие вторичных очагов опухоли определяет терапевтический эффект от проводимого лечения. Многие аспекты механизмов злокачественной инвазии и метастазирования до конца не ясны [2–4]. Нуждаются в уточнении многие вопросы, касающиеся преобразований в опухолевых клеточных популяциях до появления метастазов, закономерности

неоангиогенеза в опухолях и прилежащих тканях, молекулярно-генетические механизмы развития метастатического процесса, в том числе, значение молекул адгезии клеток (МАК) в развитии метастатического процесса. Радикальное удаление опухоли не приводит к восстановлению измененных белков адгезии, тем самым оставляя возможность повторного злокачественного перерождения ткани в будущем [2]. В последние десятилетия шло интенсивное изучение молекул адгезии как прогностических маркеров опухолевого процесса [5–8].

Целью данной работы является обобщение имеющихся в научной литературе данных о роли молекул адгезии в нарушениях межклеточных взаимодействий при развитии метастазирования.

Благодаря адгезии, клетки образуют определенные типы гистологических структур и прикрепляются к субстратам, в качестве которых выступают как сами клетки, так и молекулы внеклеточного матрикса. Взаимодействия по типам «клетка-клетка» и «клетка-матрикс» необходимы для поддержания структурно-функциональной целостности всех видов тканей. Потеря клеточной адгезии является одним из главных событий в развитии метастазирования [4–6]. Также стоит отметить, что ослабление межклеточных взаимодействий повышает резистентность злокачественных новообразований к цитотоксическим препаратам [6–8].

Большинство молекул клеточной адгезии представлены трансмембранными рецепторными белками, значительное количество которых выявляется в клетках эпителия, эндотелия и клетках иммунной системы [9–12]. Чаще всего молекулы адгезии на поверхности клеток группируются в кластеры, локализованные в разных участках цитолеммы, что обеспечивает формирование многочисленных контактов клетки. В структуре молекул адгезии выделают 3 домена: внутриклеточный домен, трансмембранный домен, внеклеточный домен [13]. Как и большинство трансмембранных белков плазмолеммы, молекулы адгезии клеток своими внутриклеточными доменами связаны с элементами цитоскелета (актин, α-актинин и т.д.). Внеклеточные домены белков образуют связи с другими клетками или же с веществами внеклеточного матрикса. Благодаря такой организации молекулы адгезии обеспечивают интеграцию внеклеточных сигналов в систему внутриклеточных сигнальных каскадов [14]. Основными типами белков клеточной адгезии являются кадгерины, интегрины, иммуноглобулины, селектины и хоуминговые рецепторы лейкоцитов [12–17]. Главная роль молекул адгезии заключается в формировании межклеточных контактов. Увеличение количества молекул адгезии на поверхности клеток достигается как быстрым перемещением имеющихся в цитоплазме молекул адгезии в цитолемму, так и повышением уровня синтеза новых молекул адгезии в клетке. Адгезивные белки обеспечивают функционирование внутриклеточных сигнальных систем. Они ответственны за поддержание гомеостаза, реактивности, адаптационных свойств и синтетической активности клетки [13]. Изменение в клетке синтеза молекул клеточной адгезии способно инициировать развитие метастазирования.

Кадгерины

Наиболее изученными представителями адгезивных белков являются кадгерины и интегрины. С данными рецепторами плазмолеммы связано значительное количество сигнальных систем, способных инициировать развитие инвазии и метастазирование. Кадгерины — кальций-зависимые трансмембранные гликопротеины, они выполняют функцию рецепторов клетки и участвуют в формировании плотных межклеточных контактов практически во всех тканях организма [14, 15]. Внеклеточный домен кадгеринов связывается с молекулами адгезии соседних клеток, а внутриклеточный домен (цитоплазматический хвост) образует соединения с цитоскелетом и цитоплазматическими белками, среди которых имеются различные катенины [18–22]. Структура кадгеринов содержит несколько полипептидных цепей, соединенных в общий белковый комплекс, и включает в себя продомен, цитоплазматический домен, трансмембранный домен и пять эктодоменов [21]. Семейство кадгериновых белков объединяет все трансмембранные полипептиды, имеющие в своем составе хотя бы один кадгериновый эктодомен [9, 21–23]. К настоящему времени известно свыше 20 белков, относящихся к семейству кадгеринов, их разделяют на три группы в зависимости от морфологических особенностей [21–23]. Наиболее часто в межклеточных контактах встречаются так называемые «классические» кадгерины. Они имеют особое значение при развитии метастазирования, к ним относят Е-кадгерин (эпителиальный), Р-кадгерин (плацентарный), N-кадгерин (нейрональный) и VE-кадгерин (сосудистый эндотелиальный) [13]. При изучении механизмов опухолевого процесса среди перечисленных кадгеринов наибольшее внимание исследователей привлекает Е-кадгерин, как прогностический фактор развития опухоли [18].

Для инициации метастазирования требуется ослабление Е-кадгериновых межклеточных взаимодействий вплоть до полной их потери. Снижение уровня кадгеринов связано с ингибированием транскрипции, с нарушением их перемещения на поверхность клетки [9, 13], оно приводит к нарушению связей, обусловленных кадгеринами, и сопровождается снижением экспрессии гена интегрина α6β4, продукт которого участвует в формировании гемидесмосом. В результате клетки обретают способность к активной миграции и инвазии. Ряд авторов объясняют феномен нарушения межклеточных контактов в эпителиальном пласте и приобретения эпителиальными клетками способности к повышенной миграции концепцией эпителиально-мезенхимального перехода [24, 25], разработанной ещё в 60-е годы XX века Элизабет Хей для выяснения механизмов морфогенеза и регенерации [26]. При данном процессе происходит потеря плотных межклеточных и клеточно-базальных мембранных связей, опосредованных Е-кадгерином и интегрином α6β4, и возникают N-кадгерин-зависимые взаимодействия, обусловленные β1 и β3 интегринами. Такие изменения наделяют клетку повышенным тропизмом к коллагену соединительной ткани. Также N-кадгерин активизирует сигнальный путь с участием Rho-ГТФаз, усиливает передачу сигналов от факторов роста фибробластов и модулирует сигнальный путь Wnt. Эти пути способствуют развитию агрессивного злокачественного фенотипа, который индуцирует появление во вторичных очагах опухоли [18, 27, 28].

При исследовании состава плазмолеммы опухолевых клеток были получены данные о гетерогенности интегрин-кадгеринового фенотипа. Это свидетельствует не в пользу концепции эпителиально-мезенхимального перехода, так как было обнаружено, что клетки содержат совокупность всех видов молекул клеточной адгезии, но в разных соотношениях [4, 29, 30]. Процесс инвазии опухоли зачастую сопровождается коллективной миграцией циркулирующих опухолевых клеток. В таких атипичных клеточных агрегатах наблюдается сохранение Е-кадгериновых контактов, чем объясняется устойчивость неопластических конгломератов при их перемещении в системном кровотоке [30]. Аберрантный синтез Е-кадгерина связан с более поздними стадиями опухолевого процесса — с метастазированием [18–22].

Также было показано, что опухолевые клетки могут восстановить экспрессию гена Е-кадгерина, однако механизм и роль этого процесса исследованы недостаточно [18, 22, 23]. Кроме того, необходимо учитывать, что Е-кадгерин является не только мишенью в сигнальных путях, регулирующих клеточную адгезию, но сам способен посылать сигналы, регулирующие основные клеточные процессы (пролиферацию, цитодифференцировку, миграцию, апоптоз) [18]. Исследование экспрессии гена Е-кадгерина в первичных опухолях и их метастазах важно для разработки методов воздействия на адгезивные свойства опухолевых клеток различных химиотерапевтических и таргетных препаратов [5]. Прогностическое значение Е-кадгерина противоречиво и нуждается в дальнейшем углубленном изучении [18–23].

Интегрины

При развитии метастазов не меньшую роль играют интегрины — белковый класс рецепторов, образованных двумя трансмембранными гликопротеинами. Семейство интегринов включает в себя 24 формы гетеродимерных молекул, сформированных комбинациями 18α и 8β субъединиц [31]. При интегрин-кадгериновых взаимодействиях кадгерины преимущественно участвуют в формировании злокачественного фенотипа и инвазивных свойств опухолевых клеток, а интегрины — в создании условий для активной миграции клеток, деградации экстрацеллюлярного матрикса, интравазации и экстравазации. Внеклеточный домен β-субъединицы интегрина содержит активный центр связывания двухвалентных металлов, в роли которых могут выступать ионы кальция или магния. Взаимодействие интегринового рецептора со своим лигандом вызывает конформационные изменения в металлсвязывающем сайте, благодаря чему существуют открытые и закрытые формы интегринов [32]. Большинство интегринов связываются с актиновым цитоскелетом посредством цитоплазматических линкерных белков (таллина, винкуллина, паксиллина) [14, 33, 34]. Благодаря таким двусторонним связям интегринов обеспечиваются изменения в подвижности клеток в ответ на преобразования межклеточной среды [33, 35]. Существуют разные классификации интегринов. По одной из классификаций их подразделяют на рецепторы пептидных участков Arg-Gly-Asp (RGD), рецепторы коллагена, рецепторы ламинина и лейкоцит-специфические интегрины [36]. Однако интегрины способны связывать и множество других физиологических лигандов, они служат рецепторами для различных патологических агентов [37, 38]. В то время как одни интегрины связываются только со специфическими лигандами внеклеточного матрикса (например, интегрин α5β1 с фибронектином), другие обладают более широким спектром присоединяемых веществ (например, интегрин αvβ3 связывается с фибронектином, витронектином, фибриногеном и тромбоспондином) [36]. Также интегрины обеспечивают коллективную клеточную адгезию, взаимодействуя с веществами внеклеточного матрикса и препятствуя дезинтеграции клеточных колоний [39].

Интегрины являются одними из основных рецепторов клеточной адгезии, которые имеют большое количество гетеродимерных форм, участвующих в функционировании различных сигнальных систем. Благодаря этому интегрины задействованы на каждом этапе развития злокачественного новообразования, в том числе и при метастазировании. Они участвуют в инвазии раковых клеток и передаче онкогенных сигналов на рецепторы факторов роста. Кроме того, интегрины определяют локализацию будущих метастазов и способствуют продолжительной миграции циркулирующих опухолевых клеток в системном кровотоке [31].

Для большинства солидных опухолей метастазирование начинается с разрушения базальной мембраны раковыми клетками. Этот процесс требует протеолитических ферментов матричных металлопротеиназ, концентрация которых увеличивается под воздействием интегрин-опосредованных сигналов [40]. Инвазивные карциномы проникают в строму и мигрируют в окружающую ткань в виде отдельных клеток или в виде клеточных кластеров с помощью множества различных интегрин-зависимых механизмов. Фибробласты после взаимодействия с интегриновыми рецепторами преобразуют внеклеточный матрикс [41], депонируют фибронектин [42, 43], регулируют его компактизацию и укладку [44, 45], что в совокупности создаёт условия для миграции опухолевых клеток.

Интегрины занимают центральное место в процессе клеточной миграции. Они участвуют в перестройках межклеточных контактов, ремоделируют актин и образуют мембранные выпячивания [46]. Особый интерес представляют гетеродимеры интегрина α5β1 и αvβ3, которые при связывании с фибронектином вызывают разнонаправленные изменения в клеточной подвижности. Было обнаружено, что увеличение экспрессии гена *αvβ3* относительно экспрессии гена *α5β1,* инициирует направленную миграцию клеток в двухмерном пространстве, тогда как повышенная экспрессия гена *α5β1* увеличивает инвазию в трехмерных моделях [47, 48]. Имеются данные об интегрин-опосредованной миграции клеток, связанной с экзосомной транспортировкой интегринов в будущие очаги метастазирования. Было показано, что опухолевые интегрины α6β1 и α6β4 направляются в составе мембранных пузырьков в паренхиму легких, а интегрин αvβ5 транспортируется в печень. При достижении конечного органа или участка ткани экзосомы создают оптимальные условия для развития метастазирования, вызывая активацию генов специфических компонентов внеклеточного матрикса (в фибробластах легких наблюдается повышенный синтез ламинина и фосфорилирование SRC, а в гепатоцитах увеличивается концентрация фибронектина) и провоспалительного белка S100. Перестройка экстрацеллюлярного матрикса может происходить и в отсутствие связывания интегрина со своим лигандом: неструктурные белки матрикса, такие как галектин 3 и ангиогенный CYR61, активируют интегриновый рецептор. Интегрины опухолевых и эндотелиальных клеток участвуют также в таком важном этапе метастазирования, как экстравазация [49–52].

Иммуноглобулины

Иммуноглобулины — самое большое семейство трансмембранных рецепторов, включающее в себя свыше 750 различных белков. Они состоят из трех доменов и их принцип построения аналогичен таковым у других типов молекул адгезии [8, 53]. Особенностью иммуноглобулинов является отсутствие в их структуре металлсвязывающего центра. Все члены иммуноглобулинового суперсемейства имеют иммуноглобулиноподобные домены, которые построены из многослойной структуры, включающей в себя антипараллельные β-складчатые листы [53]. Внеклеточный домен соединен с плазмолеммой посредством гликофосфатидилинозитольных связей, взаимодействует с веществами экстрацеллюлярного матрикса и рецепторами других клеток. Внутриклеточный домен иммуноглобулинов, как и у всех типов молекул адгезии, взаимодействует с элементами актинового цитоскелета и кортикальным слоем. Среди членов семейства

иммуноглобулиновых рецепторов имеются различные белки, например белки комплексов гистосовместимости I и II типов, белки Т-клеточного рецепторного аппарата, вирусные рецепторы и другие гликопротеины клеточной мембраны [8]. При развитии метастазирования наибольший интерес представляют молекулы MCAM, L1CAM, NCAM, ALCAM, ICAM-1 и PECAM-1 [8].

Иммуноглобулины участвуют в формировании огромного количества межклеточных связей, тем не менее, роль и значимость этих молекул при развитии метастатического процесса изучена недостаточно. Это связано как со сложностью идентификации конкретных иммуноглобулиновых белков из всего суперсемейства, так и с большим количеством иммуноглобулин-зависимых сигнальных систем, перекрещивающихся между собой [8, 53].

Внеклеточные взаимодействия иммуноглобулинов приводят к передаче сигналов в цитоплазму клетки, что позволяет данным белкам участвовать не только в нормальных физиологических процессах, но и в патологических, например, в опухолевых [8, 53]. Иммуноглобулины активно участвуют в обеспечении коллективной миграции опухолевых клеток. Имеются сведения, что при меланоме и колоректальном раке [13] опухолевые клетки сохраняют частичную клеточную адгезию за счет функционирования молекул IgSF (NCAM, MCAM, ALCAM, L1CAM) и связанных с ними сигнальных систем. Активация данных белков происходит после разрушения внутриклеточной популяции Е-кадгериновых связей [54].

Иммуноглобулины задействованы в формировании резистентности раковых клеток к проапоптозным сигналам. Было показано, что лишь 40% клеток при злокачественной трансформации избегают апоптотической гибели посредством потери экспрессии гена *tp53*. Другие 60% клеток подвергаются атипичным перестройкам вследствие аберрантного синтеза иммуноглобулиновых молекул, ответственных за обеспечение антиапоптотических сигналов. Было обнаружено, что функциональная блокировка NCAM в опухолевых клетках может приводить к апоптотической гибели [55].

Приобретение клетками устойчивости к апоптозу способствует развитию опухолевого процесса, но для появления метастазов необходим такой важный процесс, как ангиогенез. Дисбаланс между про- и антиангиогенными молекулами вызывает патологическое развитие сосудов [56]. Гипоксия является одним из свойств солидных опухолей. Снижение уровня кислорода в клетке приводит к накоплению белка HIF-1, который инициирует транскрипцию VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) и увеличивает синтез одноименного белка [57, 58]. После этого VEGF стимулирует выработку и регулирует функцию представителей IgSF (ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1) в эндотелиоцитах [59, 60]. Так, ICAM-1 участвует в адгезии лейкоцитов к эндотелию и инициирует процесс их миграции. При активации клеток эндотелия концентрация этих молекул быстро увеличивается. В клетках эндотелия они являются поверхностными лигандами для интегринов [61]. Получены данные о том, что VCAM-1 выполняет аналогичную ICAM-1 функцию [62], а PECAM-1 регулирует адгезию к эндотелию и миграцию через имитацию эндотелиальных межклеточных контактов [63].

Иммуноглобулиновые белки могут увеличивать экспрессию генов матричных металлопротеиназ (ММП) [64], которые участвуют в деградации экстрацеллюлярного матрикса, что характерно для начальных этапов опухолевой инвазии и метастазирования. Повышение уровней ММП-2 и ММП-9 свойственно развитию большинства злокачественных новообразований и связанных с ними метастазов [65]. Имеются данные о корреляции между повышенной концентрацией ММП-2 при меланоме и возросшими концентрациями MCAM, NCAM. MCAM регулирует синтез ДНК-связывающего ингибиторного белка ID1, а ID1 в свою очередь контролирует транскрипцию ММП-2. Проинвазивная функция NCAM осуществляется за счет стимуляции сигнальных путей циклической аденозинмонофосфатной (цАМФ) протеинкиназы (PKA) и PI3K/AKT, которые перекрещиваются на транскрипционном факторе CREB и увеличивают уровень ММП2. Интерес представляет тот факт, что активация CREB усиливает выработку MCAM [66]. Такое явление позволяет предположить, что MCAM в иерархической структуре мессенджеров располагается ниже NCAM [8].

Селектины

Селектины — молекулы сосудистой адгезии, опосредующие физиологические реакции воспаления, иммунитета и гомеостаза. Эти белки способствуют взаимодействию опухолевых клеток и компонентов крови (тромбоцитов, эндотелиальных клеток и лейкоцитов) во время прогрессирования рака. Селектины представляют собой молекулы, связывающие углеводы, которые соединяются с сиалированными и фукозилированными гликановыми структурами. Было показано, что усиленное метастазирование коррелирует с повышенной концентрацией лиганда селектина на опухолевых клетках [67].

Селектины — семейство белковых молекул, состоящее из трёх белков, которые синтезируются клетками костного мозга и клетками эндотелия: L-селектина, образующегося в лейкоцитах, Е-селектина, вырабатываемого эндотелиальными клетками, и Р-селектина, синтезируемого в тромбоцитах и эндотелиальных клетках. Все селектины имеют похожую структуру, состоящую из аминоконцевого лектинового домена, одного EGF-подобного домена, нескольких консенсусных повторов, одного трансмембранного домена и карбоксиконцевого цитоплазматического домена [68, 69]. Главная функция селектинов — привлечение и отбор лейкоцитов в места воспаления или в лимфоидные ткани. Также селектины участвуют в передаче сигналов между внутриклеточными компонентами и внеклеточными молекулами [70, 71].

Есть информация о том, что все представители селектинов способствуют метастазированию посредством рекрутирования миелоидных клеток [67]. Р-селектин опосредует адгезию тромбоцитов и опухолевых клеток, L-селектин облегчает привлечение клеток, происходящих из миелоидных клеток, и вместе с Е-селектином способствует эффективной экстравазации злокачественных клеток. Важно отметить, что селектинам требуются определенные углеводы в качестве вспомогательных факторов, в том числе Р-селектин-гликопротеиновый лиганд-1 (PSGL-1), сиалированные олигосахариды сиалил-Льюис α (sLe ^{a}) и x (sLe ^{x}) [72]. Клинические и экспериментальные данные доказывают, что повышенные уровни sLe ^{x} и sLe ^{a} связаны с плохим прогнозом из-за усиления метастазирования в ряде типов опухолей, таких как рак толстой кишки, желудка, предстательной железы, почки, поджелудочной железы и легких [72, 73]. На начальных этапах рекрутирования лейкоцитов L-селектины, вырабатываемые преимущественно Т-лимфоцитами, вместе с Р- и Е-селектинами эндотелиальных клеток взаимодействуют с эндотелиальными и лейкоцитарными углеводными лигандами соответственно. При первичной адгезии экспрессия генов членов суперсемейства IgSF (ICAM, CAM 1, VCAM-1) и генов интегринов повышается для более прочного прикрепления опухолевых

клеток к эндотелию и передачи внеклеточных сигналов во время трансэндотелиальной миграции. После образования стабильных межклеточных связей, интегрины β_1, β_4 и представители суперсемейства IgSF активируются для дальнейшего укрепления первичных связей между опухолевой и эндотелиальной клетками посредством селектинов и увеличения колонизации здоровой ткани [72, 73].

Повышенная концентрация лиганда селектина на опухолевых клетках связана с прогрессированием рака и обеспечивает контакт с компонентами крови (тромбоцитами, лейкоцитами и эндотелием), особенно во время метастатической диссеминации [70, 73]. Зависимый от селектина рекрутинг лейкоцитов в опухолевые участки стимулирует метастазирование на стадиях инвазии, диссеминации, экстравазации и образования метастатической ниши. Индуцированная опухолью активация клеток эндотелия во время метастазирования усиливает выработку лиганда селектина, которая способствует L-селектин-зависимому рекрутингу клеток, происходящих из миелоидных клеток $CD11b^+$ [74].

Хоуминговые рецепторы лейкоцитов

Хоуминговые рецепторы лейкоцитов относятся к трансмембранным гликопротеинам. По сравнению с другими молекулами клеточной адгезии роль и значимость этих белков в процессах метастазирования является наименее изученной. Среди белков этого семейства наиболее полно охарактеризован белок CD44 (синонимы: Pgp-1, Ly-24, Hermes, рецептор хоуминга лимфоцитов, H-CAM, HUTCH-1), который является неспецифической молекулой адгезии, представителем семейства трансмембранных гликопротеинов. Ген, кодирующий белок CD44, содержит более 20 экзонов, в результате альтернативного сплайсинга экспрессируются многие его изоформы. Внеклеточный домен CD44 взаимодействует с гиалуроновой кислотой, остеопонином, фибронектином, коллагеном и ламинином. Трансмембранный домен обеспечивает хоуминг лимфоцитов. Внутриклеточный домен взаимодействует с актиновыми филаментами цитоскелета посредством белков анкирина или ERM (ezrin-radixin-moesin) и обеспечивает передачу сигналов регуляции клеточного цикла [75, 76]. Было показано, что повышение уровня экспрессии гена *CD44* обеспечивает инвазивный потенциал опухоли [75, 76], а гиперэкспрессия *CD44* является независимым неблагоприятным фактором прогноза несветлоклеточного почечноклеточного рака [6].

Заключение

Проведено обобщение имеющихся в научной литературе данных о роли молекул клеточной адгезии в нарушениях межклеточных взаимодействий при развитии метастазирования. Молекулы адгезивных белков участвуют в активации множества проонкогенных сигналов, которые в результате кумулятивного эффекта ряда факторов могут способствовать приобретению клетками инвазивных и миграционных свойств. Определена роль кадгеринов — E-кадгерина (эпителиального), P-кадгерина (плацентарного), N-кадгерина (нейронального) и VE-кадгерина (сосудистого эндотелиального) — в нарушении межклеточных контактов. E-кадгерин оказался самым перспективным для дальнейшего исследования процессов метастазирования. В процессах клеточной миграции центральное место занимают интегриновые системы, среди которых наибольшее прогностическое значение имеют гетеродимеры $\alpha5\beta1$ и $\alpha v\beta3$. В межклеточных взаимодействиях в канцерогенезе значительный интерес представляют молекулы иммуноглобулинов MCAM, L1CAM, NCAM, ALCAM, ICAM-1 и PECAM-1, участвующие в передаче сигналов в цитоплазму клеток. P-, L-, E-селектины, рекрутирующие клетки крови в места воспаления или в лимфоидные ткани и способствующие экстравазации опухолевых клеток, могут быть использованы в качестве маркеров прогрессирования злокачественных неоплазм. Для определения инвазивного потенциала опухоли перспективен анализ хоуминговых рецепторов лейкоцитов.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]:

1. Sahai E. Illuminating the metastatic process. Nat. Rev. Cancer 2007; 7(10): 737–49.
2. Бочарова О.А., Карпова Р.В. Адгезия в биологии рака. Российский биотерапевтический журнал 2006; 5(3): 55–9. [Bocharova O.A., Karpova R.V. Adhesion in cancer bilogy. Russian biotherapeutic journal 2006; 5(3); 55–9].
3. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011; 144(5): 646–74.
4. Гельштейн В.И. Иммуноморфологический анализ опухолей человека с помощью моноклональных антител. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2003; 14(3): 37–41. [Gelshtein V.I. Immunomorphological analysis of human tumors using monoclonal antibodies. Bulletin of Russian Oncology Center N.N. Blokhina 2003; 14(3): 37–41].
5. Пальцева Е.М., Варламов А.В., Секачева М.И. и др. Влияние предоперационной лекарственной терапии на экспрессию молекул адгезии в метастазах колоректального рака в печени. Архив патологии 2015; 77(3): 10–6. [Palceva E.M., Varlamov A.V., Sekacheva M.I. et al. Effect of preoperative drug therapy on the expression of adhesion molecules in colorectal cancer metastases in the liver. Archive of pathology 2015; 77(3): 10–6].
6. Москвина Л.В., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. и др. Прогностическая значимость экспрессии молекул адгезии при несветлоклеточных вариантах почечно-клеточного рака. Архив патологии 2013; 75(4): 3–8. [Moskvina L.V., Andreeva Yu.Yu., Frank G.A. et al. The prognostic significance of the expression of adhesion molecules in non-clear cell variants of renal cell carcinoma. Archive of pathology 2013; 75(4): 3–8].
7. Абдуллаева Г.М., Анурова О.А., Лактионов К.П. и др. Прогностическое значение иммуногистохимического исследования молекул межклеточной адгезии и рецепторов эпидермального фактора роста Her-2/NEU при неэндометриоидных формах рака тела матки. Архив патологии 2012; 74(1): 12–5. [Abdullaeva G.M., Anurova O.A., Laktionov K.P. et al. Prognostic value of immunohistochemical study of intercellular adhesion molecules and epidermal growth factor receptors Her-2/NEU in non-endometrioid forms of uterine cancer. Archive of pathology 2012; 74(1): 12–5].
8. Wong C.W., Dye D.E., Coombe D.R. The role of immunoglobulin superfamily cell adhesion molecules in cancer metastasis. Int. J. Cell Biol. 2012; 2012: 9.
9. Janiszewska M., Primi M.C., Izard T. Cell adhesion in cancer: Beyond the migration of single cells. J. Biol. Chem. 2020; 295(8): 2495–505.
10. Harjunpää H., Asens M.L., Guenther C. et al. Cell Adhesion Molecules and Their Roles and Regulation in the Immune and Tumor Microenvironment. Front. Immunol. 2019; 10: 1078.
11. Lambert A.W., Pattabiraman D.R., Weinberg R.A. Emerging Biological Principles of Metastasis. Cell 2017; 168(4): 670–91.
12. Moh M.C., Shen S. The roles of cell adhesion molecules in tumor suppression and cell migration: a new paradox. Cell Adh. Migr. 2009; 3(4): 334–6.
13. Makrilia N., Kollias A., Manolopoulos L. et al. Cell adhesion molecules: role and clinical significance in cancer. Cancer Invest. 2009; 27(10): 1023–37.
14. Mui K.L., Chen C.S., Assoian R.K. The mechanical regulation of integrin-cadherin crosstalk organizes cells, signaling and forces. J. Cell Sci. 2016; 129(6): 1093–100.
15. Колесник А.П., Шевченко А.И., Туманский В.А. и др. Влияние E-кадхерина на прогноз немелкоклеточного рака лёгкого. Архив патологии 2013; 75(5): 30–3. [Kolesnik A.P., Shevchenko A.I., Tumanskii V.A. et al. Effect of E-cadherin on the prognosis of non-small cell lung cancer. Archive of pathology 2013; 75(5): 30–3].

16. Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. Molecular biology of the cell. 4th ed. New York: Garland Science; 2002.
17. Freemont A.J., Hoyland J.A. Cell adhesion molecules. Clin. Mol. Pathol. 1996; 49(6): 321–30.
18. Засадкевич Ю.М., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Роль кадгеринов в норме и при развитии рака молочной железы. Архив патологии 2015; 77(3): 57–64. [Zasadkevich Yu.M., Brilliant A.A., Sazonov S.V. The role of cadherins in the health and development of breast cancer. Archive of pathology 2015; 77(3): 57–64].
19. Чипышева Т.А., Гельштейн В.И., Ермилова В.Д. и др. Экспрессия молекул межклеточной адгезии Е-кадхерина и В-катенина в инфильтративных карциномах молочной железы. Архив патологии 2003; 65(3): 3–7. [Chipisheva T.A., Gelshtein V.I., Ermilova V.D. et al. Expression of intercellular adhesion molecules E-cadherin and B-catenin in infiltrative breast carcinomas. Archive of pathology 2003; 65(3): 3–7].
20. Чипышева Т.А., Ермилова Е.Д., Вишневская Я.В. и др. Экспрессия Е-кадгерина как дифференциально-диагностический тест для дольковых инфильтративных раков молочной железы. Архив патологии 2005; 67(6): 24–7. [Chipisheva T.A., Ermilova E.D., Vishnevskaya Ja.V. et al. E-cadherin expression as a differential diagnostic test for lobular infiltrative breast cancers. Archive of pathology 2005; 67(6): 24–7].
21. Shapiro L., Weis W.I. Structure and biochemistry of cadherins and catenins. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2009; 1(3): a003053.
22. Бриллиант Ю.М., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Эпителиальные кадгерины и ассоциированные с ними молекулы при инвазивном дольковом раке молочной железы. Архив патологии 2017; 79(1): 12–8. [Brilliant Yu.M., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Epithelial cadherins and associated molecules in invasive lobular breast cancer. Archive of pathology 2017; 79(1): 12–8].
23. Krudsen K.A., Wheelock M. Cadherins and the Mammary gland. J. Cell. Biochem. 2005; 95(3): 488–96.
24. Kalluri R., Weinberg R.A. The basics of epithelal-mesenchymal transition. J. Clin. Invest. 2009; 119(6): 1420–28.
25. Pastushenko I., Brisebarre A., Sifrim A. et al. Identification of the tumour transition states occurring during EMT. Nature 2018; 556(7702): 463–8.
26. Репин В.С., Сабурина И.Н. Обратимые эпителио-мезенхимальные трансформации клеток в эмбриогенезе и постнатальном обновлении тканей. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2006; 1(3): 64–72. [Repin V.S., Saburina I.N. Reversible epithelial-mesenchymal cell transformations in embryogenesis and postnatal tissue renewal. Cell transplantation and tissue engineering 2006; 1(3): 67–72].
27. Wheelock M.J., Shintani Y., Maeda M. et al. Cadherin switching. J. Cell Sci. 2008; 121(6): 727–35.
28. Mrozik K.M., Blaschuk O.W., Cheong C.M. et al. N-cadherin in cancer metastasis, its emerging role in haematological malignancies and potential as a therapeutic target in cancer. BMC Cancer 2018; 18(1): 939.
29. Kröger C., Afeyan A., Mraz J. et al. Acquisition of a hybrid E/M state is essential for tumorigenicity of basal breast cancer cells. PNAS 2019; 116(23): 11553–4.
30. Padmanaban V., Krol I., Suhail Y. et al. E-cadherin is required for metastasis in multiple models of breast cancer. Nature 2019; 573(7774): 439–44.
31. Hamidi H., Ivaska J. Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis. Nat. Rev. Cancer 2018; 18(9): 533–48.
32. Ginsberg M.H. Integrin activation. BMB Rep. 2014; 47(12): 655–9.
33. Hynes R.O. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. Cell 2002; 110(6): 673–87.
34. Burridge K., Chrzanowska-Wodnicka M. Focal adhesions, contractility, and signaling. Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 1996; 12: 463–518.
35. Aksorn N., Chanvorachote P. Integrin as a Molecular Target for Anticancer Approaches in Lung Cancer. Anticancer Res. 2019; 39(2): 541–8.
36. Humphries J.D., Byron A., Humphries M.J. Integrin ligands at a glance. J. Cell Sci. 2006; 119(19): 3901–3.
37. Arruda Macêdo J.K., Fox J.W., de Souza Castro M. Disintegrins from snake venoms and their applications in cancer research and therapy. Curr. Protein Pept. Sci. 2015; 16(6): 532–48.
38. Hussein H.A., Walker L.R., Abdel-Raouf U.M. et al. Beyond RGD: virus interactions with integrins. Arch. Virol. 2015; 160(11): 2669–81.
39. Belvindrah R., Hankel S., Walker J. et al. Beta1 integrins control the formation of cell chains in the adult rostral migratory stream. J. Neurosci. 2007; 27(10): 2704–17.
40. Munshi H.G., Stack M.S. Reciprocal interactions between adhesion receptor signaling and MMP regulation. Cancer Metastasis Rev. 2006; 25(1): 45–56.
41. Gaggioli C., Hooper S., Hidalgo-Carcedo C. et al. Fibroblast-led collective invasion of carcinoma cells with differing roles for RhoGTPases in leading and following cells. Nat. Cell Biol. 2007; 9(12): 1392–400.
42. Attieh Y., Vignjevic D.M. The hallmarks of CAFs in cancer invasion. Eur. J. Cell Biol. 2016; 95(11): 493–502.
43. Attieh Y., Clark A.G., Grass C. et al. Cancer-associated fibroblasts lead tumor invasion through integrin-β3-dependent fibronectin assembly. J. Cell Biol. 2017; 216(11): 3509–20.
44. Cerri P., Chiarygi P. Cancer-associated-fibroblasta and tumour cells: A diabolic liaison driving cancer progression. Cancer Metastasis Rev. 2012; 31(1–2): 195–208.
45. Erdogan B., Ao M., White L.M. et al. Cancer-associated fibroblasts promote directional cancer cell migration by aligning fibronectin. J. Cell Biol. 2017; 216(11): 3799–816.
46. Paul N.R., Jacquemet G., Caswell P.T. Endocytic Trafficking of integrins in cell migration. Curr. Biol. 2015; 25: 1092.
47. White D.P., Caswell P.T., Norman J.C. Alpha -5beta-3 and alpha-5beta-1 integrin recycling pathways dictate downstream Rho kinase signaling to regulate persistent cell migration. J. Cell Biol. 2007; 177(3): 515–25.
48. Jacquemet G., Green D.M., Bridgewater R.E. et al. RCP-driven α5β1 recycling suppresses Rac and promotes RhoA activity via the RacGAP1-IQGAP1 complex. J. Cell Biol. 2013; 202(6): 917–35.
49. Hamidi H., Ivaska J. Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis. Nat. Rev. Cancer 2018; 18(9): 533–48.
50. Holash J., Maisonpierre P.C., Compton D. et al. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. Science 1999; 284(5422): 1994–8.
51. Hakanpaa L., Sipila T., Leppanen V.M. et al. Endothelial destabilization by angiopoietin-2 via integrin β1 activation. Nat. Commun. 2015; 6: 5962.
52. Cao Y., Hoeppner L.H., Bach S. et al. Neuropilin-2 promotes extravasation and metastasis by interacting with endothelial α5 integrin. Cancer Res. 2013; 73(14): 4579–90.
53. Dermody T.S., Kirchner E., Guglielmi K.M. et al. Immunoglobulin superfamily virus receptors and the evolution of adaptive immunity. PLoS Pathog. 2009; 5(11): e1000481.
54. Friedl P., Gilmour D. Collective cell migration in morphogenesis, regeneration and cancer. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2009; 10: 445–57.
55. Goh A.M., Coffill C.R., Lane D.P. The role of mutant p53 in human cancer. J. Pathol. 2011; 223: 116–26.
56. Nikitenko L.L. Vascular endothelium in cancer. Cell Tissue Res. 2009; 335(1): 223–40.
57. Shibuya M., Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. Experimental Cell Research 2006; 312(5): 549–60.
58. Semenza G.L. Targeting HIF-1 for cancer therapy. Nat. Rev. Cancer 2003; 3(10): 721–32.
59. Kim I., Moon S.O., Kim S.H. et al. Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor-kappa B activation in endothelial cells. J. Biol. Chem. 2001; 276(10): 7614–20.
60. Enciso J.M., Gratzinger D., Camenisch T.D. et al. Elevated glucose inhibits VEGF-A-mediated endocardial cushion formation: modulation by PECAM-1 and MMP-2. J. Cell Biol. 2003; 160(4): 605–15.
61. Deng C., Zhang D., Shan S. et al. Angiogenic effect of intercellular adhesion molecule-1. J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. 2007; 27(1): 9–12.
62. Ding Y.B., Chen G.Y., Xia J.G. et al. Association of VCAM-1 overexpression with oncogenesis, tumor angiogenesis and metastasis of gastric carcinoma. World J. Gastroenterol. 2003; 9(7): 1409–14.
63. Park S., Di Maio T.A., Scheef E.A. et al. PECAM-1 regulates proangiogenic properties of endothelial cells through modulation of cell-cell and cell-matrix interactions. Am.J. Physiol. Cell Physiol. 2010; 299(6): 1468–84.
64. Hofmann U.B., Houben R., Bröcker E.B. et al. Role of matrix metalloproteinases in melanoma cell invasion. Biochimie 2005; 87(3–4): 307–14.
65. Hua H., Li M., Luo T. et al. Matrix metalloproteinases in tumorigenesis: an evolving paradigm. Cell. Mol. Life Sci. 2011; 68(23): 3853–68.
66. Xie S., Price J.E., Luca M. et al. Dominant-negative CREB inhibits tumor growth and metastasis of human melanoma cells. Oncogene 1997; 15(17): 2069–75.
67. Borsig L. Selectins in cancer immunity. Glycobiology 2018; 28(9): 648–55.
68. Kansas G.S. Selectins and their ligands: Current concepts and controversies. Blood 1996; 88(9): 3259–87.
69. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. Trends Mol. Med. 2003; 9: 263–8.
70. Läubli H., Borsig L. Selectins promote tumor metastasis. Semin. Cancer Biol. 2010; 20(3): 169–77.
71. Zarbock A., Müller H., Kuwano Y. et al. PSGL-1-dependent myeloid leukocyte activation. J. Leukoc. Biol. 2009; 86(5): 1119–24.
72. Paschos K.A., Canovas D., Bird N.C. The engagement of selectins and their ligands in colorectal cancer liver metastases. J. Cell. Mol. Med. 2010; 14(1–2): 165–74.
73. Witz I.P. The selectin-selectin ligand axis in tumor progression. Cancer Metastasis Rev. 2008; 27(1): 19–30.
74. Läubli H., Stevenson J.L., Varki A. et al. L-selectin facilitation of metastasis involves temporal induction of Fut7-dependent ligands at sites of tumor cell arrest. Cancer Res. 2006; 66(3): 1536–42.
75. Iczkowski K.A. Cell adhesion molecule CD44: its functional roles in prostate cancer. Am.J. Transl. Res. 2010; 3(1): 1–7.
76. Данилова Н.В., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э. и др. Маркеры стромальной инвазии при фоновых и предраковых изменениях железистого эпителия и аденокарциноме шейки матки. Архив патологии 2012; 74(4): 28–34. [Danilova N.V., Andreeva Yu.Yu., Zavalishina L.E. et al. Markers of stromal invasion in the presence of background and precancerous changes in the glandular epithelium and adenocarcinoma of the cervix. Archive of pathology 2012; 74(4): 28–34].