

Е-КАДГЕРИН КАК МАРКЕР И РЕГУЛЯТОР ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

Пучинская М. В.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»
кафедра патологической анатомии, г. Минск*

В развитых странах мира злокачественные новообразования занимают второе место в структуре смертности взрослого населения. При этом в большинстве случаев непосредственной причиной смерти становится прогрессирование заболевания с развитием множественных отдаленных метастазов и рефрактерность опухоли к проводимой терапии. Необходимость разработки новых лекарственных средств для лечения таких пациентов обуславливает активное изучение биологических механизмов, лежащих в основе прогрессирования опухолей и, в частности, их метастазирования.

В последние несколько десятилетий в качестве одного из таких механизмов активно изучается эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП). Он представляет собой обратимый процесс приобретения эпителиальными клетками ряда признаков и свойств мезенхимальных. При этом выявляются различные изменения, как морфологические, так и функциональные. В частности, при ЭМП теряются межклеточные контакты, форма клеток изменяется с кубической или цилиндрической на вытянутую (фибробластоподобную), утрачивается апикально-базальная полярность клеток и их связь с базальной мембраной. При иммуногистохимическом исследовании снижается экспрессия в клетках эпителиальных маркеров и повышается мезенхимальных. Это приводит к повышению подвижности и инвазивности клеток, а также снижению чувствительности опухолевых клеток к апоптозу, химиотерапевтическим препаратам и повышению числа раковых стволовых клеток. В норме данный процесс необходим для эмбрионального развития и заживления ран, а в патологии лежит также в основе фиброзирования различных органов (3, 5).

Е-кадгерин наиболее часто используется как маркер эпителиальных клеток в исследованиях ЭМП. Данный белок входит в состав адгезионных контактов эпителиальных клеток, обеспечивающих их взаимосвязь друг с другом. Снижение экспрессии Е-кадгерина приводит к утрате межклеточных контактов и делает клетки более независимыми друг от друга. Во многих работах показано, что снижение или потеря экспрессии Е-кадгерина являются важными этапами ЭМП, однако также имеются данные и о регуляторной роли этого белка при данном процессе.

Е-кадгерин представляет собой трансмембранный белок с молекулярной массой 97,5 кДа. Его ген *CDH1* локализован на хромосоме 16q22.1. В структуре молекулы выделяют три основных домена: внеклеточный N-концевой, трансмембранный и внутриклеточный. По функции он относится к кальций-зависимым белкам межклеточной адгезии и играет важнейшую роль в жизнедеятельности эпителиальных клеток, формировании тканей и торможении развития опухолей. Данный белок является наиболее изученным представителем суперсемейства кадгеринов (4).

Регуляция уровня Е-кадгерина в клетке может осуществляться на нескольких уровнях. Так, в разных опухолях наблюдаются мутации в различных кодирующих регионах гена или потеря его гетерозиготности. Эпигенетическая регуляция возможна за счет метилирования CpG-мотивов в промоторной области гена. На функции белка влияют его различные

посттрансляционные модификации (фосфорилирование, гликозилирование, протеолитическое расщепление). Наиболее важной с точки зрения регуляции ЭМП является возможность торможения транскрипции гена при связывании с его промотором ряда транскрипционных факторов. Таковыми при ЭМП являются белки ZEB1 и ZEB2 – одни из основных транскрипционных факторов, активируемых при данном процессе и способствующих поддержанию мезенхимального фенотипа клеток. Активность их стимулируется как внеклеточными сигналами (к примеру, трансформирующим ростовым фактором бета), так и внутриклеточными регуляторами – микроРНК. Последние имеют отрицательную обратную связь с ZEB1/ZEB2 и, следовательно, косвенно способствуют повышению уровня E-кадгерина в клетке (1).

E-кадгерин, однако, не только является маркером ЭМП и подвержен регуляторным воздействиям различных механизмов. В эксперименте установлено, что снижение его экспрессии само может вызывать последующие характерные для ЭМП изменения. Восстановление экспрессии белка в мезенхимальных клетках, напротив, способствует приобретению ими эпителиального фенотипа.

При ЭМП происходит также так называемое «переключение кадгеринов» (cadherin switch) – снижения уровня экспрессии E-кадгерина и повышение экспрессии N-кадгерина, характерного для мезенхимальных клеток. Данное событие может рассматриваться как маркер ЭМП.

Для нормального функционирования E-кадгерина важную роль играет его связь с бета-катенином, опосредующим взаимодействие белков межклеточных контактов с белками цитоскелета. Кроме того, бета-катенин является частью сигнального пути Wnt, способного стимулировать ЭМП в различных экспериментальных системах. Активация этого сигнального пути возможна не только при воздействии внеклеточных сигналов, но и при снижении уровня E-кадгерина, что приводит к высвобождению бета-катенина и его последующей ядерной транслокации, что способствует последующему ЭМП.

Важная роль E-кадгерина в ЭМП и прогрессировании рака подтверждается также исследованиями прогностического значения снижения экспрессии данного белка в карциномах различных локализаций. Было показано снижение выживаемости пациентов, повышение риска развития метастазов при снижении уровня E-кадгерина, а также связь его с другими неблагоприятными прогностическими факторами, в том числе в раке предстательной железы (4).

Таким образом, значение E-кадгерина в ЭМП и метастазировании опухолей стимулирует дальнейшее изучение структуры данного белка, его функционирования и регуляции. Центральное место его в поддержании ряда характеристик эпителиальных клеток делает E-кадгерин перспективной мишенью для разработки новых противоопухолевых препаратов. Кроме того, этот белок активно используется как маркер эпителиальных клеток в большинстве работ по ЭМП, что позволяет лучше изучить суть и свойства данного процесса.

Литература

1. Berx, G. Involvement of Members of the Cadherin Superfamily in Cancer / G. Berx, F. van Roy // Cold Spring Harb Perspect Biol. – 2009. – Vol. 1(6).
2. Decreased E-Cadherin Expression Is Associated with Poor Prognosis in Patients with Prostate Cancer / R. Umbas, W. B. Isaacs, P. P. Bringuier et al. // Cancer Res. – 1994. – Vol. 54. – P. 3929 – 3933.
3. Kalluri R. The basics of epithelial-mesenchymal transition / R. Kalluri, R. A. Weinberg // J Clin Invest. – 2009. – Vol. 119. – P. 1420 – 1428.
4. van Roy, F. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin / F. van Roy, G. Berx // Cell Mol Life Sci. – 2008. – Vol. 65(23). – P. 3756-3588.
5. Zeisberg, M. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions / M. Zeisberg, E. G. Neilson // J Clin Invest. – 2009. – Vol. 119. – P. 1429 – 1437.