

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-3-36-44

CD147 КАК НОВАЯ МОЛЕКУЛА-МИШЕНЬ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

Ю. А. Успенская^{1,2}, А. В. Моргун^{1,3}, Е. Д. Осипова^{1,3},
О. В. Семячкина-Глушкова², Н. А. Малиновская¹

Трансмембранный гликопротеин CD147 обладает широким диапазоном функций в здоровых тканях человека и при многих заболеваниях, в том числе при канцерогенезе. Изложены современные представления об особенностях экспрессии CD147 в опухолевой ткани, о роли CD147 в процессах инвазии, роста и метастазирования опухолей и об участии CD147 в регуляции чувствительности опухолевых клеток к химиотерапевтическим агентам. Обсуждается роль CD147 как потенциального молекулярного маркера опухолевой прогрессии. Рассматривается возможность использования CD147 в качестве перспективной терапевтической мишени в опухолевых клетках для инновационного медикаментозного лечения опухолей.

Ключевые слова: CD147; матриксные металлопротеиназы; монокарбоксилатные транспортеры; канцерогенез; химиорезистентность; прогностический биомаркер; терапевтическая мишень.

ВВЕДЕНИЕ

Кластер дифференцировки 147 (CD147) или индуктор внеклеточных матриксных металлопротеиназ (EMMPRN) — это трансмембранный гликопротеин, известный также как базигин [50]. CD147 — член суперсемейства иммуноглобулинов, играющий фундаментальную роль в межклеточном распознавании [42]. Как интегральный мембранный рецептор I типа, CD147 имеет множество лигандов, таких как циклофилин, белок RH5 малярийного плазмодия *Plasmodium falciparum* (PfRh5) и интегрины. Экспрессия CD147 обнаружена во многих тканях и клетках человека. CD147 — обязательный ассоциированный белок для транспортеров пирувата, лактата (монокарбоксилатные транспортеры, MCTs), а также гамма-секретазы, обеспечивающей конверсию белка-предшественника амилоида в бета-амилоид [57]. CD147 обладает широким диапазоном функций в здоровых тканях человека и при многих заболеваниях. Изучена роль CD147 при инфекциях, вызываемых патогенами, такими как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита В (HBV) и С (HCV) и герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши (KSHV). В частности, дисрегуляция активности CD147 может привести к прогрессированию заболевания. CD147 регулирует несколько различных функций, включая сперматогенез в

половых клетках [9], ответную реакцию лимфоцитов различных субпопуляций и экспрессию системы MCT в кардиомиоцитах [29]. CD147 в составе мембранных микровезикул участвует в злокачественных процессах в матке, в процессах отека мозга и пролиферации трансформированных плазматических клеток человека [8, 56].

Особенный интерес был проявлен к изучению этой молекулы в контексте канцерогенеза с учетом важности продукции и транспорта лактата в опухолевой ткани для реализации так называемого эффекта Варбурга (аэробного гликолиза). В частности, известно, что в гипоксических условиях экспрессия CD147 сопутствует росту опухоли, ингибированию апоптоза опухолевых клеток и активации инвазионной способности злокачественных опухолей, клетки которых быстро размножаются с использованием гликолиза для получения энергии [16, 27, 65].

Особенности экспрессии CD147 в опухолевой ткани

Высокая экспрессия CD147 наблюдается во многих опухолях, более того, CD147 — один из наиболее высоко экспрессируемых белков в рассеянных (странствующий) раковых клетках. Многие раковые опухоли человека экспрессируют CD147 на плазматической мембране клеток, включая несколько распространенных видов рака (табл. 1), а также гигантоклеточные опухоли [47], синовиоциты, раковые стволовые клетки (CSCs) [26] и клеточные линии множественной миеломы человека (HMCLs) [59]. Другие исследователи обнаружили, что CD147 экспрессируется в мембранном и/или цитоплазматическом компартментах клеток карциномы яичника [16]. Точные механизмы увеличения экспрессии CD147 требуют расшифровки, например,

¹ НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.

² Красноярский государственный аграрный университет, Россия, 660049, Красноярск, пр. Мира, д. 90.

³ Саратовский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Россия, 410012, Саратов, ул. Астраханская, д. 83.

обнаружено [11], что инсулиноподобный фактор роста-I (IGF-I) заметно увеличивает экспрессию CD147 в клетках гепатомы SMMC-7721 в дозозависимой манере. Показано, что уровень экспрессии CD147 в опухолевых клетках различной природы не связан с возрастом больного, типом опухоли, но часто связан с гистопатологическим типом опухоли и клинической стадией заболевания [59].

Доказано, что HIF-1 связывается с гипоксия-зависимым элементом (HRE), расположенным между 133 и 130 пар нуклеотидов промотора гена CD147 [27]. Более того, в условиях гипоксии транскрипционные факторы HIF-1 и Sp1 оказывают комбинированное влияние на активацию промотора гена CD147, и индукция этих факторов транскрипции приводит к сверхэкспрессии CD147 на поверхности опухолевых клеток [65]. В частности, деметилирование промоторной зоны CD147 с 5-аза-2'-дезоксцитидином увеличивает экспрессию CD147 в клетках гепатоцеллюлярной карциномы (HCCs) за счет увеличения аффинности связывания Sp1 с промотором CD147; кроме того, частота рецидивов и смертность пациентов с HCC с неметилированным промотором CD147 выше, чем у пациентов с метилированным промотором CD147 [32]. Фактор транскрипции Sp1 также регулирует экспрессию CD147 в клетках рака легкого человека [31]. Связывание промотора CD147 с miR-22 или с Sp1, или с с-Мус регулирует экспрессию CD147 в клетках рака молочной железы [33]. miR-146a увеличивает экспрессию CD147 в клетках MCF-7, что не наблюдается в клетках A498 рака почки человека [3].

Роль CD147 в процессах инвазии, роста и метастазирования опухолей

Интересно, что увеличенная экспрессия CD147 часто наблюдается параллельно с другими факторами, вовлеченными в процессы опухолевой прогрессии, такими как экспрессия монокарбоксилатных транспортеров (MCTs), обеспечивающих двунаправленный транспорт лактата в клетках. Колокализация CD147 и MCT1 была обнаружена в 21 % карцином из 205 образцов с помощью метода иммуногистохимии [16]. Кроме того, иммуногистохимическое исследование плазматических мембран клеток саркомы мягких тканей MLS-175 показало, что около 40 % образцов были иммунопозитивными для CD147 и 60 % — иммунопозитивными для MCTs (MCT1 и MCT4) [45].

С учетом важности реализации эффекта Варбурга (постоянная продукция лактата в опухолевых клетках, обеспечивающая устойчивость последних к гипоксии или индукторам апоптоза и соответствующая метаболическим потребностям активно пролиферирующих клеток) или обратного эффекта Варбурга (постоянная продукция лактата в клетках стромы опухоли с последующим транспортом лактата в опухолевые клетки) в опухолевой ткани и в микроокружении опухоли, становится понятной важная роль CD147 в регуляции вы-

живаемости и пролиферации клеток опухолевой природы. Экспрессия CD147 повышается в гипоксических областях эпителиальных опухолевых тканей [65]. Другие исследования показали, что CD147 активирует гликолиз в опухолевых клетках на модели ксенотрансплантированной опухоли в организм “голой” мыши (бестимусной мыши с мутацией nude) благодаря функциональному взаимодействию с MCT1 и MCT4 [27, 65]. Поскольку CD147 является партнером MCT, то стимуляция CD147 играет определяющую роль в опосредовании гликолиза для роста опухоли, как показано на примере культуры клеток LS174T аденокарциномы толстой кишки человека, лишённого гена CD147 [34]. Однако следует отметить, что колокализация CD147 и транспортеров лактата MCT1 и MCT4 характерна и для нормальных клеток, что связано с участием CD147 в регуляции функциональной активности монокарбоксилатных транспортеров, важной для регуляции метаболического статуса клеток.

Повышенная экспрессия ADAM17 положительно коррелирует с экспрессией CD147 благодаря способности ADAM17 активировать рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) в клетках рака желудка человека [51]. Продемонстрировано [48], что внеклеточные везикулы, секретируемые раковыми клетками MCF-7 и U937, стимулируют экспрессию CD147 в самих раковых клетках. Между тем CD147 может быть общепринятым маркером секреции внеклеточных везикул. CD147 также взаимодействует с кавеоллином-1 на поверхности клеток карциномы A431. Такая кооперация зависит от второго иммуноглобулиноподобного домена во внеклеточной части CD147 и негативно регулирует активность CD147, регистрируемой по продукции матриксных металлопротеиназ (ММП) в клетках опухоли. При сверхэкспрессии экзогенной гемоксигеназы-1 (HO-1) в клетках NSCLC A549 и H441 экспрессия EGFR, CD147 и ММП-9 в этих клетках усиливается, тогда как при молчании гена HO-1 их экспрессия уменьшается [55]. Однако точная роль HO-1 в усилении или снижении экспрессии EGFR и CD147 требует дальнейшего изучения. Экспрессия CD147 в клетках SMMC-7721 заметно снижается под действием байкалеина (флавоноид, выделенный из китайской травы *Scutellaria baicalensis*), что сопровождается развитием апоптоза и аутофагии, но механизм или сигнальный путь, лежащий в основе данного эффекта, неизвестен [71].

CD147 играет центральную роль в индукции опухолевой инвазии, росте/прогрессировании и метастазировании, поскольку он регулирует экспрессию ММП, секретируемых клетками стромы [66] за счет пока не полностью изученных механизмов. ММП, стимулированные CD147, деградируют белки внеклеточного матрикса, что способствует активации онкогенеза, в то время как многие из провоспалительных цитокинов и других медиаторов, стимулированных CD147, также

напрямую связаны с опухолевой прогрессией [59]. Действительно, дисрегуляция CD147 в клетках отмечается почти при всех типах рака (табл. 1). Экспрессия CD147 важна для роста, инвазии и метастазирования НСС за счет модуляции продукции MMP: CD147 повышает продукцию MMP-2 и MMP-9, стимулируя активность фибробластов человека. При кокультивировании клеток НСС с фибробластами, не способными продуцировать MMP-2 и MMP-9, инвазивная способность раковых клеток значительно слабеет. Секретия MMP-2 и MMP-9 снижается, а миграция и инвазия клеток НСС ингибируются при использовании антител к CD147, siRNA (малых интерферирующих РНК) или других агентов, таких как триоксид мышьяка [35].

Отдельного внимания заслуживают данные о возможной роли CD147 в регуляции жизнеспособности опухолевых клеток. Так, в клетках опухолей CD147 может ингибировать аутофагию, вызванную голоданием, например, в клетках SMMC-7721 это осуществляется блокированием активности белка Beclin1 [17]. Кроме того, CD147 повышает резистентность раковых клеток к апоптозу через ингибирование белка Bim, что имеет решающее значение для развития химиорезистентности опухолевых стволовых клеток [26].

При раке гортани [18], OSCC [52] или NSCLC [63] вероятная роль CD147 заключается в регуляции секреции MMPs и контроле опухолевой инвазии и метастазирования, как и при НСС. Более того, гиперэкспрессия CD147 играет важную роль в развитии плоскоклеточного рака [4]. При отсутствии экспрессии CD147 в клетках рака яичников отмечалось снижение экспрессии VEGF и MMP-9, при этом экспрессия CD147 отрицательно влияет на экспрессию основного фактора роста фибробластов (bFGF) [73]. CD147 индуцирует образование мембранных везикул, секретлируемых из клеток NT2/D1 эмбриональной карциномы, и стимулирует продукцию MMP-2 в фибробластах для индукции опухолевой инвазии [41]. CD147 может также увеличивать продукцию MMP-2 в клетках инвазивной ретинобластомы [2]. В ТТ-клетках медуллярного рака щитовидной железы CD147 ингибирует пролиферацию клеток, но не оказывает существенного влияния на апоптоз, миграцию или инвазию [36]. Однако существует и другое мнение, что в некоторых линиях раковых клеток продукция MMP не регулируется с помощью CD147.

CD147 клеток рака молочной железы индуцирует высвобождение MMP-2 из фибробластов, опосредованное активацией фосфолипазы A2- и 5-липоксигеназного сигнальных путей в фибробластах. Кроме того, гиперэкспрессия CD147 усиливает фосфорилирование PI3K, Akt и ERK, в то время как подавление активности PI3K, Akt или митоген-активированной протеинкиназы (MAPK) значительно подавляет CD147-индуцированную секрецию VEGF и инвазию эндотелиальных клеток пупочной вены человека [13]. Этот факт указывает на то, что KSHV-индуцированная

секреция VEGF и инвазия эндотелиальных клеток опосредуются усилением экспрессии CD147, вызванной KSHV и активацией PI3K/Akt- и MAPK-сигнальных путей. В микроокружении саркомы Капоши латентная KSHV-инфекция первичных фибробластов слизистой оболочки ротовой полости человека способствует приобретению ими фибробластоподобного фенотипа, индуцированного опухолью, KSHV-сопряженной регуляцией транскрипции CD147 [14]. В опухолевых клетках, совместно культивируемых с макрофагами, увеличивается экспрессия CD147, что необходимо для максимальной индукции секреции MMP-9 и VEGF из макрофагов. Кроме того, CD147 может влиять на ангиогенез в эндотелиальных клетках, регулируя взаимодействие опухолевых клеток, макрофагов и эндотелиальных клеток [3]. Наконец, CD147 имеет значение для роста и выживания раковых стволовых клеток (CSCs). Например, устранение гена CD147 с помощью siRNA может восстановить чувствительность CSC-подобных клеток, полученных из клеток рака молочной железы MDA-MB453, к 5-фторурацилу и увеличить экспрессию киназы гликогенсинтазы-3 β , одновременно уменьшая экспрессию тимидилатсинтазы, p-Akt и β -катенина [26].

Роль CD147 в миграции, метастазировании и формировании резистентности к апоптозу опухолевых клеток связана с повышенной регуляцией некоторых определенных белков и сигнальных путей. Сигнальный путь ERK1/2 участвует в CD147-опосредованной пролиферации и инвазии раковых клеток желудка SGC7901 [10]. Кавеолин-1 (Cav1) способствует инвазии клеток Hsc1-6 и Hsc-F гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) мыши усилением гликозилирования CD147 [25]. CD147 опосредует резистентность клеток НСС к апоптозу активацией PI3K/Akt-сигнального пути [28]. N-GnT-IVa может играть ключевую роль в миграции и метастазировании клеток НСС вследствие нарушения процессов гликозилирования CD147, так как этот фермент существенно изменяет структуру комплексов олигосахаридов в составе CD147 [15]. Метастазирование и химиорезистентность злокачественных клеток предстательной железы (PCa) могут модулироваться повышенной экспрессией CD44 или CD147 в результате активации PI3K- и MAPK-сигнальных путей [23]. Устранение CD44 или CD147 вместе с белком-2, ассоциированным с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2), и белком-транспортером MCT4 снижает экспрессию как p-Akt, так и p-Erk в клетках PCa, в то время как чувствительность к химиопрепаратам увеличивается, что влияет на метастазирование и выживаемость клеток PCa [23].

Некоторые исследователи сосредоточили внимание на роли CD147 в патогенезе KSHV, на причинах, по которым опухоли подавляют иммунитет [13, 14]. Установлено, что KSHV повышает экспрессию CD147. Между тем, когда экспрессия CD147 понижена, секреция KSHV-индуцированных VEGF и ИЛ-6 из эндотелиаль-

ных клеток значительно уменьшена [13]. Таким образом, CD147 является кофактором в инфицировании организма онкогенными вирусами и принимает участие в патогенезе герпесвирус-ассоциированной саркомы Капоши. Однако нет подтверждающих данных о прямом регулировании CD147 онкогенными вирусами.

CD147 ассоциирован с белками в клетках опухолевой природы

Принято считать, что CD147 всегда взаимодействует с другими клеточными белками, чтобы повлиять на

процессы инвазии опухолевых клеток и метастазирования. К известным белкам, взаимодействующим с CD147, относят среди прочих MCT1, MCT4, интегрин-P1, циклофилин и убиквитин С. Снижение экспрессии MCT1 подавляет экспрессию CD147, несмотря на неизменный уровень мРНК CD147, таким образом может быть объяснено то, что MCT1-опосредованный транспорт лактата и уровень экспрессии CD147 влияют на скорость пролиферации клеток HMCLs [59].

Взаимодействие между циклофилином и CD147 регулирует кальциевую сигнализацию и активность

Таблица 1. Функция CD147 в опухолевых клетках

Тип рака	Регуляторные функции CD147	Ссылки
Рак мозга (глиома)	Способствует инвазии глиомы и метастазированию через стимулирование ММП.	[22]
Рак молочной железы	Стимулирует высвобождение ММП-2 из фибробластов и регулирует инвазивность клеток рака молочной железы, взаимодействуя с Р-гликопротеином, CD44 или EGFR.	[19, 60]
Рак шейки матки/ Карцинома	Коррелирует с уровнем экспрессии MCT1 и MCT4, регулирует инвазию, метастазирование и чувствительность клеток рака шейки матки человека к химиотерапии.	[69]
Рак толстой кишки	CD147-опосредованные взаимодействия между опухолью и организмом регулируют рост рака толстой кишки.	[1]
Эндометриальный рак	Может снизить уровень E-кадгерина и увеличить уровни виментина и транскрипционного фактора Snail, контролирующего ген, ответственный за синтез E-кадгерина, при раке эндометрия.	[43]
Плоскоклеточный рак головы и шеи	Экспрессия CD147, опосредованная активацией FGFR, способствует пролиферации и метастазированию клеток плоскоклеточного рака головы и шеи.	[30, 53, 54]
Лимфома	CD147 и LYVE-1 (эндотелиальный рецептор гиалуронана 1 эндотелия лимфатических сосудов) могут взаимодействовать при развитии химиорезистентности в первичной эффузионной (выпотной) лимфоме.	[46]
Рак печени (печечно-клеточный рак, гепатоцеллюлярная карцинома)	Сверхэкспрессия CD147 стимулирует продукцию ММП, модулирует рост гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) и вызывает инвазию и метастазирование; снижает резистентность к аноксису клеток HCC через взаимодействие с GnT-IVa (ацетилглюкозаминилтрансфераза-IVa) или Sp1 или аннексином A2.	[15, 28, 32, 39, 70, 74]
Рак легких	Регулирует инвазию и метастазирование рака легкого человека и коррелирует с экспрессией гемоксигеназы-1 (HO-1) или Sp1 при немелкоклеточном раке легкого (NSCLC).	[27, 31, 55]
Меланома	Регулирует кальциевую сигнализацию и индуцированную гипоксией активность ММП-2 посредством взаимодействия с кальций-модулирующим лигандом циклофилина для прогрессирования меланомы человека.	[38]
Плоскоклеточный рак полости рта	Способствует эпителиально-мезенхимальному переходу активацией ММП для инвазии и прогрессированием плоскоклеточного рака полости рта (OSCC), ассоциированного с маркером окислительного стресса Keap1.	[52]
Рак яичников	CD147, являясь партнером MCT1, гиперэкспрессирует в гипоксическом микроокружении и опосредует клеточную пролиферацию, митоз, апоптоз, миграцию и инвазию через активацию секреции VEGF и ММП-9 и выделение везикул из клеток рака яичников для индукции проангиогенной активности эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC).	[16, 65, 73]
Рак поджелудочной железы	CD147 в качестве нового активатора STAT3 (сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 3), взаимодействующего с CD44, высоко экспрессируется и играет решающую роль в развитии рака поджелудочной железы.	[37]
Ретинобластома	Играет определенную роль в повышении продукции ММП-2 при инвазивной ретинобластоме.	[2]
Уротелиальный рак (карцинома) мочевого пузыря	Регулирует инвазию UCB (уротелиальный рак мочевого пузыря), воздействуя на секрецию ММП-2, ММП-9, ММП-14 и VEGF. В этом процессе могут принимать участие MCT1 и MCT4.	[6, 12]
Рак желудка	Опосредует пролиферацию и инвазию раковых клеток желудка через сигнальный путь ERK1/2 и вместе с ADAM17 усиливается в пораженных опухолью участках.	[10, 51]

ММП в клетках меланомы человека [38]. Известно, что опухолевые клетки человека индуцируют ангиогенез через положительную обратную связь между CD147 и IGF-I [11]. Известный своими проангиогенными свойствами белок аннексин A2 также локализован с CD147, что объясняет усиление миграционной и инвазивной активности клеток НСС *in vitro* при действии мембранных микровезикул, содержащих CD147, и сопутствующей продукции ММП-2 [70]. Экспрессия CD147 и белка AGR2 (anterior gradient homolog 2), представителя семейства протеин-дисульфидизомераз, способствует клеточной пролиферации и метастазированию в клетках HNSCC [53]. Кроме того, взаимодействие между CD147 и Р-гликопротеином в клетках рака молочной железы представляет собой регуляторный механизм метастазирования [60]. Экспрессия CD44 и CD147 связана с метастазированием и прогрессированием рака молочной или предстательной железы [19, 23]. Недавние исследования показали, что повышение экспрессии CD147 в нетрансформированных эпителиальных клетках молочной железы под действием рекомбинантного человеческого CD147-кодирующего аденовируса индуцирует появление ММП-зависимого инвазивного фенотипа у здоровых клеток [20].

CD147 в регуляции чувствительности опухолевых клеток к химиотерапевтическим агентам

В настоящее время имеется ряд сообщений о том, что CD147 регулирует экспрессию некоторых белков, например, транспортера G2 (ABCG2) и EGFR, опосредуя таким образом химиорезистентность в опухолевых клетках. Например, CD147 регулирует ABCG2-опосредованный транспорт цитотоксического препарата метотрексата внутри иммунокомпетентных клеток [72], хотя этот механизм остается недостаточно изученным. Методом ко-иммунопреципитации выявлена способность CD147 образовывать комплекс с ABCG2 на плазматической мембране клеток первичной лимфомы и рака молочной железы [46]. В частности, CD147 может увеличивать экспрессию белка ABCG2, а также влиять на клеточную локализацию и димеризацию ABCG2, тем самым регулируя функцию

транспортера (в том числе лекарственных веществ) в клетках MCF-7. Однако взаимоотношения между CD147 и ABCG2 не выяснены, поэтому требуется дальнейшее изучение путей их взаимодействия, например, с участием PI3K/Akt-сопряженных механизмов. Обнаружено, что CD147, CD44, EGFR и МСТ-опосредованные сигнальные пути кооперируют между собой, обеспечивая регуляцию инвазивности эпителиальных клеток рака молочной железы [19]. Ингибирование экспрессии гена CD147 с помощью РНК-интерференции уменьшает инвазию опухолевых клеток и увеличивает химиочувствительность к паклитакселу [75]. CD147 стимулирует синтез гиалуронанов для формирования множественной лекарственной устойчивости в раковых клетках. В то же время гиалуронан связывается с CD44 для регуляции сигнальных путей, и потому комплекс "CD44-гиалуронан" рассматривается как потенциальная мишень для химиотерапии. Например, показано, что CD147 повышает химиорезистентность клеток лимфомы, пораженных KSHV [46], и клеток NHSCC (плоскоклеточная карцинома головы и шеи) [24]. Последнее может быть эффективно преодолено (с восстановлением чувствительности к действию цисплатина) применением нейтрализующих антител к урокиназному рецептору (uPAR) [24], что указывает на значимость взаимодействия CD147 и uPAR в развитии химиорезистентности опухолевых клеток. Таким образом, участие CD147 в регуляции чувствительности опухолевых клеток к химиопрепаратам, как правило, базируется на разнообразных межмолекулярных взаимодействиях, что необходимо учитывать при прогнозировании эффектов подавления или стимуляции активности CD147 в клетках-мишенях.

С другой стороны, CD147 может выступать в качестве регулятора чувствительности к фармакологическим препаратам в клетках неопухолевой природы, например, этот белок рассматривался в качестве молекулы-мишени при лечении пациентов с псориазом, устойчивых к метотрексату [72], и был предложен в качестве мишени при лечении соответствующими моноклональными антителами фиброза печени, так как

Таблица 2. Агенты, подавляющие активность CD147 (потенциальные фармакологические вещества)

Препарат	Механизм действия	Лит. ссылка
Байкалеин	Подавляет экспрессию CD147 в клетках гепатомы SMMC-7721, что сопровождается развитием апоптоза и аутофагии клеток опухоли, но механизм или сигнальный путь, лежащий в основе данного эффекта, неизвестен.	[71]
Триоксид мышьяка	Подавляет секрецию ММП-2 и ММП-9, ингибирует миграцию и инвазию клеток НСС.	[35]
Кавеолин-1	Подавляет кластеризацию CD147 и препятствует активации ММП.	[25, 61]
Акрифлавин	Подавляет взаимодействие CD147 и МСТ4, снижая скорость прогрессии глиобластомы <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> .	[58]
Анти-CD147-антитело	Подавляет метастазирование и рост НСС, уменьшает экспрессию ММП-2 и CD31, индуцирует некроз опухоли.	[39, 44, 54]

увеличение экспрессии CD147 характеризует нарастание фиброгенной активности [68].

Экспрессия CD147 в клетках гематоэнцефалического барьера, глиальных опухолей и в активированных макрофагах

В течение последних лет активно изучается вклад CD147 в функционирование клеток головного мозга в норме и при патологии, в том числе при развитии глиальных опухолей. Установлено, что CD147 экспрессируется на клетках церебрального эндотелия, функционирующего в составе гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), и даже может рассматриваться в качестве молекулы-маркера ГЭБ, чей уровень экспрессии соответствует характеру проницаемости ГЭБ, сохраняя экспрессия CD147 соответствует физиологической проницаемости барьера [49]. Обсуждается возможная роль эндотелиального CD147 в формировании микроокружения, обеспечивающего ангиогенез и барьерогенез в развивающемся головном мозге, в частности, за счет координации транспорта лактата с участием МСТ транспортеров в эндотелии микрососудов головного мозга. Более того, лиганд CD147 циклофилин А известен как пептид с провоспалительными свойствами, мишенью действия которого являются клетки эндотелия. Циклофилин А важен для регуляции структурно-функциональной целостности ГЭБ, например, при нейровоспалении [5], поэтому роль CD147 в регуляции проницаемости ГЭБ (в физиологических условиях и при развитии глиомы) представляется достаточно вероятной.

Не менее интересным представляется функциональное взаимодействие CD147 с кавеоллином-1 (Cav-1) — белком, чья активность в клетках церебрального эндотелия регулирует экспрессию белков тесных контактов и препятствует трансэндотелиальной миграции клеток моноцитарно-макрофагальной природы. Например, взаимодействие CD147 и Cav-1 нарушает кластеризацию в плазматической мембране молекул CD147 и подавляет активацию ММП [61], что способствует сохранению целостности ГЭБ. Таким образом, CD147-Cav-1 — взаимодействия актуальны в контексте контроля процессов нейровоспаления и регуляции проницаемости ГЭБ для эффекторных клеток воспаления (например, макрофагов). Примечательно, что клетки моноцитарно-макрофагальной природы также экспрессируют CD147, который регулирует продукцию ими ММП, важную для миграции клеток в очаг воспаления. Кроме того, именно экспрессия CD147 обеспечивает поляризацию макрофагов в сторону цитотоксического фенотипа M1 [62]. С учетом того, что именно M1 субпопуляция макрофагов демонстрирует усиленную гликолитическую активность, логично предположить, что увеличение экспрессии CD147 регулирует активность МСТ лактатных транспортеров, актуальных для реализации деструктивного потенциала этих клеток. Насколько аналогичные меха-

низмы актуальны для макрофагов, мигрирующих в ткань головного мозга при воспалении или опухолевой прогрессии, остается невыясненным.

Результаты клинических исследований демонстрируют роль CD147 в клетках глиальных опухолей, экспрессия этой молекулы в клетках глиом достоверно отличается от уровня экспрессии в здоровой глии, а гиперэкспрессия CD147 в клетках глиом соответствует худшему прогнозу течения заболевания. Недавно было показано, что применение акрифлавина, подавляющего взаимодействие CD147 и МСТ4, снижает скорость прогрессии глиобластомы *in vitro* и *in vivo*, что соответствует подавлению неоангиогенеза в опухолевой ткани [58]. Более того, клетки глиобластомы с “выключенной” экспрессией CD147 теряют способность к эффективному транспорту лактата и становятся более чувствительными к действию фенформина (ингибитора митохондриального комплекса I) как в условиях нормоксии, так и при гипоксии [40].

С учетом того, что CD147 экспрессируется и в ткани глиальных опухолей, и на эндотелии церебральных микрососудов, и на активированных макрофагах, перспективной является разработка новых методов направленной модуляции проницаемости ГЭБ в участках инвазивного роста глиом за счет контроля активности CD147. Известно, что опухолевая прогрессия при развитии глиомы соответствует интенсивному неоангиогенезу и нарушению целостности ГЭБ, это связывают с продукцией клетками опухоли ряда цитокинов, макрофагального колониестимулирующего фактора и фактора подавления миграции макрофагов. В свою очередь, опухоль-ассоциированные макрофаги и микроглия в окружении глиомы способствуют опухолевой прогрессии и инвазии за счет усиленной продукции ММП [22]. Таким образом, выбор молекулы CD147 на клетках глиальных опухолей, эндотелия церебральных сосудов и макрофагов/микроглии в качестве мишени может составить основу фармакотерапевтической стратегии, ориентированной на подавление ангиогенеза в опухолевой ткани, индукцию “метаболической катастрофы” в клетках опухоли и снижение активности опухоль-ассоциированных макрофагов.

CD147 как потенциальный молекулярный маркер опухолевой прогрессии

Экспрессия CD147 ассоциирована с прогрессированием опухоли и отрицательным прогнозом течения болезни. В настоящее время CD147 предложен в качестве прогностического маркера при раке эндометрия [43], раке желудка [51], глиобластоме [66], гепатоцеллюлярной карциноме (HCC) [74], уротелиальном раке мочевого пузыря (UCB) [6]. Высокая экспрессия CD147 в опухолевых клетках, как правило, связана с плохим прогнозом заболевания [18], например, многофакторный анализ показал, что экспрессия CD147 является независимым прогностическим фактором выживаемости для пациентов с немелкоклеточным раком

легкого (NSCLC) [64]. Напротив, низкая экспрессия CD147 может быть предиктором благоприятного прогноза при онкологической патологии. Пятилетняя выживаемость пациентов с NSCLC и низким уровнем экспрессии CD147 выше, чем в случаях с высоким уровнем экспрессии [64], и поэтому CD147 может представлять собой биомаркер, пригодный для прогностической оценки течения опухолевого процесса. На основе анализа 360 случаев иммуногистохимического исследования биопсийного материала при UCB с целью определения прогностического значения экспрессии MCT1, MCT4 и CD147 показано, что только высокая экспрессия MCT1 и CD147 была связана с поздней стадией развития метастазов и непапиллярным типом роста опухоли, в то время как высокая экспрессия MCT4 не была связана с каким-либо “прогноznым” показателем [12]. Таким образом, определение экспрессии CD147, MCT1 и MCT4 помогает прогнозировать общую выживаемость и отсутствие рецидива. Например, показано, что прогностическая роль CD147 может быть использована для дальнейшего анализа общей выживаемости пациентов с карциномами, такими как глиома и НСС, в 5-летние сроки [32].

CD147 также может применяться в качестве потенциального предиктора степени злокачественности при плоскоклеточном раке полости рта (OSCC) [52] и метастазирования при плоскоклеточной карциноме головы (HSCC) [67]. Предложено [7] использовать уровень экспрессии CD147 при оценке опухолевой прогрессии у пациентов с III стадией колоректального рака, а также для прогноза ответа на лечение у пациентов с глиобластомой ввиду того, что экспрессия CD147 сопряжена с плохой общей выживаемостью пациентов с глиобластомой [66].

В то же время сделан вывод о том, что CD147 не является значимым прогностическим маркером [21], но может служить дополнительным доказательством наличия биологических различий между недифференцированными и дифференцированными формами рака предстательной железы.

Дополнительно CD147 рассматривается в качестве таргетной молекулы для зондов, применяемых при визуализации опухолей, в частности, при плоскоклеточной карциноме головы и шеи [30]. Таким образом, к настоящему времени применение CD147 в качестве молекулы-маркера преимущественно связано с диагностикой и мониторингом течения заболеваний опухолевой природы.

CD147 как потенциальная молекулярная мишень для фармакотерапии

CD147 может быть перспективной терапевтической мишенью в опухолевых клетках. Так, CD147 может выступать в качестве молекулы-мишени при раке шейки матки человека [69], для высокоагрессивного рака поджелудочной железы, а также может быть суррогат-

ным маркером в STAT3-опосредованной терапии опухолей [37]. Аналогично пациенты с раком предстательной железы могут получить положительный эффект от анти-CD147-терапии. Кроме того, избирательный эффект CD44 или CD147 изолированно или в комбинации с доцетакселом способен уменьшать число метастазов при раке предстательной железы и повышать чувствительность к химиотерапии [23]. Адресное воздействие на активность CD147 подавляет секрецию VEGF и миграцию эндотелиальных клеток в микроокружение опухоли при саркоме Капоши, поэтому данный метод является одним из перспективных направлений медикаментозного лечения опухолей, ассоциированных с KSHV [13, 14].

В контексте применения CD147 в качестве молекулы-мишени для фармакотерапии особый интерес представляют анти-CD147-антитела. Полученные позитивные результаты при гепатоцеллюлярной карциноме (НСС) [39] и плоскоклеточной карциноме головы и шеи [54] были достигнуты с применением анти-CD147-антител. Внимание исследователей было сосредоточено на роли CD147 в инвазии и метастазировании НСС, а также в неопангиогенезе и множественной лекарственной устойчивости. Использование анти-CD147 моноклональных антител для лечения НСС уменьшило число метастазов НСС у кроликов [44]. Предполагают [44], что CD147-антитело может выступать в качестве перспективного препарата для лечения НСС подавлением метастазирования и роста, уменьшением экспрессии MMP-2 и CD31 и индукцией некроза опухоли. Новый конъюгат анти-CD147-антитела и ингибитора Na^+ , K^+ -АТФазы (EDC22) значительно ингибирует пролиферацию клеток HNSCC *in vitro* [54]. Следует отметить, что препараты, подавляющие активность CD147 или его лиганда циклофилина, для которого взаимодействие с CD147 важно для последующей индукции хемотаксиса иммунных клеток, проявляют значительный противовоспалительный эффект на экспериментальных моделях (табл. 2). Таким образом, CD147 и циклофилин представляют собой двойную мишень для новых терапевтических средств в онкологии (цитостатического, антиангиогенного и противовоспалительного эффектов одновременно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансмембранный гликопротеин CD147 вовлечен в целый ряд процессов, включая ангиогенез, воспалительные заболевания и прогрессирование опухоли. При различных типах опухолей наблюдается значительная гетерогенность экспрессии CD147. CD147 способствует инвазии и метастазированию опухолей, стимулируя синтез MMP в соседних фибробластах, и индуцирует химиорезистентность опухолевых клеток, стимулируя в них синтез гиалуронана. При некоторых видах рака экспрессия CD147 настолько повышена, что этот показатель используется в качестве прогностического биомаркера для диагностики ранней ста-

дии заболевания и эффективной терапевтической мишени для некоторых видов рака. Например, прогностическая роль CD147 может быть использована для дальнейшего анализа общей выживаемости пациентов с карциномами, такими как глиома и ХСС [32, 66]. Однако некоторые вопросы остаются невыясненными. В частности, требует дальнейшего изучения возможность развития побочных эффектов при применении анти-CD147-антител. Глубокое понимание регуляции физиологических и патологических механизмов с участием CD147 и взаимодействующих с ним молекул приведет к несомненному прогрессу в технологиях оценки прогноза заболевания и эффективности действия лекарственных препаратов.

Работа выполнена при поддержке государственного задания Министерства образования и науки РФ (№ 12.1223.2017/АР).

ЛИТЕРАТУРА

1. D. Abraham, K. Zins, M. Sioud, et al., *Front. Biosci.*, **13**(14), 5571 – 5579 (2008).
2. M. Adithi, V. Nalini, M. Kandalam, S. Krishnakumar, *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, **29**(6), 399 – 405 (2007).
3. B. C. Amit-Cohen, M. M. Rahat, M. A. Rahat, *Front. Physiol.*, **4**, 178 (2013).
4. S. K. Ayva, A. A. Karabulut, A. N. Akatli, et al., *Pathol. Res. Pract.*, **209**(10), 627 – 634 (2013).
5. R. D. Bell, E. A. Winkler, I. Singh, et al., *Nature*, **485**(7399), 512 – 516 (2012).
6. D. Bhagirath, N. Abrol, R. Khan, et al., *Clin. Chim. Acta*, **413**(19 – 20), 1641 – 1646 (2012).
7. K. Boye, J. M. Nesland, B. Sandstad, et al., *Br. J. Cancer*, **107**(4), 667 – 674 (2012).
8. L. A. Burnett, M. M. Light, P. Mehrotra, R. A. Nowak, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **97**(12), 4613 – 4622 (2012).
9. H. Chen, K. Lam Fok, X. Jiang, H. C. Chan, *Spermatogenesis*, **2**(4), 264 – 272 (2012).
10. L. Chen, Y. Pan, L. Gu, et al., *Exp. Biol. Med.*, **238**(8), 903 – 912 (2013).
11. Y. Chen, X. Gou, X. Ke, et al., *PLoS One*, **7**(7), e40965 (2012).
12. J. W. Choi, Y. Kim, J. H. Lee, Y. S. Kim, *Urology*, **84**(1), 245.e9 – 245.e15 (2014).
13. L. Dai, M. Bratova, B. P. Toole, et al., *Int. J. Cancer*, **131**(4), 834 – 843 (2012).
14. L. Dai, Z. Qin, M. Defee, et al., *Cancer Lett.*, **318**(2), 214 – 220 (2012).
15. J. Fan, S. Wang, S. Yu, et al., *Glycoconj. J.*, **29**(5 – 6), 323 – 334 (2012).
16. M. Fukuoka, M. Hamasaki, K. Koga, et al., *Virchows Arch.*, **461**(4), 457 – 466 (2012).
17. X. Gou, Q. Ru, H. Zhang, et al., *Cancer Sci.*, **100**(5), 837 – 843 (2009).
18. X. Gou, H. Chen, F. Jin, et al., *Pathol. Oncol. Res.*, **20**(2), 475 – 481 (2014).
19. G. D. Grass, L. B. Tolliver, M. Bratova, B. P. Toole, *J. Biol. Chem.*, **288**(36), 26089 – 26104 (2013).
20. G. D. Grass, M. Bratova, B. P. Toole, *J. Cell Sci.*, **125**(3), 777 – 788 (2012).
21. K. Grupp, T. S. Hohne, K. Prien, et al., *Exp. Mol. Pathol.*, **95**(2), 227 – 234 (2013).
22. D. Hambardzumyan, D. H. Gutmann, H. Kettenmann, *Nat. Neurosci.*, **19**(1), 20 – 27 (2016).
23. J. Hao, M. C. Madigan, A. Khatri, et al., *PLoS One*, **7**(8), e40716 (2012).
24. Z. Huang, L. Wang, Y. Wang, et al., *J. Oral Pathol. Med.*, **42**(7), 541 – 546 (2013).
25. L. Jia, S. Wang, H. Zhou, et al., *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **38**(9), 1584 – 1593 (2006).
26. M. J. Kang, H. P. Kim, K. S. Lee, et al., *Proteomics*, **13**(10 – 11), 1714 – 1725 (2013).
27. X. Ke, F. Fei, Y. Chen, et al., *Carcinogenesis*, **33**(8), 1598 – 1607 (2012).
28. X. Ke, L. Li, H. L. Dong, Z. N. Chen, *Oncol. Lett.*, **3**(6), 1249 – 1254 (2012).
29. P. Kirk, M. C. Wilson, C. Heddle, et al., *EMBO J.*, **19**(15), 3896 – 3904 (2000).
30. J. A. Knowles, C. H. Heath, R. Saini, et al., *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **138**(7), 662 – 668 (2012).
31. L. M. Kong, C. G. Liao, F. Fei, et al., *Cancer Sci.*, **101**(6), 1463 – 1470 (2010).
32. L. M. Kong, C. G. Liao, L. Chen, et al., *J. Cell Mol. Med.*, **15**(6), 1415 – 1428 (2011).
33. L. M. Kong, C. G. Liao, Y. Zhang, et al., *Cancer Res.*, **74**(14), 3764 – 3778 (2014).
34. R. Le Floch, J. Chiche, I. Marchiq, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**(40), 16663 – 16668 (2011).
35. H. Y. Li, L. M. Cao, *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, **28**(12), 1254 – 1257 (2012). (In Chinese).
36. J. Li, D. Li, L. Zhang, et al., *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, **43**(2), 103 – 108 (2014). (In Chinese).
37. L. Li, W. Tang, X. Wu, et al., *Clin. Cancer Res.*, **19**(24), 6703 – 6715 (2013).
38. T. Long, J. Su, W. Tang, et al., *Cancer Lett.*, **339**(1), 93 – 101 (2013).
39. S. Mamori, K. Nagatsuma, T. Matsuura, et al., *World J. Gastroenterol.*, **13**(21), 2913 – 2917 (2007).
40. I. Marchiq, R. Le Floch, D. Roux, et al., *Cancer Res.*, **75**(1), 171 – 180 (2015).
41. E. Milia-Argenti, S. Mourah, B. Vallée, et al., *Biochim. Biophys. Acta*, **1840**(8), 2581 – 2588 (2014).
42. T. Miyauchi, Y. Masuzawa, T. Muramatsu, *J. Biochem.*, **110**(5), 770 – 774 (1991).
43. K. Nakamura, J. Kodama, A. Hongo, Y. Hiramatsu, *BMC Cancer*, **12**, 191 (2012).
44. H. Niu, R. Wang, J. Cheng, et al., *Oncol. Rep.*, **30**(1), 246 – 252 (2013).
45. C. Pinheiro, V. Penna, F. Morais-Santos, et al., *J. Transl. Med.*, **12**, 118 (2014).
46. Z. Qin, L. Dai, M. Bratova, et al., *Leukemia*, **25**(10), 1598 – 1609 (2011).
47. X. Y. Ran, J. Huang, H. Z. Zhang, et al., *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, **42**(10), 669 – 674 (2013). (In Chinese).
48. J. S. Redzic, A. A. Kendrick, K. Bahmed, et al., *PLoS One*, **8**(8), e71225 (2013).
49. T. Sameshima, K. Nabeshima, B. P. Toole, et al., *Virchows Arch.*, **442**(6), 577 – 584 (2003).
50. D. K. Saxena, T. Oh-Oka, K. Kadomatsu, et al., *Reproduction*, **123**(3), 435 – 444 (2002).
51. Z. X. Shou, X. Jin, Z. S. Zhao, *Ann. Surg.*, **256**(6), 1014 – 1022 (2012).
52. A. Siu, J. Chang, C. Lee, et al., *J. Calif. Dent. Assoc.*, **41**(11), 831 – 838 (2013).
53. L. Sweeny, Z. Liu, B. D. Bush, et al., *Exp. Cell Res.*, **318**(14), 1788 – 1798 (2012).
54. L. Sweeny, Y. E. Hartman, K. R. Zinn, et al., *Oral Oncol.*, **49**(10), 991 – 997 (2013).
55. J. R. Tsai, H. M. Wang, P. L. Liu, et al., *Cell. Oncol.*, **35**(6), 461 – 471 (2012).

56. Y. Tu, J. Fu, J. Wang, et al., *J. Int. Med. Res.*, **40**(3), 1089 – 1098 (2012).
57. R. E. Tyler, M. M. Pearce, T. A. Shaler, et al., *Mol. Biol. Cell*, **23**(24), 4668 – 4678 (2012).
58. D. M. Voss, R. Spina, D. L. Carter, et al., *Sci Rep.*, **7**(1), 4292 (2017).
59. D. K. Walters, B. K. Arendt, D. F. Jelinek, *Cell Cycle*, **12**(19), 3175 – 3183 (2013).
60. W. J. Wang, Q. Q. Li, J. D. Xu, et al., *Chemotherapy*, **54**(4), 291 – 301 (2008).
61. U. H. Weidle, W. Scheuer, D. Eggle, et al., *Cancer Genomics Proteomics*, **7**(3), 157 – 169 (2010).
62. L. J. Winchester, S. Veeranki, S. Givvimani, S. C. Tyagi, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **93**(7), 577 – 584 (2015).
63. X. Xu, S. Liu, B. Lei, et al., *Mol. Cell Biochem.*, **383**(1 – 2), 1 – 11 (2013).
64. X. Y. Xu, C. Zhi, Y. M. Li, et al., *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, **41**(3), 151 – 155 (2012). (In Chinese).
65. H. Yang, W. Zou, B. Chen, *Cell Biol. Int.*, **37**(10), 1139 – 1142 (2013).
66. M. Yang, Y. Yuan, H. Zhang, et al., *J. Neurooncol.*, **115**(1), 19 – 26 (2013).
67. Q. Yang, Y. Liu, Y. Huang, et al., *PLoS One*, **8**(9), e71048 (2013).
68. D. W. Zhang, Y. X. Zhao, D. Wei, et al., *J. Hepatol.*, **57**(6), 1283 – 1291 (2012).
69. F. Zhang, Y. L. Zeng, X. G. Zhang, et al., *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, **34**(5), 429 – 435 (2013).
70. W. Zhang, P. Zhao, X. L. Xu, et al., *PLoS One*, **8**(8), e67268 (2013).
71. X. Zhang, X. Tang, H. Liu, et al., *Oncol. Rep.*, **27**(4), 1128 – 1134 (2012).
72. S. Zhao, C. Chen, S. Liu, et al., *J. Dermatol. Sci.*, **70**(3), 182 – 189 (2013).
73. Y. Zhao, S. Chen, W. F. Gou, et al., *Cell Cycle*, **12**(17), 2899 – 2913 (2013).
74. S. Zhu, Y. Li, Y. Zhang, et al., *Hepatol. Res.*, **45**(1), 97 – 106 (2015).
75. W. Zou, H. Yang, X. Hou, et al., *Cancer Let.*, **248**(2), 211 – 218 (2007).

Поступила 03.10.18

GLYCOPROTEIN CD147 AS A NEW MOLECULAR TARGET FOR PHARMACOTHERAPY IN ONCOLOGY

Yu. A. Uspenskaya^{1,2}, A. V. Morgun^{1,3}, E. D. Osipova^{1,3},
O. V. Semyachkina-Glushkovskaya², and N. A. Malinovskaya¹

¹ V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

² Krasnoyarsk State Agrarian University, ul. Mira 90, Krasnoyarsk, 660049 Russia

³ Saratov State University, ul. Astrakhanskaya 83, Saratov, 410012 Russia

Transmembrane glycoprotein CD147 exhibits a wide spectrum of functions in healthy human tissues and is involved in many disorders. In recent years a particular interest has been devoted to studying the role of CD147 in carcinogenesis. This review presents current notions about peculiarities of the CD147 expression in tumor tissues, the role of CD147 in tumor invasion, growth and metastasis, and the involvement of CD147 in regulating the sensitivity of tumor cells to chemotherapeutic agents. The possible role of CD147 as a potential molecular marker of tumor progression is discussed. The possibility of using CD147 as an effective therapeutic target in tumor cells for innovative tumor therapies is considered.

Keywords: glycoprotein CD147; matrix metalloproteinases; monocarboxylate transporters; carcinogenesis; chemoresistance; diagnostic biomarker; therapeutic target.