

Л.З. Поліщук
О.Д. Рябцева
Н.Ю. Лук'янова
В.Ф. Чехун

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

Ключові слова: молекули адгезії, CD44, CD24, E-кадгерин, катеніни, інвазія, метастазування, епітеліально-мезенхімальний перехід, мезенхімально-епітеліальний перехід, ракові стовбурові клітини.

Інвазія пухлинних клітин (ПК) та їхнє подальше розповсюдження в органах і системах організму є кардинальними етапами злоякісного росту. Оскільки при останньому відбувається порушення структури нормальних тканин, деякі автори приходять до висновку, що до проблеми інвазії і метастазування пухлин можна підійти з позицій порушення просторової організації тканин, тобто з позицій концепції топобіології як теоретичної основи морфогенезу багатоклітинних систем [1, 2]. Згідно з цією концепцією, розробленою лауреатом Нобелівської премії G.M. Edelman [3] стосовно ембріогенезу, складний процес гісто- та органогенезу тканин пов'язаний із адгезійними властивостями клітин гетерогенної клітинної популяції. Порушення останніх характерні для епітеліально-мезенхімального переходу, що є фундаментальним процесом морфогенезу в ембріональному періоді [4–6], при якому проявляється така характеристика клітин, як пластичність: зменшення міжклітинних зв'язків, делокалізація молекул адгезії (А), порушення щільних контактів між клітинами, зміна епітеліального фенотипу клітин на мезенхімальний, підвищення рухливості [6–8]. Зазначені прояви пластичності клітин, реорганізація їх контактних структур та цитоскелета характерні й для ПК, і сьогодні теоретично обґрунтовують механізми епітеліально-мезенхімального (ЕМП) і мезенхімально-епітеліального (МЕП) переходів у процесах метастазування [9–14]. Тому дослідження змін адгезійних властивостей клітин при їх розвитку належать до ключових питань онкології і привертають все більше уваги дослідників.

Структура і функції адгезійних молекул (АМ). Відкрито декілька сімейств АМ, фізіологічна функція яких полягає в А клітин одна до одної, до ендотелію і екстрацелюлярного матриксу (ЕМ) [15–18]. До них належать SAM (substrate adhesion molecules) — молекули А до субстрату, CJM (cell junctional

МОЛЕКУЛИ АДГЕЗІЇ ТА ЇХ ЗНАЧЕННЯ ПРИ РОЗВИТКУ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

Резюме. Узагальнено дані літератури щодо значення молекул адгезії (А) у патогенезі злоякісних новоутворень. Розглянуті структура і функції цих молекул, механізми порушення А при злоякісному рості. Відзначено роль змін А у метастазуванні і проявах гетерогенності пухлин за метастатичним потенціалом. Охарактеризовані CD44 і CD24 як потенційні маркери ракової стовбурової клітини. Константовано, що дослідження адгезійних молекул є відправною точкою для вивчення ролі змін міжклітинних зв'язків у прогресії злоякісних пухлин, епітеліально-мезенхімальному епітеліальному переходу, а також для характеристики інвазивного та метастатичного фенотипів пухлинних клітин та для розробки нових терапевтичних підходів.

molecules) — молекули клітинних з'єднань, SAM (cell-adhesion molecules) — молекули клітинної А. SAM сприяє А до компонентів ЕМ за рахунок фокальних адгезійних контактів. CJM беруть участь в об'єднанні клітин у тканини завдяки формуванню щільних щільних і адгезійних контактів. SAM мають значення для міжклітинних контактів, у формуванні яких значну роль відіграє мультиструктурна і мультифункціональна АМ — CD44. Її залучено до взаємодії клітина-клітина і клітина-ЕМ, у процеси міграції клітин, хомінг лімфоцитів, гемопоез, презентацію хемокинів, мотогенів і ростових факторів, перенос відповідних сигналів. CD44 також бере участь у накопиченні і внутрішньоклітинній деградації гіалуронової кислоти, у передачі сигналів для апоптозу, впливає на стан макрофагів [19–23]. Взаємодію тканиноспецифічних білків і АМ можна пояснити положеннями морфорегуляторної гіпотези [3], згідно з якою клітини керуються механохімічними циклами експресії SAM і SAM, що й визначає форму клітин, їхню реакцію на зовнішні сигнали, утворення груп клітин шляхом взаємодії їх поверхонь.

Поверхневий клітинний протеїн CD44 — це рецептор гіалуронану (НА), а також деяких інших лігандів, до яких належать остеопоптин, колаген I та IV типів, металопротеїнази ЕМ. Ген CD44 (хромосома 11p13) кодує сім'ю мультифункціональних АМ; його організація включає 20 екзонів, з яких перші і останні 5 постійні, а інші 10 є місцем альтернативного сплайсинга, внаслідок чого визначені численні ізоформи CD44 з різною молекулярною масою (85–230 kDa). Найменша молекула CD44 (85–95 kDa) — стандартна (CD44s), вона також відома як гемопоетична CD44 (CD44H). Ізоформи CD44v8-10 відомі як епітеліальні (CD44E), оскільки експресуються переважно на епітеліальних клітинах [24].

В А клітин також беруть участь інші трансмембранні структури — кадгерини — члени сімейства кальцій-залежних АМ, що обумовлюють міжклітинні

контакти типу «зона злипання» (zona adhaerence). Е-кадгерин (локалізація гена — хромосома 16q22.1) — це глікопротеїн із молекулярною масою 120 kDa, який (як і CD44s) складається із позаклітинного, трансмембранного і цитоплазматичного доменів. Цитоплазматичний домен здатний зв'язуватися з білками цитоскелета через катеніни (субодиниці α — 102 kDa, β — 88 kDa, γ — 80 kDa), утворюючи з останніми кадгерин-катенінові комплекси, які пов'язують Е-кадгерин з іншими мембранними протеїнами. Комплекс CD44-Е-кадгерин-катеніни бере участь у складному процесі передачі сигналів у клітину (Wnt/ катенін сигнальний шлях), у внутрішньоклітинній інтеграції, диференціюванні, запаленні, морфогенезі у нормі і патології [25–29]. Позаклітинні домени Е-кадгерина взаємодіють між собою і обумовлюють А між епітеліальними клітинами та структурну цілісність епітелію. Посттрансляційна регуляція Е-кадгерин-катенінового комплексу обумовлена фосфорилуванням β -катеніна по тирозину. Зміни у фосфорилуванні β -катеніна призводять до зниження функції Е-кадгерин-катенінового комплексу і, таким чином, до зменшення міжклітинної А [30, 31]. Інгібування гена Е-кадгерина відбувається під впливом TGF β через smad2-smd4-LLF1 транскрипційні комплекси або через транскрипційний фактор Snail в ПК епітеліального генезу [32]. У стані, не зв'язаному з Е-кадгерином, β -катенін функціонує як транскрипційний фактор. За умов зв'язування з Е-кадгерином відбувається переключення функції β -катеніна: він перестає функціонувати як транскрипційний фактор, взаємодіє з актиновими мікрофіламентами і бере участь у регуляції реорганізації цитоскелета, що впливає на рухливість клітин [16, 33]. Важливу роль у регуляції активності і стабільності (часу життя) катеніна відіграють пухлинні супресори APC (Adenomatosis Polyposis Coli) та аксін, які стимулюють убіквітинування та деградацію в протеосомах надлишків незв'язаних катенінів.

У CD44-спрямований рух клітин включається сім'я протеїнів ERM (Ezrin, Radixin, Moesin), які виконують функцію лінкерів між актиновими мікрофіламентами цитоскелета і компонентами плазматичної мембрани [34, 35]. На прикладі раку простати продемонстровано взаємодію CD44 з ерзіном шляхом формування комплексу ПК-ендотеліальний контакт, що, безумовно, має значення для інвазії [36, 37]. Дестабілізація кадгеринових контактів може бути обумовлена продуктами онкогенів *src*, *erbB* або *met*, які, володіючи протеїнкіназною активністю, викликають гіперфосфорилування β -катеніна. На експресію α -і β -катенінів впливають епідермальний фактор росту (EGF), гіпоксія в ЕМ [38, 39]; Е-кадгерин — експресія транскрипційного фактора Snail, який є супресором гена Е-кадгерина в епітеліальних ПК [40, 41]. Зі зменшенням експресії Е-кадгерина збільшується концентрація простато-

специфічного антигена і відмічається ефект ЕМП у злоякісних пухлинах простати [42]. З іншого боку Е-кадгерин індукуює МЕП в клітинах яєчника [43]. Раково-асоційований глікопротеїн клітинної мембрани Dysadherin зменшує експресію Е-кадгерина і сприяє появі метастазів [31].

Е-кадгерин (як APC та аксін) належить до супресорів, які контролюють сигнальний шлях β -катенін/Cdk/pRb. Зміни структури і функції гена Е-кадгерина (мутації, делеції, метилування), які спостерігають у злоякісних пухлинах молочної залози (МЗ), яєчника, шлунково-кишкового тракту, обумовлюють зміни експресії білка або його локалізації у клітині, що в свою чергу сприяє накопиченню в ядрах і прояву транскрипційної активності β -катеніна, порушенню міжклітинної А, стимуляції клітин до проліферації та інвазії [44]. З мутаціями в генах Е-кадгерина, APC та аксіна асоційовані як спорадичні пухлини шлунково-кишкового тракту, так і спадкові їх форми (сімейний аденоматозний поліпоз товстої кишки). Хоча мутації в гені Е-кадгерин виявляють нечасто, проте за їх наявності частіше діагностують низькодиференційовані форми пухлин.

Слід також указати на значення А клітин до білків ЕМ, що викликає активацію різних сигнальних шляхів і впливає на експресію генів. Головним компонентом ЕМ є НА, який бере участь у механізмах рухливості, прилипання і проліферації клітин [45], особливо ПК з експресією CD44 [46, 47]. При застосуванні відповідних антитіл продемонстровано, що anti-CD44s інгібує А, рухливість та інвазію ПК, при цьому через НА молекула CD44s задіяна в усіх зазначених процесах, тоді як CD44v6 — лише у рухливості ПК. Встановлено надзвичайно важливий факт — саме сумісна активація рецепторів НА, CD44 і EGFR обумовлює мотогенну активацію клітин [48]. На останню можуть впливати також фібробласти, у тому числі раково-асоційовані (cancer associated fibroblasts — CAFs), які відіграють суттєву роль у прогресії раку [44, 49]. На лінії клітин PC3 (рак простати) встановлено, що рівень активності матричної металопротеїнази (MMP-9) відображає експресію CD44 на поверхні клітин, що має значення для їх міграції [24]. Сумісну роль MMP і АМ при рості і прогресії відображено у ряді робіт [50, 51]. На підставі вищевказаного можна зробити висновок, що А і міграція є головними функціями клітин, які через генну експресію і сигнальні шляхи інтегровані у процеси формування, підтримки і ремодуляції тканин багатоклітинного організму в нормі і патології.

Значення міжклітинної А при злоякісному рості. Як свідчать дані літератури, порушення міжклітинної А відмічаються у багатьох злоякісних пухлинах: остеосаркоми, рак щитоподібної залози, уротеліального тракту, товстої кишки, легені та інші [35, 52–55]. Проте єдиної думки щодо значення АМ як маркерів малігнізації немає.

Так, порівняно з нормальними клітинами, підвищена експресія CD44 відзначена при доброякісній патології багаточарового плоского епітелію шкіри (плоский лишай) та ендометріозі [56]. Водночас експресія CD44(s) та його варіантів CD44v6 і CD44v7-8 відмічається і у базальних клітинах нормального епітелію, і у CIN (cervical intraepithelial neoplasia), і у клітинах інвазивного плоскоклітинного раку шийки матки. У нормальному бронхіальному епітелії CD44(s), CD44v6 і CD44v7-8 імуногістохімічним методом не виявляються; експресія CD44 у злоякісних пухлинах легені варіабельна і залежить від гістологічної форми раку: більша експресія цих АМ характерна для високодиференційованого плоскоклітинного раку порівняно з муцинозним раком, при цьому різниця між експресією молекул CD44 у поверхневих і глибоких ділянках пухлини відсутня [57].

Епітелій протоків і міоепітелій МЗ експресує CD44s в усіх випадках (100%) норми і доброякісних новоутворень. З появою атипії і злоякісної трансформації ця експресія значно знижується і становить 83% у клітинах Ca in situ, 46 і 26% відповідно при I та II стадії протокової карциноми. Обернений напрям змін спостерігають для експресії CD44v6: 0% — у нормальній МЗ, 15% — за умови інтрадуктальної гіперплазії, 100% — при Ca in situ, 82–94% відповідно при I та II стадії інфільтруючої протокової карциноми, 100% — у метастазах (М) раку у лімфатичні вузли (ЛВ); інтенсивна дифузна експресія відзначена не лише в інфільтруючих карциномах МЗ, але й навколо пухлинних осередків у ЛВ. На підставі цього констатовано, що зменшення експресії CD44s супроводжується збільшенням експресії CD44v6 і стромального НА у карциномах МЗ, а разом узяті ці молекулярні маркери відіграють важливу роль у розвитку і прогресії цих пухлин [53, 54].

Експресія CD44 значно підвищена на мембрані клітин папілярного раку щитоподібної залози, що сприяє його прогресії і метастазуванню, проте у хворих на рак із супутнім аутоімунним тиреоїдитом такий феномен не відмічали [63].

В іншій роботі показано, що експресія CD44 порівняно більша у хворих на рак різного генезу (рак шийки матки, МЗ, нирки, легені, сечового міхура) з регіонарними М, ніж без них. Мембранна експресія Е-кадгерина і β-катеніна, навпаки, має негативну кореляцію із наявністю М незалежно від гістологічного типу і локалізації злоякісних пухлин [58]. Імуногістохімічний аналіз первинних меланом із МкАТ проти всіх ізоформ CD44 показав, що підвищена експресія CD44 виявлена у 74%, при цьому вона корелювала із розповсюдженістю пухлини [59]. Встановлено також залежність АМ від ступеня диференціювання ПК: гіперекспресія CD44v7-v8 збільшувалась пропорційно ступеням диференціювання раку простати за Глісоном (Gleason) [60] і зменшувалась зі збільшенням стадії уротеліального раку [61].

У низькодиференційованих карциномах сечового міхура визначено не лише збільшення експресії CD44, але й перерозподіл білка із клітин у строму, особливо у випадках із судинною інвазією ПК і М у ЛВ [62]. В іншому дослідженні показано суттєве зниження експресії CD44, Е-кадгерина і β-катеніна в карциномах з уротелію з прогресуючим перебігом і визначено, що експресія CD44 є незалежним фактором виживаності хворих [61].

ПК неінвазивного раку простати експресують ізоформи CD44 з високою молекулярною вагою (CD44v3-v10), які протидіють функції CD44s шляхом редукції А та інвазії судин через негативний вплив MMP-14. Хоча при раку простати, крім ізоформ CD44 v7-v10, експресується ще один маркер клітинної А Muc18, інвазія більше асоційована з гіперекспресією CD44v9, ніж з експресією Muc18 [36]. Ці факти ще раз підкреслюють роль CD44 як супресора метастазування раку простати [64].

Відомо, що рак яєчника (РЯ) характеризується частими рецидивами і резистентністю до цитостатиків. Клітини, що виділені із солідних осередків РЯ та із асцитів хворих, характеризуються експресією CD44, MyD88, активністю транскрипційного фактора NFκB, продукцією цитокінів і хемокінів. Згідно з деякими дослідженнями, при підвищеній експресії CD44 у клітинах РЯ перебіг пухлинного процесу більш сприятливий [65], а експресія варіантів сплайсингу CD44v має певну залежність від гормонального статусу хворих на РЯ [66]. Неоднозначними є результати досліджень зв'язку експресії АМ і проліферації ПК. Збільшення експресії CD44 у відповідь на стимуляцію EGF відіграє значну роль в інвазії астроцитом, подібний зв'язок не виявлено у колоректальній карциномі. В останній також не спостерігали асоціації між експресією CD44v6 і PCNA. Водночас про значення адгезійних властивостей ПК у проліферативному потенціалі пухлин свідчать дані, згідно з якими відновлення експресії Е-кадгерина у ракових клітинах за допомогою генно-інженерних конструкцій викликало значне зменшення проліферації та перехід від інвазивного до неінвазивного фенотипу.

Останніми роками все більше дослідників схилиються до думки, що у процесах клітинно-клітинних взаємодій, регуляції проліферації і Азадіяна ще одна молекула поверхні клітин із функціями онкобілка — CD24. Встановлено її високу експресію (від 45 до 85%) у ПК яєчника, МЗ, шлунка, простати, підшлункової залози, її значення у злоякісній трансформації клітин і рості новоутворень; проте її сигнальні шляхи остаточно не визначені [12, 67]. Цитоплазматична експресія CD24 у клітинах раку шлунка (аденокарциноми дифузного типу) свідчить про інвазивні потенції ПК і несприятливий прогноз [68]. Експресія CD24 пов'язана також із гетерогенністю і прогресією ПК. Такі властивості цієї поверхневої молекули пояснюються тим, що вона є лігандом Р-селектину, тромбоцитів і ендотелію [23, 69].

Таким чином, наведені вище дані свідчать про експресію АМ як при доброякісній патології, так і в злоякісних пухлинах, при цьому в значній частині досліджень акцентують увагу на асоціації експресії АМ із прогресивним ростом злоякісних пухлин різного генезу.

Значення АМ у розвитку М. Відомо, що в основі інвазії та метастазування лежить стійка дестабілізація міжклітинних контактів. Серед останніх виділяють гомологічну А — зв'язок між однорідними клітинами, і гетерологічну — зв'язок між неоднорідними клітинами або між клітинами та іншими структурами. Саме зміна типу адгезійності — від гомологічної до гетерологічної є фактором, що обумовлює дисемінацію ПК, оскільки збільшується можливість вже відокремлених ПК вступати в контакти з іншими структурами (клітинами, тканинами). Типи А можуть обумовлювати кадгерини, що підтверджується результатами клінічних досліджень. У пухлинах хворих на немілоклітинний рак легені з М у головний мозок відзначали сильну експресію Е-кадгерина (3+), що дозволило авторам за цим показником розрахувати навіть ризик розвитку М [70]. Експресія CD44 пов'язана із метастатичними властивостями клітин нейробластоми [71], меланоми [59], несприятливим прогнозом РЯ [65].

Викликають інтерес результати дослідження метастатичного потенціалу клітин раку товстої кишки (РТК). Імуногістохімічний аналіз АМ у первинних пухлинах товстої кишки, їх М у ЛВ і печінку показав, що у випадках раку з віддаленими М відмічається, з одного боку, редукція вмісту Е-кадгерина у ПК, з іншого — акумуляція катеніна у цитоплазмі, а на певному етапі його накопичення і в ядрах клітин. Ці зміни виявляють у первинних пухлинах, іноді задовго до розвитку М, і, на думку автора, є факторами несприятливого прогнозу РТК [55]. Отже, не лише експресія АМ, але навіть особливості їх розподілу можуть відображати властивості пухлини і потенційну можливість розвитку М.

Важливо також відзначити складні механізми взаємодії клітин і ЕМ, тому що останній, у свою чергу, може сприяти експресії ПК рецепторів, специфічних для складових ЕМ. Значна роль у розвитку М відводиться білкам базальних мембран і ЕМ — ламініну і фібронектину [72]. При трансформації клітин кількісний і якісний склад цих білків змінюється: у більшості пухлин знижена кількість фібронектину, а синтез модифікованих інтегринів сприяє міграції клітин через сполучну тканину і стінки капілярів. На другій, більш пізній стадії, контакт між ПК і ендотелієм закріплюється завдяки експресії АМ VCAM-1 та ICAM-1. Слід зазначити, що інтегринові контакти стійкіші, ніж селектинові, і в цьому має значення інтегрин-альфа, який експресується багатьма типами ПК. Інвазія субендотеліального матрикса обумовлена не лише CD44, а й змінами експресії ПК інтегринових та неінтегринових рецепторів ламініна і фібронектина

[30, 73]. Підвищена експресія перших і знижена — других є необхідною умовою для набуття ПК інвазивного та метастатичного фенотипів.

Для цілеспрямованої А циркулюючих ПК до ендотелію судин має значення вуглеводне розпізнавання, оскільки як ПК, так і ендотеліоцити несуть на своїй поверхні різні олігосахариди у складі мембранних глікопротеїнів або гліколіпідів. Олігосахариди на поверхні ПК можуть визначати вибірковість їх метастазування у різні органи. За умов зміни вуглеводних детермінант ПК втрачають здатність прикріплюватися до ендотелію і формувати М. У той же час початкова слабка А може підсилюватись активацією ендотелію тромбіном, гістаміном, різними цитокінами. Так, на експериментальній моделі in situ продемонстровано, що початкова А ПК до капілярів легені підтримується тромбоцитами [74, 75].

Відомо, що клітини у межах однієї пухлини характеризуються значною генетичною і функціональною гетерогенністю, яка зберігається при їх метастазуванні, що документується великою кількістю морфологічних, гістохімічних, імуногістохімічних, молекулярно-біологічних досліджень. Згідно з даними літератури вважається, що М виникає шляхом відбору клітин з певного клону пухлини і є пізнім явищем в еволюції пухлинного росту, тому гетерогенність клітин, яка існує у первинній пухлині, може зберігатися й у М. Так, експресія CD44 у М в ЛВ була подібна до такої у клітинах первинної пухлини [57]. Останнім часом з'являються дані, що здатність пухлин до метастазування може бути закладена в геномі конкретної ПК, і ці дані перевертують із концепцією стовбурової ракової клітини. Ймовірно, при розвитку М мають значення особливості порушень взаємодії стовбурової ракової клітини з мікрооточенням (niche) [76, 77]. АМ обумовлюють взаємодію між клітинами і ЕМ під час інвазії і метастазування, проте наявності порушень лише А для розповсюдження ПК недостатньо, хоча такі порушення можуть підсилювати або знижувати інвазивний ріст пухлин.

Останніми роками у процесах метастазування все більше уваги приділяється ЕМП, який може генерувати механізми метастазування, у тому числі рухливість клітин, їх дедиференціювання, прогресію та резистентність ПК до цитостатиків [77, 78]. Переміщення клітин регулюється спеціальними білками цитоскелета, медіаторами, які виробляють клітини органа-мішені і ЕМ [79]. Для міграції клітин має значення активність MMP-9 та експресія CD44 на поверхні клітин, що визначено на лінії клітин PC3 (рак простати) [24]. Складні мембранні молекули, такі як гепарансульфатні протеоглікани (heparan sulfate proteoglycans — HSPGs), беруть участь у передачі просторової інформації від мікрооточення до клітин, викликаючи у залежності від сигналу їх А або міграцію [80], при цьому у мігруючих у периферичній крові клітинах злоякісної меланоми

виявлені маркери стовбурових ракових клітин [81]. Отже, поведінка клітини залежить від комплексу координуваних сигналів, що поступають від поверхневих протеїнів через механізми А, опосередкованих інтегринами [30, 82].

Важливим і остаточно не з'ясованим питанням онкології залишається органоспецифічність М. Встановлено, що органоспецифічна А ПК до компонентів ЕМ модифікується умовами мікрооточення; крім того, на метастазуючі ПК, що циркулюють у периферичній крові, впливають також гідродинамічні потоки. Важливу роль відіграє кіназа фокальних контактів (ФАК — focal adhesion kinase) — ключовий фермент для стимуляції сигнальних каскадів, ініційованих інтегринами, який бере участь у ранніх етапах формування М [75]. Критичну роль у органоспецифічності метастазування (зокрема в печінку) відіграє хемокіновий рецептор CXCR4, про що свідчать результати експериментальних досліджень з формування М у печінку клітинних ліній гепатоми HEP-G2 і РТК HT-29LMM [74]. З огляду на наведене вище звертають увагу дані про роль у канцерогенезі білка Wnt — ключового регулятора індивідуального розвитку. Цей білок здатний поляризувати клітини і стимулювати їхнє спрямоване переміщення навіть у випадках, коли клітини не контактують між собою, причому це стосується як ембріональних, так і ПК [83]. Такий безумовно важливий факт потребує подальшого дослідження ролі цього білка у процесах А ПК та їх метастазування.

CD44 і CD24 як потенційні маркери ракової стовбурової клітини. Останніми роками з'являється все більше доказів про існування особливої субпопуляції ПК, які належать до ракових стовбурових клітин (Cancer Stem Cells — CSC), від яких, усвою чергу, залежить ріст пухлин, розвиток рецидивів після лікування і М [84–87]. Для дослідження ефектів малігнізації і фундаментальних властивостей злоякісних солідних пухлин з урахуванням концепції стовбурових клітин запропоновано математичну модель [88]. Згідно з нею пухлини з наявністю CSC-фенотипу швидше проявляють інвазійні властивості, ніж пухлини без такого фенотипу, їх клітинна гетерогенність вища, що може бути причиною резистентності таких клітин до поліхіміотерапії і променевої терапії [89, 90]. Незважаючи на ряд досліджень щодо CSC [85, 91, 92], залишаються невідомими родоначальні клітини, з яких виникає CSC. Це нормальні стовбурові клітини, в яких порушені процеси проліферації, чи більш диференційовані популяції клітин, що стали здатними до самооновлення? Вирішення цих питань потребує подальших досліджень, хоча вже тепер існують поодинокі дані про роль стовбурових клітин при патогенезі пухлинного росту [93] і описано WNT сигнальний шлях у CSC солідних пухлин [94, 95].

Згідно з даними літератури, маркером CSC є експресія CD133 (prominin-1), яку виявлено у ПК різного генезу. Хоча цей трансмембранний білок

відмічено і в нормальних стовбурових клітинах, вважають, що у CSC він гіперекспресований. Ідентифіковані наступні фенотипи CSC: CD44⁺, CD133⁺ (рак простати), CD44⁺, CD24⁺, ESA⁺ (ESA — epithelial specific antigen) (рак підшлункової залози), CD44⁺EpCAM⁺ (колоректальний рак), CD44⁺CD166⁺ (колоректальний рак), CD44⁺CD24^{low} (рак молочної залози). Клітини з фенотипом CD44⁺CD24^{low} представляють невелику популяцію первинного раку МЗ, але вони асоціюються із самооновленням і значним туморогенним потенціалом [21, 96]. З іншого боку, існують дані, що за наявності клітинного фенотипу CD44⁺CD24^{low} перебіг пухлинного процесу не характеризується рецидивами, оскільки вони піддаються дії цитостатиків, зокрема герцептину [85], і, навпаки, за наявності фенотипу CD44⁺CD24⁺ виживаність хворих значно гірша [97]. Значний інтерес викликає дослідження, в якому клітини з CSC-фенотипом (CD44⁺CD24⁺ESA⁺) у пухлинах підшлункової залози становлять лише 0,2–0,8% всіх ПК, але характеризуються значним туморогенним потенціалом, який перевищує у багато разів потенціал інших ПК без такого молекулярного фенотипу [98]. При вивченні експресії CD44 в 6 клітинних ліній раку шлунка встановлено, що експресія цього маркера відмічена лише в 3 (MKN-45, MKN-74, NCI-N87). Клітини з фенотипом CD44⁺ формували сфероїди при культивуванні і відзначалися туморогенністю. Інші потенціальні маркери CSC, такі як CD24, CD133, CD166, SSEA-1 і SSEA-4 (stage-specific embryonic antigen-1 і -4), не корелювали зі згаданими ознаками. Клітини з фенотипом, подібним до CSC, виявляють у кістковому мозку хворих на ранній рак МЗ, причому такий фенотип відмічали в усіх клітинах, позитивних на цитокератини [99]. У дослідженні, присвяченому скринінгу популяції клітин РТК, виявлено групу клітин із гіперекспресією CD44. Ці клітини мали всі властивості CSC: здатність до самооновлення і швидкого формування пухлин, аналогічних материнській пухлині, причому для формування нової пухлини потрібно було всього 10 клітин із гіперекспресією CD44, що в 10–50 разів перевищувало туморогенність інших ПК [96]. Характерною ознакою CD44⁺ клітин раку шлунка була підвищена резистентність до хіміотерапії або променевого впливу, в якій важливу роль відіграють ряд сигнальних каскадів, у тому числі EGF/EGFR, SCF (stem cell factor), Notch і/або Wnt/beta-catenin [100]. Тому можна зробити висновок, що хоча гіперекспресія білка CD44 не є єдиним молекулярним маркером CSC, виявлення такої експресії є відправною точкою для подальшого вивчення характеристик цих клітин в аспекті їх міжклітинних зв'язків та змін під час ЕМП і МЕР.

Таким чином, аналіз літературних даних свідчить, що А ПК є актуальною і важливою, але ще остаточно не вирішеною проблемою онкології, особливо тих її розділів, які стосуються патогенезу, інвазії і метастазування пухлин. Наведені в огляді резуль-

тати клінічних, імуногістохімічних і молекулярно-біологічних досліджень переконують, що А клітин одна до одної, до ендотелію і компонентів ЕМ є складним біологічним процесом, реалізація якого залежить від багатьох факторів — особливостей і стану комплексу CD44-кадгерин-катенін-цитоскелет та інших АМ в ПК, з одного боку, та ЕМ і стану ендотелію судин — з іншого. Міжклітинні взаємодії важливі не лише для збереження структури тканини в нормі, вони мають кардинальне значення для міграції ПК, інвазії у підлеглу строму, метастазування. Реалізація зазначених процесів відбувається за умов координації ПК та функціонування ряду сигнальних шляхів. Можна зробити висновок, що трансмембранна молекула CD44 та пов'язані з нею протеїни здійснюють «моніторинг» за функцією клітин і змінами ЕМ, впливаючи таким чином на такі важливі клітинні процеси, як диференціація, проліферація, інвазія, метастазування. Визначення субпопуляції клітин із фенотипом CD44⁺CD24⁺ є перспективним напрямком досліджень для встановлення ролі АМ як у рості пухлин, так і у їх прогресії, а також як молекулярної мішені для терапевтичних впливів.

ЛІТЕРАТУРА

- Engler AJ, Humbert PO, Wehrle-Haller B, *et al.* Multiscale Modeling of Form and Function. *Science* 2009; **324**: 208–12.
- Бродський ВЯ. Клеточная теория. Развитие в исследованиях межклеточных взаимодействий. Онтогенез 2009; **40**: 323–33.
- Edelman GM. Expression of cell adhesion molecules during embryogenesis and regeneration. *Exp Cell Res* 1985; **161**: 1–16.
- Hay ED. An overview of epithelio-mesenchymal transformation. *Acta Anat (Basel)* 1995; **154**: 8–20.
- Ip YT, Gridley T. Cell movements during gastrulation: Snail dependent and independent pathways. *Curr Opin Genet Dev* 2002; **12**: 423–9.
- Chaffer CL, Thompson EW, Williams ED. Mesenchymal to epithelial transition in development and disease. *Cells Tissues Organs* 2007; **185**: 7–19.
- Friedl P, Wolf K. Plasticity of cell migration: a multiscale tuning model. *J Exp Med* 2010; **18**: 11–9.
- Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; **7**: 131–42.
- Копнин БП. Современные представления о механизмах злокачественного роста. X Рос онкол конгресс. Москва, 2006: www.rosoncweb.ru/congress/ru/10/35.htm.
- Thompson EW, Newgreen DF, Tarin D. Carcinoma invasion and metastasis: A role for epithelial-mesenchymal transition? *Cancer Res* 2005; **65**: 5991–5.
- Kang Y, Massague J. Epithelial-mesenchymal transitions: Twist in development and metastasis. *Cell* 2004; **118**: 277–9.
- Christiansen JJ, Rajasekaran AK. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis. *Cancer Res* 2006; **66**: 8319–26.
- Hugo H, Ackland ML, Blick T, *et al.* Epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transitions in carcinoma progression. *J Cell Physiol* 2007; **213**: 374–83.
- Gos M, Miłozewska J, Przybyszewska M. Epithelial-mesenchymal transition in cancer progression. *Postepy Biochem* 2009; **55**: 121–8.
- Lessan K, Aguiar DJ, Oegema T, *et al.* CD44 and B1 integrin mediate ovarian carcinoma cell adhesion to peritoneal mesothelial cells. *Amer J Pathol* 1999; **154**: 1525–37.

- Legg JW, Lewis CA, Parsons M, *et al.* A novel PKC-regulated mechanism controls CD44-ezrin association and directional cell motility. *Nat Cell Biol* 2007; **4**: 399–407.
- Morgan MR, Humphries MJ, Bass MD. Syntregistic control of cell adhesion by integrins and syndecans. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; **8**: 957–69.
- Marhaba R, Zöller M. CD44 in cancer progression: adhesion, migration and growth regulation. *J Mol Histol* 2004; **35**: 211–31.
- Trzpis M, McLaughlin PMJ, de Leij LMFH, *et al.* Epithelial Cell Adhesion Molecule: More than a Carcinoma Marker and Adhesion Molecule. *Am J Pathol* 2007; **171**: 386–95.
- Cui W, Ke JZ, Zhang Q, *et al.* The intracellular domain of CD44 promotes the fusion of macrophages. *Blood* 2006; **107**: 796–805.
- Sheridan C, Kishimoto H, Fuchs RK. CD44⁺/CD24⁺ breast cancer cells exhibit enhanced invasive properties: an early step necessary for metastasis. *Breast Cancer Res* 2006; **8**: R59.
- Naot D, Sionov RV, Ish-Shalo D. CD44: structure, function, and association with the malignant process. *Adv Cancer Res* 1997; **71**: 241–319.
- Polyak K, Shiptsin M, Campbell-Marrotta LL, *et al.* Breast tumor heterogeneity: causes and consequences. VIII Breast Cancer Conference: Latest Advances in Breast Cancer. Madrid, Spain, 2009. *Breast Cancer Res* 2009; **11** (Suppl 1): S18doi.
- Desai B, Rogers MJ, Chellaiah MA. Mechanisms of osteopontin and CD44 as metastatic principles in prostate cancer cells. *Mol Cancer* 2007; **6**: 18.
- Fodde R, Brabletz T. Wnt/beta-catenin signaling in cancer stemness and malignant behavior. *Curr Opin Cell Biol* 2007; **19**: 150–8.
- Klymkowsky MW. Beta-catenin and its regulatory network. *Hum Pathol* 2005; **36**: 225–7.
- Bolos V, Peinado H, Perez-Moreno MA, *et al.* The transcription factor Slug represses E-cadherin expression and induces epithelial to mesenchymal transitions: A comparison with Snail and E47 repressors. *J Cell Sci* 2003; **116**: 499–511.
- Gordan JD, Bertout JA, Hu CJ, *et al.* Hypoxia attenuates the expression of E-cadherin via up-regulation of SNAIL in ovarian carcinoma cells. *Amer J Pathol* 2007; **163**: 1437–47.
- Bourrignon LY, Iida N, Welsh CF, *et al.* Involvement of CD44 and its variant isoforms in membrane-cytoskeleton interaction, cell adhesion and tumor metastasis. *J Neurooncol* 1995; **26**: 201–8.
- Schmidt S, Friedl P. Interstitial cell migration: integrin-dependent and alternative adhesion mechanisms. *Cell Tissue Res* 2010; **339**: 83–92.
- Ino Y, Gotoh M, Sakamoto M, *et al.* Dysadherin, a cancer-associated cell membrane glycoprotein, down-regulates E-cadherin and promotes metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; **99**: 365–70.
- Nawshad A, Medici D, Liu CC, *et al.* TGFbeta3 inhibits E-cadherin gene expression in palate medial-edge epithelial cells through a Smad2-Smad4-LEF1 transcription complex. *J Cell Sci* 2007; **120**: 1646–53.
- Schroeder JA, Adriance MC. MUC1 alters beta-catenin-dependent tumor formation and promotes cellular invasion. *Oncogene* 2003; **22**: 1324–32.
- Ng T, Parsons M, Hughes WE, *et al.* Ezrin is a downstream effector of trafficking PKC-integrin complexes involved in the control of cell motility. *EMBO J* 2001; **20**: 2723–41.
- Boldrini P, Peres SV, Morini S, *et al.* Immunoreexpression of Ezrin and CD44 in patients with osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; **32**: e213–7.
- Harrison GM, Davies G, Martin TA, *et al.* Distribution and expression of CD44 isoforms and Ezrin during prostate cancer-endothelium interaction. *Int J Oncol* 2002; **21**: 935–40.
- Harrison GM, Davies G, Martin TA, *et al.* The influence of CD44v3-v10 on adhesion, invasion and MMP-14 expression in prostate cancer cells. *Oncol Rep* 2006; **15**: 199–206.

38. Lu Z, Ghosh S, Wang Z, *et al.* Downregulation of caveolin-1 function by EGF leads to the loss of E-cadherin, increased transcriptional activity of beta-catenin, and enhanced tumor cell invasion. *Cancer Cell* 2003; **4**: 499–515.

39. Plumb CL, Adamcic U, Shahrzad S, *et al.* Modulation of the tumor suppressor protein {alpha}-catenin by ischemic microenvironment. *Am J Pathol* 2009; **175**: 1662–74.

40. Rosivatz E, Becker KF, Kremmer E, *et al.* Expression and nuclear localization of Snail, an E-cadherin repressor, in adenocarcinomas of the upper gastrointestinal tract. *Virchows Arch* 2006; **448**: 277–87.

41. Battle E, Sancho E, Franci C, *et al.* The transcription factor snail is a repressor of E-cadherin gene expression in epithelial tumour cells. *Nat Cell Biol* 2000; **2**: 84–9.

42. Veveris-Lowe TL, Lawrence MG, Collard RL, *et al.* Kallikrein 4 (hK4) and prostate-specific antigen (PSA) are associated with the loss of E-cadherin and an epithelial-mesenchymal transition (EMT)-like effect in prostate cancer cells. *Endocr Relat Cancer* 2005; **12**: 631–43.

43. Auersperg N, Pan J, Grove BD, *et al.* E-cadherin induces mesenchymal-to-epithelial transition in human ovarian surface epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; **96**: 6249–54.

44. Wadlow PC, Wittner BS, Finley SA, *et al.* Systems level modeling of cancer-fibroblast interaction. *PLoS One* 2009; **4**: e6888.

45. Simpson MA, Lokeshwar VB. Hyaluronan and hyaluronidase in genitourinary tumors. *Front Biosci* 2008; **13**: 5664–80.

46. Sugahara KN, Hirata KN, Tanaka T, *et al.* Chondroitin sulfate E fragments enhance CD44 cleavage and CD44-dependent motility in tumor cells. *Cancer Res* 2008; **68**: 7191–9.

47. Sugahara KN, Murai T, Nishinakamura H, *et al.* Hyaluronan oligosaccharides induce CD44 cleavage and promote cell migration in CD44-expressing tumor cells. *J Biol Chem* 2003; **278**: 32259–65.

48. Afify A, Purnell P, Nguyen L. Role of CD44s and CD44v6 on human breast cancer cell adhesion, migration, and invasion. *Exp Mol Pathol* 2009; **86**: 95–100.

49. Xing F, Saidou J, Watabe K. Cancer associated fibroblasts (CAFs) in tumor microenvironment. *Front Biosci* 2010; **15**: 166–79.

50. Осинский СП, Глузман ДФ, Клифф Й и др. Молекулярная диагностика опухолей. Киев, 2007. 246 с.

51. Ганусевич ИИ. Роль матричных металлопротеиназ (ММП) при злокачественных новообразованиях. I. Характеристика МСМП, регуляция их активности, прогностическое значение. *Онкология* 2010; **43**: 10–6.

52. Okamoto I, Tsuiki H, Kenyon LC, *et al.* Proteolytic Cleavage of the CD44 Adhesion Molecule in Multiple Human Tumors. *Amer J Pathol* 2002; **160**: 441–7.

53. Afify A, McNiel MA, Braggin J, *et al.* Expression of CD44s, CD44v6, and hyaluronan across the spectrum of normal-hyperplasia-carcinoma in breast. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2008; **16**: 121–7.

54. Afify A, Purnell P, Nguyen L. Role of CD44s and CD44v6 on human breast cancer cell adhesion, migration, and invasion. *Exp Mol Pathol* 2009; **86**: 95–100.

55. Делекторская В, Перевощиков А, Головкин ДА. Молекулы межклеточной адгезии как факторы инвазии и метастазирования при раке толстой кишки. *Мол мед* 2007; (1): 50–4.

56. Klemm PAB, Carver JG, Koninck P, *et al.* Endometrial cells from women with endometriosis have increased adhesion and proliferative capacity in response to extracellular matrix components: towards a mechanistic model for endometriosis progression. *Hum Reprod* 2007; **22**: 3139–47.

57. Ylagan LR, Scholes J, Demopoulos R. CD44.A Marker of Squamous Differentiation in Adenosquamous Neoplasms. *Arch Pathol Labor Med* 2000; **124**: 212–5.

58. Завалишина ЛЭ. Молекулярно-биологические факторы инвазивного роста и метастазирования рака при морфологическом исследовании. Дис ... д-ра биол наук: 14.00.14. Москва, 2006. 292 с.

59. Бонитсис Н, Батистату А, Карантима С и др. Роль кадгерин/катенинового комплекса при злокачественной меланоме. *Онкология* 2006; **28**: 187–94.

60. Iczkowski KA, Bai S, Pantazis CG. Prostate cancer over expresses CD44 variants 7–9 at the messenger RNA and protein level. *Anticancer Res* 2003; **23**: 3129–40.

61. Klatte T, Seligson DB, Rao GY, *et al.* Absent CD44v6 expression is an independent predictor of poor urothelial bladder cancer outcome. *J Urol* 2010; **183** (6): 2403–8.

62. Андреева ЮЮ. Морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза рака мочевого пузыря. [Автореф дис ... докт мед наук]. Киев, 2009. 43 с.

63. Nishiyama M, Takeda K, Moriki T, *et al.* Hashimoto thyroiditis alters CD44 expression in thyroid papillary carcinoma with nodal metastasis. *Endocr J* 2000; **47** (Suppl): P-408.

64. Omara-Opyene, Qui J, Shah GV, *et al.* Prostate cancer invasion is influenced more by expression of a CD44 isoform including variant 9 than by Muc18. *Lab Inv* 2004; **84**: 894–907.

65. Sillanpaa S, Anttila MA, Voutilainen K, *et al.* CD44 expression indicates favorable prognosis in epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2003; **9**: 5318–24.

66. Sticker E, Vogl FD, Denking T, *et al.* Soluble CD44 splice variants and pelvic lymph node metastasis in ovarian cancer patients. *Int J Mol Med* 2000; **6**: 595–601.

67. Sagiv E, Arber N. The novel oncogene CD24 and its arising role in the carcinogenesis of the GI tract: from research to therapy. *Expt Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; **2**: 125–33.

68. Chou YY, Jeng YM, Lee TT, *et al.* Cytoplasmic CD24 expression is a novel prognostic factor in diffuse-type gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; **14**: 2748–58.

69. Lim SC, Oh SH, Lim SC, *et al.* The role of CD24 in various human epithelial neoplasias. *Pathol Res Pract* 2005; **201**: 479–86.

70. D'Amico TA, Aloia TA, Moore M-B, *et al.* Predicting the sites of metastases from lung cancer using molecular biologic markers. *Ann Thorac Surg* 2001; **72**: 1144–8.

71. Valentiner U, Valentiner FU, Schumacher U. Expression of CD44 is associated with a metastatic pattern of human neuroblastoma cells in a SCID mouse xenograft model. *Tumor Biol* 2008; **29**: 152–160.

72. Kleinman HK, Martin GR. Matrigel: basement membrane matrix with biological activity. *Semin Cancer Biol* 2005; **15**: 378–86.

73. Lad Y, Harburger DS, Calderwood DA. Integrin cytoskeletal interactions. *Methods Enzymol* 2007; **426**: 69–84.

74. Gassman P, Haier J, Schluter K, *et al.* CXCR4 regulates the early extravasation of metastatic tumor cells in vivo. *Neoplasia* 2009; **11**: 651–61.

75. Sengbusch A von, Gassmann P, Fisch KM, *et al.* Focal adhesion kinase regulates metastatic adhesion of carcinoma cells within liver sinusoids. *Am J Pathol* 2005; **166**: 585–96.

76. Baird L, Terskikh. The tumor microenvironment. *Adv Exp Med Biol* 2010; **671**: 67–73.

77. Hill RP, Marie-Egyptienne DT, Hedley DW, *et al.* Cancer stem cells, hypoxia and metastasis. *Семин радиац онкол* 2009; **19**: 106–11.

78. Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, *et al.* Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. *Cancer Sci* 2010; **101**: 293–9.

79. Willipinski-Stapelfeldt B, Riethdorf S, Assmann V, *et al.* Changes in cytoskeletal protein composition indicative of an epithelial-mesenchymal transition in human micrometastatic and primary breast carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 2005; **11**: 8006–14.

80. Bishop JR, Schuksz M, Esko JD. Heparan sulphate proteoglycans fine-tune mammalian physiology. *Nature* 2007; **6**: 1030–7.

81. Fusi A, Busse A, Ochsenreiter S, *et al.* Expression of stem cell markers in circulating melanoma cells. 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2009. *J Clin Oncol* 2009; **27** (Suppl): e22056.

82. Berrier AL, Yamada KM. Cell-matrix adhesion. *J Cell Physiol* 2007; **213**: 565–73.

83. Witze ES, Litman ES, Argast GM, *et al.* Wnt5a control of cell polarity and directional movement by polarised redistribution of adhesion receptors. *Science* 2008; **320**: 365–9.

84. Macingova Z, Filip S. Cancer stem cells—new approach to cancerogenesis and treatment. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2008; **51**: 139–44.

85. Cavaliere C, Corvigno S, Galgani M, *et al.* Combined inhibitory effect of formestane and herceptin on a subpopulation of CD44+/CD24low breast cancer cells. *Cancer Sci* 2010; **101**: 1661–9.

86. Cho RW, Clarke MF. Recent advances in cancer stem cells. *Curr Opin Genet Dev* 2008; **18**: 48–53.

87. Gupta PB, Chaffer CL, Weinberg RA. Cancer stem cells: mirage or reality? *Nat Med* 2009; **15**: 1010–2.

88. Sottoriva A, Verhoeff JJC, Borovski T, *et al.* Cancer stem cell tumor model reveals invasive morphology and increased phenotypical heterogeneity. *Cancer Res* 2010; **70**: 46–56.

89. Phillips TM, Mc Bride WH, Pajonk F. The response of CD24(-/low)/CD44+ breast cancer-initiating cells to radiation. *J Natl Cancer Inst* 2006; **98** (20): 1777–85.

90. Iannolo G, Conticello C, Memeo L, *et al.* Apoptosis in normal and cancer stem cells. *Critical Rev Oncol/Hematol* 2008; **66** (1): 42–51.

91. Boman BM, Wicha MS. Cancer stem cells: a step toward the cure. *JCO* 2008; **26**: 2795–9.

92. Welte Y, Adjaye J, Lehrach HR, *et al.* Cancer stem cells in solid tumors: elusive or illusive? *Cell Commun Signal* 2010; **8**: 6.

93. Vassilopoulos A, Wang RH, Petrovas C, *et al.* Identification and characterization of cancer initiating cells from BRCA1 related mammary tumors using markers for normal mammary stem cells. *Int J Biol Sci* 2008; **4**: 133–42.

94. Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature* 2005; **434**: 843–50.

95. Regenbrecht CR, Lehrach H, Adjaye J. Stemming Cancer: Functional Genomics of Cancer Stem Cells in Solid Tumors. *Stem Cell Rev* 2008; **4**: 319–28.

96. Dalerba P, Scott JD, Park I-K, *et al.* Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. *PNAS* 2007; **104**: 10158–63.

97. Mylona E, Giannopoulou I, Fasomytakis E, *et al.* The clinicopathologic and prognostic significance of CD44+/CD24(-/low) and CD44-/CD24+ tumor cells in invasive breast carcinomas. *Hum Pathol* 2008; **39**: 1096–102.

98. Li C, Heidt DG, Dalerba P, *et al.* Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007; **67**: 1030–7.

99. Balic M, Lin H, Young L, *et al.* Most Early Disseminated Cancer Cells Detected in Bone Marrow of Breast Cancer Patients Have a Putative Breast Cancer Stem Cell Phenotype Clinical. *Cancer Res* 2006; **12**: 5615.

100. Ischenko I, Seeliger H, Schaffer M, *et al.* Cancer stem cells: how can we target them? *Curr Med Chem* 2008; **15**: 3171–84.

THE ADHESION MOLECULES AND THEIR IMPORTANCE IN CANCER DEVELOPMENT

L.Z. Polishchuk, O.D. Riabtseva, N.Y. Lukianova, V.F. Chekhun

Summary. *The literature data of importance of adhesion molecules (A) in cancer pathogenesis are summarized. The structure and function of these molecules, the mechanisms of disorder of adhesion under cancer growth is discussed. The role of adhesion changes in metastasis and manifestation of tumor heterogeneity according to metastasis potential is mentioned. CD44 and CD24 as potential markers of cancer stem cells are characterized. The research of adhesion molecules is starting point for study of inter-cell communication changes in cancer progression, epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transition, for characteristic of invasive and metastatic phenotypes of cancer cells and investigations of new therapeutic approaches.*

Key Words: adhesion molecules, CD44, CD24, E-cadherin, catenins, invasion, metastasis, epithelial-mesenchymal transition, mesenchymal-epithelial transition, cancer stem cells

Адреса для листування:

Поліщук Л.З.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
E-mail: onconet@onconet.kiev.ua