Архив патологии
2023, т. 85, №4, с. 70-77
https://doi.org/10.17116/patol20238504170

Russian Journal of Archive of Patology =
Arkhiv patologii 2023, vol. 85, no 4, pp. 70-77
https://doi.org/10.17116/patol20238504170

E-кадгерин: строение и функции, роль в канцерогенезе рака желудка

© Н.В. ДАНИЛОВА, Н.А. ОЛЕЙНИКОВА

ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный центр, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен Е-кадгерину — кальцийзависимой молекуле межклеточной адгезии, играющей ключевую роль в поведении клеток, формировании тканей и канцерогенезе. В обзоре приведены данные о строении Е-кадгерина, его роли в развитии организма и в процессах канцерогенеза. Подробно описано строение Е-кадгерин/β-катенин/αЕ-катенинового комплекса и его связь с актиновым цитоскелетом. Освещены роль Е-кадгерина в развитии некоторых инфекционных заболеваний, функции Е-кадгерина как опухолевого супрессора, так и промотора опухолевой диссеминации, его влияние на пути передачи сигнала в клетках. Особое внимание уделено экспрессии Е-кадгерина при инфекции *Helicobacter pylori* и в опухолевой ткани при раке желудка.

Ключевые слова: *Е-кадгерин, рак желудка, Helicobacter pylori, канцерогенез, опухолевая прогрессия, опухолевые эмболы, кадгерины, катенины.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Данилова Н.В. — https://orcid.org/0000-0001-7848-6707
Олейникова Н.А. — https://orcid.org/0000-0001-8564-8874
Автор, ответственный за переписку: Данилова Н.В. — e-mail: natalyadanilova@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Данилова Н.В., Олейникова Н.А. Е-кадгерин: строение и функции, роль в канцерогенезе рака желудка. *Архив патологии*. 2023;85(4):70–77. https://doi.org/10.17116/patol20238504170

E-cadherin: structure and functions, role in gastric cancer carcinogenesis

© N.V. DANILOVA, N.A. OLEYNIKOVA

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ABSTRACT

This review is dedicated to E-cadherin, a calcium-dependent cell-cell adhesion molecule with pivotal roles in epithelial cell behavior, tissue formation, and carcinogenesis. We summarize the structure of the E-cadherin, its role in the development of the body and in the carcinogenesis. The structure of the E-cadherin/β-catenin/αE-catenin complex and its relationship with the actin cytoskeleton are described in detail. The role of E-cadherin in the development of some infectious diseases, the function of E-cadherin as both a tumor suppressor and a promoter of tumor dissemination, its influence on signal transduction pathways in cells are highlighted. Particular attention is paid to the expression of E-cadherin in Helicobacter pylori infection and in tumor tissue in gastric cancer.

Keywords: *E-cadherin, gastric carcinoma, Helicobacter pylori, carcinogenesis, tumor progression, tumor emboli, cadherins, catenins.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Danilova N.V. — https://orcid.org/0000-0001-7848-6707
Oleynikova N.A. — https://orcid.org/0000-0001-8564-8874
Corresponding author: Danilova N.V. — e-mail: natalyadanilova@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Danilova NV, Oleynikova NA. E-cadherin: structure and functions, role in gastric cancer carcinogenesis. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2023;85(4):70–77. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/patol20238504170

Кадгерины представляют собой крупное семейство трансмембранных или мембранно-связанных гликопротеинов, обеспечивающих специфическую кальцийзависимую адгезию клеток. Кадгерины входят в состав межклеточных контактов и играют важную роль в морфогенезе многих тканей и органов [1]. Данное семейство включает 5 подсемейств: «классические» кадгерины 1-го типа, кадгерины 2-го типа, кадгерины десмосом (десмоколлины и десмоглеины), протокадгерины и кадгеринсвязанные белки [2].

Е-кадгерин (эпителиальный кадгерин, кадрегин-1) относится к «классическим» кадгеринам и получил префикс Е (epithelial), поскольку обнаруживается в эпителиальных клетках в отличие от N-кадгерина (определяется в нервных клетках) и Р-кадгерина (определяется в плаценте) [2].

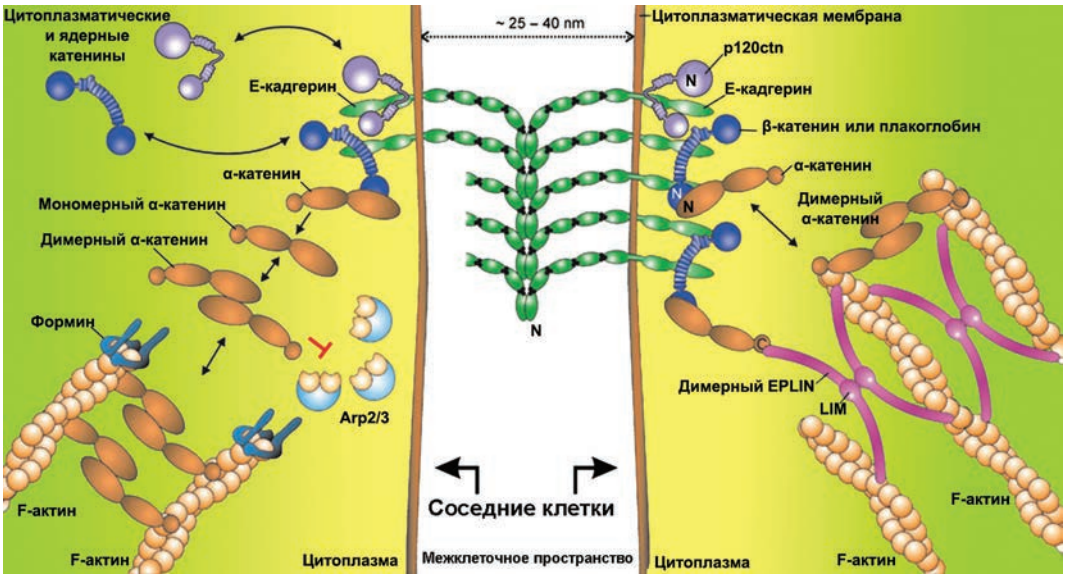

Рис. 1. **Схематичное изображение CCC-комплекса, обеспечивающего плотные контакты между двумя соседними эпителиальными клетками, а также белков, отвечающих за связь с актиновым цитоскелетом (по F. van Roy, G. Berx [2], с изменениями).**

Fig. 1. **Schematic representation of the CCC complex, which provides tight junctions between two adjacent epithelial cells, as well as proteins responsible for communication with the actin cytoskeleton (modified after F. van Roy, G. Berx [2]).**

E-кадгерин кодируется геном *CDH1* и состоит из 728 аминокислотных остатков, имеет молекулярную массу 97,5 кДа, включает внеклеточный (около 550 аминокислотных остатков), трансмембранный и внутриклеточный домены (около 150 аминокислотных остатков). Внеклеточный домен обеспечивает гомофильное (с другими молекулами E-кадрегина на поверхности соседних клеток) и гетерофильное взаимодействие (с молекулами других белков). Внутриклеточный домен связывает ARM-домен β-катенина, который в свою очередь N-концом связывает αE-катенин с образованием E-кадгерин/β-катенин/αE-катенинового комплекса, известного как CCC-комплекс [3].

Стабильность CCC-комплекса поддерживается катенином p120 [4]. CCC-комплекс динамически связан с актиновым цитоскелетом и принимает участие в поддержании полярности, регулировке подвижности и пролиферации эпителиальных клеток [5]. Такая связь обеспечивается за счет активной миграции αE-катенина между «неактивной» E-кадгеринсвязанной формой и «активной» димерной формой, связанной с цитосклетом **(рис. 1)**. Димеры активно связывают филаменты F-актина и предотвращают его нуклеацию, а также разветвляющую активность Arp2/3-комплекса. αE-катенин также может способствовать сборке форминопосредованных линейных актиновых филаментов, таким образом, в зонах с высокой концентрацией αE-катенина происходит локальное ремоделирование цитоскелета за счет его отсоединения от CCC-комплекса. Кроме того, αE-катенин может взаимодействовать с отдельными актинсвязанными белками (ZO-1, спектрин, винкулин, α-актинин, везатин, нектин-афадиновый комплекс) и обеспечивать связь цитоскелета и плотных контактов. Также за связь с актиновым цитоскелетом может отвечать белок EPLIN, который локализуется в апикальной части актинового цитоскелета и имеет два актин-связывающих домена.

E-кадгерин играет важную роль в эмбриогенезе позвоночных. У мышей впервые E-кадгерин начинает экспрессироваться после первого дробления зиготы, когда эмбрион состоит из двух клеток. Во время развития зародыша экспрессия E-кадгерина претерпевает динамические изменения. Так, во время гаструляции отмечается снижение экспрессии E-кадгерина в клетках расслаивающейся эктодермы первичной полоски, в результате чего формируется мезодерма [6]. Аналогично во время нейруляции экспрессия E-кадгерина выключается в зачатках нервной ткани, но остается высокой на границе эктодермы и нейроэктодермы, что обеспечивает закрытие нервной трубки [7]. Во время органогенеза почек экспрессия E-кадгерина вновь возрастает, обеспечивая мезенхимально-эпителиальный переход и формирование эпителия почечных канальцев, который, как известно, имеет мезенхимальное происхождение. Эмбрионы мыши с полным нокаутом гена E-кадгерина (*CDH1*$^{-/-}$) погибают на 4-е сутки вследствие дефектов адгезии клеток и организации цитоскелета, не позволяющих сформировать трофоэктодерму [8].

В постнатальном периоде E-кадгерин играет важнейшую роль в формировании межклеточных контактов эпителия (посредством гомофильных взаимодействий с молекулами E-кадгерина соседних клеток), поддержании целостности эпителиального пласта и гомеостаза межклеточного пространства эпителиальных клеток.

Посредством гетерофильных взаимодействий E-кадгерин участвует во взаимодействии эпителиальных клеток и лимфоцитов, а также в развитии некоторых инфекционных заболеваний. E-кадгерин может связывать

$\alpha_E\beta_7$(CD103)-интегрин и белок интерналин бактерии *Listeria monocytogenes*. $\alpha_E\beta_7$(CD103-)интегрин экспрессируется на поверхности интраэпителиальных лимфоцитов и других лейкоцитов, находящихся в составе слизистых оболочек, но не на поверхности лейкоцитов периферической крови [9]. Нокаут гена *CD103* вызывает нарушение распределения Т-лимфоцитов внутри эпителия слизистых оболочек [10]. Также известно, что опухольинфильтрирующие лимфоциты часто экспрессируют $\alpha_E\beta_7$(CD103)-интегрин, и его взаимодействие с Е-кадгерином необходимо для уничтожения опухолевых клеток посредством поляризации цитолитических гранул (специализированных «секреторных» лизосом цитотоксических Т-лимфоцитов) [11].

Другим примером гетерофильного взаимодействия Е-кадгерина является связывание белка интерналина, расположенного на поверхности *Listeria monocytogenes,* что способствует проникновению микроорганизма через эпителий кишки, а также плацентарный и гематоэнцефалический барьеры. Аналогично Е-кадгерин на поверхности клеток назофарингеального эпителия человека является рецептором для поверхностного адгезивного белка A *Streptococcus pneumoniae*, а Е-кадгерин эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта связывает белок адгезин Als3, имеющийся у *Candida albicans* [12, 13].

Е-кадгерин и канцерогенез

Большинство авторов [14—16] подчеркивают важную роль Е-кадгерина в канцерогенезе в качестве опухолевого супрессора. Как показано в экспериментальных исследованиях [17], снижение функции Е-кадгерина связано с приобретением клетками мезенхимального фенотипа, усилением миграции, инвазивных свойств, способности к метастазированию.

Часто супрессорная функция Е-кадгерина рассматривается в контексте эпителиально-мезенхимального перехода (epithelial-mesenchymal transition — EMT). EMT представляет собой спектр изменений в клетке, который подразумевает утрату клетками эпителиальных характеристик (апикально-базальная ориентация, многочисленные межклеточные контакты) и приобретение ими мезенхимального клеточного фенотипа (меньшая степень адгезии к другим клеткам, высокая способность к миграции) [18]. EMT и обратный процесс играют важную роль в морфогенезе органов и тканей во время эмбрионального развития (см. выше). Также широко обсуждается роль EMT в прогрессии злокачественных опухолей эпителиального происхождения [19]. Одним из ключевых моментов EMT является переключение экспрессии эпителиальных кадгеринов (в частности, Е-кадгерина) на экспрессию мезенхимальных кадгеринов (N-кадгерин) [18].

Помимо функции опухолевого супрессора обсуждаются и другие возможные механизмы участия Е-кадгерина в прогрессии опухолей [20]. Показана важная роль Е-кадгерина в процессе интравазации клеток опухоли, поддержании целостности опухолевых эмболов [15] и дальнейшем метастазировании, что показано на моделях воспалительной карциномы молочной железы [21]. Интравазация — это процесс, при котором опухолевые клетки проникают в кровеносные и лимфатические сосуды, что в дальнейшем приводит к появлению метастазов [22]. Опухолевые эмболы — не просто случайные конгломераты опухолевых клеток, их биология гораздо сложнее, чем предполагалось ранее. Клетки в опухолевых эмболах резистентны к системной химиотерапии и при этом сохраняют свою жизнеспособность, что критично важно для реализации опухолевого метастазирования. Данные характеристики реализуются в опухолевых эмболах посредством гиперэкспрессии Е-кадгерина, обеспечивающего формирование межклеточных контактов. В исследовании J.S. Tomlinson и соавт. на ксенографтной модели MARY-X воспалительной карциномы молочной железы показано, что Е-кадгерин гиперэкспрессируется в опухолевых эмболах, обеспечивая существование компактных опухолевых структур, подобных клеточным сфероидам [23, 24]. Опухолевые эмболы в этой модели не способны связываться с эндотелиальными клетками благодаря повышенной экспрессии sialyl-Lewis X/A-дефицитного муцина 1, который не может соединяться с Е-селектином (основной молекулой адгезии эндотелиальных клеток) [23]. Сочетание гиперэкспрессии Е-кадгерина и неспособности эмболов к адгезии на эндотелиальных клетках облегчает пассивную диссеминацию эмболов. Таким образом, в этом контексте Е-кадгерин может выполнять функцию промотора опухолевой диссеминации **(рис. 2, а)** [25].

Гиперэкспрессия Е-кадгерина в опухолевых эмболах может быть связана не с изменением транскрипции Е-кадгерина, а с повышением экспрессии p120-катенина [26]. D. Silvera и соавт. [26] показали, что в опухолевых клетках гиперэкспрессируется инициатор трансляции eIF4GI, что приводит к синтезу белков (в частности, p120-катенина), ответственных за формирование опухолевых эмболов; p120-катенин стабилизирует Е-кадгерин в составе опухолевых эмболов **(рис. 2, б)**. Выключение eIF-4GI ослабляет рост опухоли *in vivo*, приводит к уменьшению ее размеров и снижению количества опухолевых эмболов (на ксенографтных моделях).

Е-кадгерин не только играет роль в поддержании целостности опухолевого эмбола, но и поддерживает жизнеспособность этих клеток. Экспериментально показано, что Е-кадгерин обеспечивает безъякорный рост (ancorage independent growth) в сфероидах культуры клеток плоскоклеточного рака ротовой полости (HSC-3) и клеток саркомы Юинга [27], причем в последнем случае экспрессия Е-кадгерина увеличивалась при культивировании в условиях безъякорного роста. Безъякорный рост — это способность клеток выживать и пролиферировать при отсутствии взаимодействия с внеклеточным матриксом является одной из характеристик опухолевых клеток. При безъякорном росте сигналы от межклеточных взаимодействий подавляют аноикис (разновидность апоптоза, наступающая в ответ на неправильную адгезию клеток с внеклеточным матриксом). Таким образом, Е-кадгерин поддерживает целостность опухолевых эмболов, обеспечивает жизнеспособность и рост опухолевых клеток, ингибирует апоптоз.

Важная роль Е-кадгерина в канцерогенезе показана во многих исследованиях, в частности, известно, что инактивация гена *CDH1* приводит к увеличению инвазивного и метастатического потенциала опухолевых клеток [28]. Снижение экспрессии Е-кадгерина в клетках опухолей человека происходит различными способами: мутациями или эпигенетическим подавлением активности гена *CDH1*, эндоцитозом белка, а также увеличением экспрессии неэпителиальных кадгеринов.

Инактивирующие мутации гена Е-кадгерина были впервые описаны в диффузном подтипе рака желудка [29].

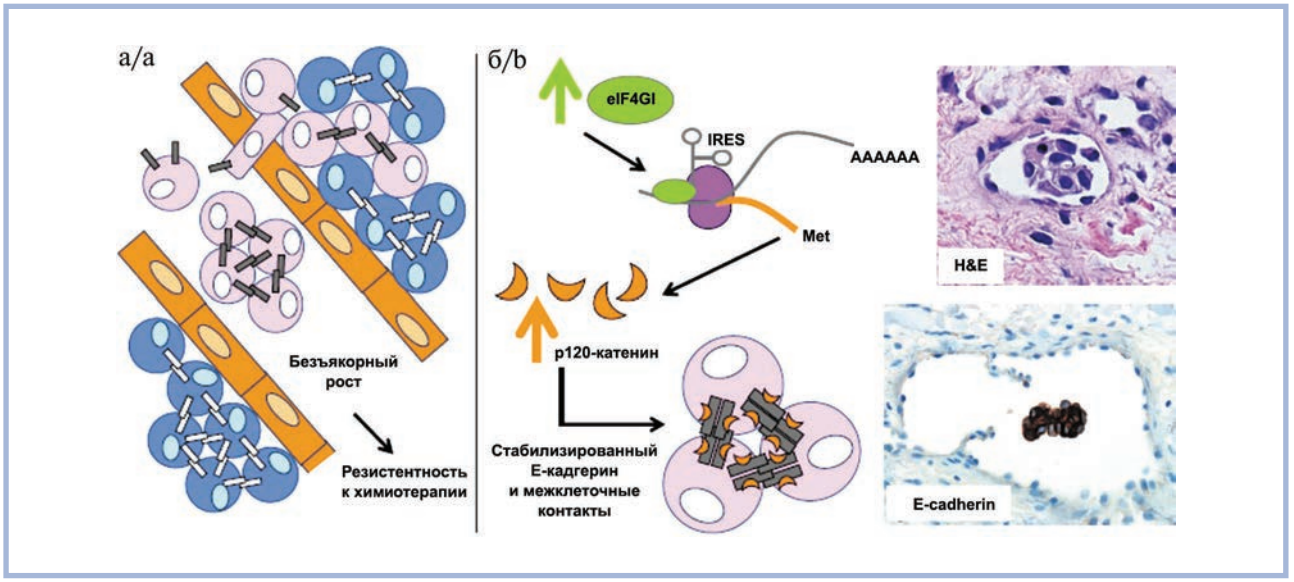

Рис. 2. **Е-кадгерин как промотор опухолевой диссеминации (по F.J. Rodriguez и соавт. [17], с изменениями).**

а — Е-кадгерин способствует формированию и интравазации опухолевых эмболов. Усиленная посредством Е-кадгерина адгезия клеток обеспечивает безъякорный рост и резистентность к химиотерапии (синий цвет — нормальные клетки, розовый — опухолевые, оранжевый — эндотелиальные; серые полоски — Е-кадгерин, белые — другие типы кадгеринов); б — увеличение экспрессии инициатора трансляции eIF4GI ведет к IRES-опосредованной трансляции белков, включающих p120-катенин. Повышенная экспрессия p120-катенина стабилизирует Е-кадгерин плотных контактов, обеспечивает формирование и стабилизацию микроэмболов. H&E — опухолевый эмбол в сосуде; E-cadherin — выраженная экспрессия в клетках опухолевого эмбола.

Fig. 2. **Tumor-promoting functions of E-cadherin (modified after F.J. Rodriguez et al, [17]).**

a — E-cadherin-enhanced cell adhesion leads to anchorage-independent growth of carcinoma cells and promotes chemoresistance (blue color — normal cells; pink color— tumor cells; orange — endothelial cells; gray bars represent E-cadherin; white bars — any other type of cadherin); b — increased expression of the eIF4GI translation initiator leads to IRES-mediated translation of the proteins including p120 catenin. Increased expression of p120-catenin stabilizes tight-junction E-cadherin and ensures the formation and stabilization of microemboli. H&E — an microembolus; E-cadherin — its intense expression in the microembolus cells.

В спорадическом диффузном/смешанном раке желудка соматические мутации, ответственные за отсутствие или аномальную экспрессию Е-кадгерина, преимущественно связаны с пропуском экзонов 8 и 9, частота этих мутаций варьирует от 20 до 60% [30]. Различные мутации гена Е-кадгерина также ответственны за развитие наследственных форм рака желудка.

Подавление экспрессии Е-кадгерина в злокачественных опухолях может быть следствием остановки транскрипции гена *CDH1* [31]. Однако чаще подавление экспрессии Е-кадгерина при раке желудка связано с метилированием промотора гена [32]. Потеря гетерозиготности встречается редко. Механизм метилирования гена *CDH1* описан во многих злокачественных опухолях человека [33]. Метилирование промотора гена *CDH1* приводит к снижению экспрессии Е-кадгерина [2, 34], однако этот процесс является динамическим и нестабильным, при этом варьирует между аллелями [2]. Уровень метилирования промотора гена *CDH1* может определяться микроокружением опухолевых клеток [2]. Причинно-следственная связь между метилированием гена и снижением экспрессии Е-кадгерина подтверждается увеличением экспрессии Е-кадгерина при обработке клеточных линий деметилирующим агентом (5-аза-2'-деоксицитидин). Было показано, что 5-аза-2'-деоксицитидин индуцирует экспрессию Е-кадгерина в дедифференцированых клетках рака молочной железы, сопровождающуюся усилением агрегации клеток, снижением подвижности и снижением метастатического потенциала *in vitro* [2]. Метилирование регистрируется в 6 — 60% случаев в спорадических диффузных раках желудка [30]. В раках желудка кишечного типа частота метилирования составляет около 15% [30].

Е-кадгерин и сигнальные пути

Во многих исследованиях показано, что снижение экспрессии Е-кадгерина отражается на активности сигнальных путей и некоторых молекул в клетках, в частности компонентов цитоскелета, интегринов, рецепторов факторов роста [35]. Обсуждается роль Е-кадгерина в регуляции WNT-сигнального пути. Ключевым компонентом WNT-сигнального пути является β-катенин, который обеспечивает связь Wnt:Frizzled:Lrp на мембране клетки с регуляторной активностью в ядре. β-катенин перемещается от мембраны в ядро через поры ядерной мембраны и взаимодействует с транскрипционными факторами TCF/LEF, которые обеспечивают усиление и промоцию трансляции целевых генов. В нормальных клетках активность транскриптома Wnt/β-катенин подавляется отчасти посредством существования «деструирующего комплекса». «Деструирующий комплекс» состоит из нескольких белков: APC, Axin, Dvl, GSK3, CK-1α. CK-1α и GSK3 фосфорилируют сериновые и теониновые остатки N-конца молекулы β-катенина, таким способом маркируя его для убиквитинопосредованной деградации. Таким образом, в нормальных клетках свободный β-катенин очень быстро деградирует и никогда не опреде-

ляется в цитоплазме. Удержание β-катенина от деградации и его связь с клеточной мембраной обеспечивает CCC-комплекс [36]. На мышиных моделях показано, что мутация в гене E-кадгерина значимо увеличивает не только онкогенную активность β-катенина, но и его концентрацию в ядре клетки [36]. С другой стороны, G. Suriano и соавт. [37] показали, что потеря функции E-кадгерина редко приводит к накоплению β-катенина в ядре и повышению пролиферации клеток первичных карцином даже при наличии мутации V832M, локализованной в β-катенинсвязывающем домене. Показано, что при наличии мутации и в экстраклеточном домене E-кадерин способен удерживать β-катенин в связанном с мембраной состоянии, подавляя таким образом пролиферацию клеток [38]. Однако, возможно, что механизм угнетения ядерной сигнализации β-катенина E-кадгерином более сложен, чем чисто механическое удержание. Недавно показано, что E-кадгерин облегчает формирование комплекса между кавеолином-1 и β-катенином на поверхности клетки, препятствуя β-катенинзависимой транскрипции гена сурвивина (ингибитора апоптоза) [39].

Некоторые авторы [38] показали, что E-кадгерин может конкурировать с β-катенином в рамках канонического WNT-сигнального пути, усиливая пролиферацию клеток.

Другой сигнальный путь, связанный с CCC-комплексом, предполагает регуляцию функций цитоскелета членами семейства малых ГТФаз Rho [40, 41]. В данный путь вовлечены 3 белка из семейства малых ГТФаз: Rho, Rac и Cdc42. Cdc42 индуцирует формирование филлоподий, определяющих направление движения клетки, Rac индуцирует формирование ламмеллоподий на лидирующем крае движущейся клетки, а Rho регулирует сократительную способность актиновых филаментов в теле и хвосте движущейся клетки и индуцирует формирование актиновых стресс-волокон, необходимых для миграции клетки [42].

E-кадгерин локализуется с отдельными рецепторными тирозин-киназами (RTK) на базолатеральной поверхности клеток и может формировать с ними мультикомплексы [43]. При этом показано, что RTK могут ингибировать E-кадгеринопосредованную адгезию клеток и вызывать их морфологическую трансформацию, известную как эпителио-мезенхимальный переход [44]. С другой стороны, E-кадгерин способен ингибировать активацию сигнальных путей соответствующих RTK [45]. Такое бимодальное взаимодействие с E-кадгерином описано для EGFR, c-Met, IGF-1R. Следствием этого взаимодействия является повышение подвижности клеток [46, 47].

Потеря функции E-кадгерина связана с повышением инвазивного потенциала опухолевых клеток. E-кадгерин усиливает синтез клетками матриксных металлопротеиназ (MMP) [48, 49]. Помимо прямого воздействия на окружающий клетки матрикс, MMP может инактивировать E-кадгерин путем расщепления его эктодомена, а получившиеся в результате протеолиза фрагменты взаимодействуют с интактными CCC-комплексами соседних клеток, модифицируя активность E-кадгерина и усиливая инвазивные свойства клеток [50].

Отсутствие E-кадгерина делает клетки менее чувствительными к апоптозу. Более того, клетки, в которых E-кадгерин не функционирует нормально, не только увеличивают свой инвазивный потенциал, но и приобретают способность выживать в отсутствие контакта с окружающими клетками (посредством активации Notch-1) [51].

E-кадгерин и инфекция *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (*H. pylori*) является значимым патогенетическим фактором в развитии рака желудка [52, 53]. *H. pylori* способен вызывать эпигенетическое подавление экспрессии гена *CDH1* посредством индукции метилирования промотора [32]. В слизистой оболочке желудка у пациентов, инфицированных *H. pylori*, обнаруживают высокую частоту метилирования промотора гена [54—56], а эрадикация *H. pylori* приводит к снижению уровня метилирования [55—57]. Мутации гена E-кадгерина в связи с *H. pylori* в литературе не описаны.

H. pylori вызывает транслокацию белков CCC-комплекса (E-кадгерина, β-катенина, p120ctn) внутрь клетки, что показано на мышиных моделях, первичных культурах клеток желудка и различных клеточных линиях [58, 59]. β-катенин и p120ctn транслоцируются в ядро и активируют транскрипцию LEF/TCF-таргетных генов, играющих важную роль в канцерогенезе [60, 61]. Однако эти экспериментальные результаты не подтверждены исследованиями на биоптатах желудка от пациентов, инфицированных и не инфицированных *H. pylori* [62].

Исследования на клеточных культурах показали, что в клетках без мутации гена E-кадгерина *H. pylori* вызывает формирование мультипротеиновых комплексов, содержащих c-Met и E-кадгерин, что ослабляет сигнал от c-Met [63]. Однако в клетках с дефектом гена E-кадгерина *H. pylori* вызывает активацию c-Met и повышение активности MMP2 и MMP9, что способствует деградации внеклеточного матрикса и инвазии [64].

Экспрессия E-кадгерина в раке желудка

Большинство исследователей отмечают снижение экспрессии E-кадгерина в раке желудка. По разным данным, снижение наблюдается в 17—92% наблюдений [20]. Снижение экспрессии E-кадгерина чаще наблюдается в диффузном типе рака желудка, чем в кишечном [20]. Также отмечено снижение уровня экспрессии при уменьшении степени дифференцировки опухоли. F. DiPinto и соавт. [65] отмечают, что снижение экспрессии E-кадгерина характерно для диффузного типа рака желудка, преимущественно дистальной локализации, при глубине инвазии опухоли T3-T4 и наличии метастазов в лимфатических узлах.

Важным механизмом, обеспечивающим снижение экспрессии E-кадгерина при раке желудка, помимо мутации гена *CDH1*, являются также эпигенетические механизмы (гиперметилирование промотора) [66]. Показано, что вариант C-160A гена *CDH1* ассоциирован с кишечным и диффузным раком кардиального отдела желудка.

Согласно классификации TCGA, мутации гена E-кадгерина наиболее характерны для геномно-стабильных опухолей (GS-подтип), которые составляли 20% от всех наблюдений, вошедших в исследование [34]. Авторы отмечают, что эта группа опухолей представлена диффузным подтипом, мутациями в гене *RHOA*, наличием гибридных генов *CLDN18—ARHGAP* и повышенной экспрессией сигнальных путей генов молекул адгезии [32]. Помимо этого GS-подтип обнаруживают у пациентов более молодого возраста (медиана 59 лет). Мутации гена E-кадгерина наблюдались у 37% пациентов GS-подтипа.

По классификации ACRG, опухоли с мутациями E-кадгерина отнесены к группе MSS/EMT, которая встречалась

в 15% наблюдений и характеризовалась самой низкой мутационной нагрузкой [32]. Авторы так же, как и группа TCGA, отмечают, что для этих опухолей характерны более молодой возраст пациентов и диффузная морфология. Пациенты с опухолями MSS/EMT имели худшую общую выживаемость и более высокий риск рецидива заболевания с перитонеальной диссеминацией. Мутации гена E-кадгерина наблюдались лишь у 2,8% пациентов MSS/EMT-подтипа.

В исследовании N. Setia и соавт. [67] группа с аберрантной экспрессией E-кадгерина составила 21% от общей выборки пациентов. Различий в возрасте с другими группами обнаружено не было, однако отмечено преобладание диффузного подтипа по классификации P. Lauren (90% наблюдений). Различий в выживаемости пациентов между группами не установлено.

Ряд исследователей отмечают положительное влияние экспрессии E-кадгерина на выживаемость пациентов. Так, H.E. Gabbert и соавт. [68] отметили лучшую 3- и 5-летнюю выживаемость у пациентов с положительной экспрессией E-кадгерина по сравнению с пациентами, в опухолях которых экспрессия отсутствовала. B.P. Wijnhoven и соавт. [69] установили снижение безрецидивной выживаемости при уменьшении экспрессии E-кадгерина. F. DiPinto и соавт. [65] показали связь аберрантной экспрессии E-кадгерина с неблагоприятными прогностическими факторами (наличие метастазов в лимфатических узлах).

Заключение

E-кадгерин привлекает пристальное внимание исследователей рака желудка, поэтому в этом обзоре систематизированы данные о строении E-кадгерина, молекулярных механизмах регуляции подвижности клеток, об участии E-кадгерина в прогрессии опухолей, в том числе посредством поддержания целостности опухолевых эмболов, а также о связи E-кадгерина с различными сигнальными путями. Подробно описана взаимосвязь экспрессии E-кадгерина и инфекции *Helicobacter pylori*, а также клинико-морфологических и прогностических характеристик рака желудка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mendonsa AM, Na TY, Gumbiner BM. E-cadherin in contact inhibition and cancer. *Oncogene*. 2018;37(35):4769-4780. https://doi.org/10.1038/s41388-018-0304-2
2. van Roy F, Berx G. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(23):3756-3788. https://doi.org/10.1007/s00018-008-8281-1
3. Liu X, Chu KM. E-cadherin and gastric cancer: cause, consequence, and ampplications. *Biomed Res Int*. 2014;2014:637308. https://doi.org/10.1155/2014/637308
4. Yap AS, Niessen CM, Gumbiner BM. The juxtamembrane region of the cadherin cytoplasmic tail supports lateral clustering, adhesive strengthening, and interaction with p120ctn. *J Cell Biol*. 1998;141(3):779-789. https://doi.org/10.1083/jcb.141.3.779
5. Mareel M, Oliveira MJ, Madani I. Cancer invasion and metastasis: interacting ecosystems. *Virchows Arch*. 2009;454(6):599-622. https://doi.org/10.1007/s00428-009-0784-0
6. Takeichi M, Matsunami H, Inoue T, Kimura Y, Suzuki S, Tanaka T. Roles of cadherins in patterning of the developing brain. *Dev Neurosci*. 1997;19(1):86-87. https://doi.org/10.1159/000111189
7. Fujimori T, Miyatani S, Takeichi M. Ectopic expression of N-cadherin perturbs histogenesis in Xenopus embryos. *Development*. 1990;110(1):97-104. https://doi.org/10.1242/dev.110.1.97
8. Kan NG, Stemmler MP, Junghans D, Kanzler B, de Vries WN, Dominis M, Kemler R. Gene replacement reveals a specific role for E-cadherin in the formation of a functional trophectoderm. *Development*. 2007;134(1):31-41. https://doi.org/10.1242/dev.02722
9. Higgins JM, Mandlebrot DA, Shaw SK, Russell GJ, Murphy EA, Chen YT, Nelson WJ, Parker CM, Brenner MB. Direct and regulated interaction of integrin alphaEbeta7 with E-cadherin. *J Cell Biol*. 1998;140(1):197-210. https://doi.org/10.1083/jcb.140.1.197
10. Schön MP, Arya A, Murphy EA, Adams CM, Strauch UG, Agace WW, Marsal J, Donohue JP, Her H, Beier DR, et al. Mucosal T lymphocyte numbers are selectively reduced in integrin alpha E (CD103)-deficient mice. *J Immunol*. 1999;162(11):6641-6649.
11. Le Floc'h A, Jalil A, Vergnon I, Le Maux Chansac B, Lazar V, Bismuth G, Chouaib S, Mami-Chouaib F. Alpha E beta 7 integrin interaction with E-cadherin promotes antitumor CTL activity by triggering lytic granule polarization and exocytosis. *J Exp Med*. 2007;204(3):559-570. https://doi.org/10.1084/jem.20061524
12. Anderton JM, Rajam G, Romero-Steiner S, Summer S, Kowalczyk AP, Carlone GM, Sampson JS, Ades EW. E-cadherin is a receptor for the common protein pneumococcal surface adhesin A (PsaA) of Streptococcus pneumoniae. *Microb Pathog*. 2007;42(5-6):225-236. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2007.02.003
13. Phan QT, Myers CL, Fu Y, Sheppard DC, Yeaman MR, Welch WH, Ibrahim AS, Edwards JE Jr, Filler SG. Als3 is a Candida albicans invasin that binds to cadherins and induces endocytosis by host cells. *PLoS Biol*. 2007;5(3):e64. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050064
14. Sommariva M, Gagliano N. E-Cadherin in pancreatic ductal adenocarcinoma: a multifaceted actor during EMT. *Cells*. 2020;9(4):1040. https://doi.org/10.3390/cells9041040
15. Na TY, Schecterson L, Mendonsa AM, Gumbiner BM. The functional activity of E-cadherin controls tumor cell metastasis at multiple steps. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(11):5931-5937. https://doi.org/10.1073/pnas.1918167117
16. Biswas KH. Molecular mobility-mediated regulation of E-cadherin adhesion. *Trends Biochem Sci*. 2020;45(2):163-173. https://doi.org/10.1016/j.tibs.2019.10.012
17. Rodriguez FJ, Lewis-Tuffin LJ, Anastasiadis PZ. E-cadherin's dark side: possible role in tumor progression. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1826(1):23-31. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2012.03.002
18. Bure IV, Nemtsova MV, Zaletaev DV. Roles of E-cadherin and noncoding RNAs in the epithelial-mesenchymal transition and progression in gastric cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2870. https://doi.org/10.3390/ijms20122870
19. Togasaki K, Sugimoto S, Ohta Y, Nanki K, Matano M, Takahashi S, Fujii M, Kanai T, Sato T. Wnt signaling shapes the

histologic variation in diffuse gastric cancer. *Gastroenterology*. 2021; 160(3):823-830.
https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.047

20. Chan AO. E-cadherin in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12(2):199-203.
https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i2.199
21. van Zijl F, Krupitza G, Mikulits W. Initial steps of metastasis: cell invasion and endothelial transmigration. *Mutat Res*. 2011;728(1-2): 23-34.
https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2011.05.002
22. Kim J, Yu W, Kovalski K, Ossowski L. Requirement for specific proteases in cancer cell intravasation as revealed by a novel semi-quantitative PCR-based assay. *Cell*. 1998;94(3):353-362.
https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81478-6
23. Alpaugh ML, Tomlinson JS, Kasraeian S, Barsky SH. Cooperative role of E-cadherin and sialyl-Lewis X/A-deficient MUC1 in the passive dissemination of tumor emboli in inflammatory breast carcinoma. *Oncogene*. 2002;21(22):3631-3643.
https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205389
24. Tomlinson JS, Alpaugh ML, Barsky SH. An intact overexpressed E-cadherin/alpha,beta-catenin axis characterizes the lymphovascular emboli of inflammatory breast carcinoma. *Cancer Res*. 2001;61(13):5231-5241.
25. Ye Y, Tellez JD, Durazo M, Belcher M, Yearsley K, Barsky SH. E-cadherin accumulation within the lymphovascular embolus of inflammatory breast cancer is due to altered trafficking. *Anticancer Res*. 2010;30(10):3903-3910.
26. Silvera D, Arju R, Darvishian F, Levine PH, Zolfaghari L, Goldberg J, Hochman T, Formenti SC, Schneider RJ. Essential role for eIF4GI overexpression in the pathogenesis of inflammatory breast cancer. *Nat Cell Biol*. 2009;11(7):903-908.
https://doi.org/10.1038/ncb1900
27. Kang HG, Jenabi JM, Zhang J, Keshelava N, Shimada H, May WA, Ng T, Reynolds CP, Triche TJ, Sorensen PH. E-cadherin cell-cell adhesion in ewing tumor cells mediates suppression of anoikis through activation of the ErbB4 tyrosine kinase. *Cancer Res*. 2007;67(7):3094-3105.
https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-3259
28. Berx G, van Roy F. Involvement of members of the cadherin superfamily in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1(6):a003129.
https://doi.org/10.1101/cshperspect.a003129
29. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, Huang HH, Nekarda H, Siewert JR, Höfler H. Exon skipping in the E-cadherin gene transcript in metastatic human gastric carcinomas. *Hum Mol Genet*. 1993;2(6):803-804.
https://doi.org/10.1093/hmg/2.6.803
30. Carvalho J, van Grieken NC, Pereira PM, Sousa S, Tijssen M, Buffart TE, Diosdado B, Grabsch H, Santos MA, Meijer G, et al. Lack of microRNA-101 causes E-cadherin functional deregulation through EZH2 up-regulation in intestinal gastric cancer. *J Pathol*. 2012;228(1):31-44.
https://doi.org/10.1002/path.4032
31. Paredes J, Figueiredo J, Albergaria A, Oliveira P, Carvalho J, Ribeiro AS, Caldeira J, Costa AM, Simoes-Correia J, Oliveira MJ, et al. Epithelial E- and P-cadherins: role and clinical significance in cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1826(2):297-311.
https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2012.05.002
32. Katona BW, Rustgi AK. Gastric cancer genomics: advances and future directions. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;3(2):211-217.
https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2017.01.003
33. Oki Y, Issa JP. Epigenetic mechanisms in AML — a target for therapy. *Cancer Treat Res*. 2010;145:19-40.
https://doi.org/10.1007/978-0-387-69259-3_2
34. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014; 513(7517):202-209.
https://doi.org/10.1038/nature13480
35. Reynolds AB, Roczniak-Ferguson A. Emerging roles for p120-catenin in cell adhesion and cancer. *Oncogene*. 2004;23(48):7947-7956.
https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208161
36. Chen GT, Waterman ML. Cancer: leaping the E-cadherin hurdle. *EMBO J*. 2015;34(18):2307-2309.
https://doi.org/10.15252/embj.201592757
37. Suriano G, Mulholland D, de Wever O, Ferreira P, Mateus AR, Bruyneel E, Nelson CC, Mareel MM, Yokota J, Huntsman D, et al. The intracellular E-cadherin germline mutation V832 M lacks the ability to mediate cell-cell adhesion and to suppress invasion. *Oncogene*. 2003;22(36):5716-5719.
https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206672
38. Gottardi CJ, Wong E, Gumbiner BM. E-cadherin suppresses cellular transformation by inhibiting beta-catenin signaling in an adhesion-independent manner. *J Cell Biol*. 2001;153(5):1049-1060.
https://doi.org/10.1083/jcb.153.5.1049
39. Torres VA, Tapia JC, Rodriguez DA, Lladser A, Arredondo C, Leyton L, Quest AF. E-cadherin is required for caveolin-1-mediated down-regulation of the inhibitor of apoptosis protein survivin via reduced beta-catenin-Tcf/Lef-dependent transcription. *Mol Cell Biol*. 2007;27(21):7703-7717.
https://doi.org/10.1128/mcb.01991-06
40. Lawson CD, Ridley AJ. Rho GTPase signaling complexes in cell migration and invasion. *J Cell Biol*. 2018;217(2):447-457.
https://doi.org/10.1083/jcb.201612069
41. Svensmark JH, Brakebusch C. Rho GTPases in cancer: friend or foe? *Oncogene*. 2019;38(50):7447-7456.
https://doi.org/10.1038/s41388-019-0963-7
42. Hotulainen P, Lappalainen P. Stress fibers are generated by two distinct actin assembly mechanisms in motile cells. *J Cell Biol*. 2006;173(3):383-394.
https://doi.org/10.1083/jcb.200511093
43. Pece S, Gutkind JS. Signaling from E-cadherins to the MAPK pathway by the recruitment and activation of epidermal growth factor receptors upon cell-cell contact formation. *J Biol Chem*. 2000;275(52):41227-41233.
https://doi.org/10.1074/jbc.M006578200
44. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(6):442-454.
https://doi.org/10.1038/nrc822
45. Qian X, Karpova T, Sheppard AM, McNally J, Lowy DR. E-cadherin-mediated adhesion inhibits ligand-dependent activation of diverse receptor tyrosine kinases. *EMBO J*. 2004;23(8):1739-1748.
https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600136
46. Mateus AR, Seruca R, Machado JC, Keller G, Oliveira MJ, Suriano G, Luber B. EGFR regulates RhoA-GTP dependent cell motility in E-cadherin mutant cells. *Hum Mol Genet*. 2007;16(13):1639-1647.
https://doi.org/10.1093/hmg/ddm113
47. Mateus AR, Simoes-Correia J, Figueiredo J, Heindl S, Alves CC, Suriano G, Luber B, Seruca R. E-cadherin mutations and cell motility: a genotype-phenotype correlation. *Exp Cell Res*. 2009;315(8): 1393-1402.
https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2009.02.020
48. Mook OR, Frederiks WM, Van Noorden CJ. The role of gelatinases in colorectal cancer progression and metastasis. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1705(2):69-89.
https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2004.09.006
49. Munshi HG, Ghosh S, Mukhopadhyay S, Wu YI, Sen R, Green KJ, Stack MS. Proteinase suppression by E-cadherin-mediated cell-cell attachment in premalignant oral keratinocytes. *J Biol Chem*. 2002;277(41):38159-38167.
https://doi.org/10.1074/jbc.M202384200
50. Ryniers F, Stove C, Goethals M, Brackenier L, Noë V, Bracke M, Vandekerckhove J, Mareel M, Bruyneel E. Plasmin produces an E-cadherin fragment that stimulates cancer cell invasion. *Biol Chem*. 2002;383(1):159-165.
https://doi.org/10.1515/bc.2002.016

51. Ferreira AC, Suriano G, Mendes N, Gomes B, Wen X, Carneiro F, Seruca R, Machado JC. E-cadherin impairment increases cell survival through Notch-dependent upregulation of Bcl-2. *Hum Mol Genet*. 2012;21(2):334-343. https://doi.org/10.1093/hmg/ddr469
52. Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing trends in stomach cancer throughout the world. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(8):36. https://doi.org/10.1007/s11894-017-0575-8
53. Rugge M, Genta RM, Di Mario F, El-Omar EM, El-Serag HB, Fassan M, Hunt RH, Kuipers EJ, Malfertheiner P, Sugano K, et al. Gastric cancer as preventable disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(12):1833-1843. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.05.023
54. Chan AO, Lam SK, Wong BC, Wong WM, Yuen MF, Yeung YH, Hui WM, Rashid A, Kwong YL. Promoter methylation of E-cadherin gene in gastric mucosa associated with Helicobacter pylori infection and in gastric cancer. *Gut*. 2003;52(4):502-506. https://doi.org/10.1136/gut.52.4.502
55. Leung WK, Man EP, Yu J, Go MY, To KF, Yamaoka Y, Cheng VY, Ng EK, Sung JJ. Effects of Helicobacter pylori eradication on methylation status of E-cadherin gene in noncancerous stomach. *Clin Cancer Res*. 2006;12(10):3216-3221. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-2442
56. Perri F, Cotugno R, Piepoli A, Merla A, Quitadamo M, Gentile A, Pilotto A, Annese V, Andriulli A. Aberrant DNA methylation in non-neoplastic gastric mucosa of *H. pylori* infected patients and effect of eradication. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(7):1361-1371. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01284.x
57. Chan AO, Peng JZ, Lam SK, Lai KC, Yuen MF, Cheung HK, Kwong YL, Rashid A, Chan CK, Wong BC. Eradication of Helicobacter pylori infection reverses E-cadherin promoter hypermethylation. *Gut*. 2006;55(4):463-468. https://doi.org/10.1136/gut.2005.077776
58. Conlin VS, Curtis SB, Zhao Y, Moore ED, Smith VC, Meloche RM, Finlay BB, Buchan AM. Helicobacter pylori infection targets adherens junction regulatory proteins and results in increased rates of migration in human gastric epithelial cells. *Infect Immun*. 2004;72(9):5181-5192. https://doi.org/10.1128/iai.72.9.5181-5192.2004
59. Suzuki M, Mimuro H, Suzuki T, Park M, Yamamoto T, Sasakawa C. Interaction of CagA with Crk plays an important role in Helicobacter pylori-induced loss of gastric epithelial cell adhesion. *J Exp Med*. 2005;202(9):1235-1247. https://doi.org/10.1084/jem.20051027
60. Ogden SR, Wroblewski LE, Weydig C, Romero-Gallo J, O'Brien DP, Israel DA, Krishna US, Fingleton B, Reynolds AB, Wessler S, et al. p120 and Kaiso regulate Helicobacter pylori-induced expression of matrix metalloproteinase-7. *Mol Biol Cell*. 2008;19(10):4110-4121. https://doi.org/10.1091/mbc.e08-03-0283
61. Sokolova O, Bozko PM, Naumann M. Helicobacter pylori suppresses glycogen synthase kinase 3beta to promote beta-catenin activity. *J Biol Chem*. 2008;283(43):29367-29374. https://doi.org/10.1074/jbc.M801818200
62. Bebb JR, Leach L, Zaitoun A, Hand N, Letley DP, Thomas R, Atherton JC. Effects of Helicobacter pylori on the cadherin-catenin complex. *J Clin Pathol*. 2006;59(12):1261-1266. https://doi.org/10.1136/jcp.2006.036772
63. Backert S, Tegtmeyer N. Type IV secretion and signal transduction of Helicobacter pylori CagA through interactions with host cell receptors. *Toxins (Basel)*. 2017;9(4):115. https://doi.org/10.3390/toxins9040115
64. Khatun S, Appidi T, Rengan AK. The role played by bacterial infections in the onset and metastasis of cancer. *Curr Res Microb Sci*. 2021;2:100078. https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2021.100078
65. Di Pinto F, Armentano R, Arborea G, Schena N, Donghia R, Valentini AM. Are immunohistochemical markers useful in phenotypic gastric cancer classification? *Oncology*. 2020;98(8):566-574. https://doi.org/10.1159/000506077
66. Machlowska J, Maciejewski R, Sitarz R. The pattern of signatures in gastric cancer prognosis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1658. https://doi.org/10.3390/ijms19061658
67. Setia N, Agoston AT, Han HS, Mullen JT, Duda DG, Clark JW, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Srivastava A, Lennerz JK, et al. A protein and mRNA expression-based classification of gastric cancer. *Mod Pathol*. 2016;29(7):772-784. https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.55
68. Gabbert HE, Mueller W, Schneiders A, Meier S, Moll R, Birchmeier W, Hommel G. Prognostic value of E-cadherin expression in 413 gastric carcinomas. *Int J Cancer*. 1996;69(3):184-189. https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19960621)69:3<184::aid-ijc6>3.0.co;2-w
69. Wijnhoven BP, Dinjens WN, Pignatelli M. E-cadherin-catenin cell-cell adhesion complex and human cancer. *Br J Surg*. 2000;87(8):992-1005. https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2000.01513.x

Поступила 10.01.2023
Received 10.01.2023
Принята в печать 19.04.2023
Accepted 19.04.2023