

©Коллектив авторов

РОЛЬ СИСТЕМЫ АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА УРОКИНАЗНОГО ТИПА В ПРОГРЕССИИ ОПУХОЛЕЙ

*Е.В. Кузавская, Т.А. Гуреева, О.С. Тимошенко, Н.И. Соловьёва**

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича,
119121, Москва, ул. Погодинская, 10; *эл. почта: Nina.Solovyeva@ibmc.msk.ru

В многоступенчатом процессе канцерогенеза ключевым звеном в росте и прогрессии опухоли является вторжение злокачественных клеток в нормальную ткань, их распространение и деструкция окружающих тканей. Важнейшую роль в развитии этих процессов играет система активатора плазминогена урокиназного типа (uPA-система), включающая несколько компонентов: сериновую протеиназу – uPA, её рецептор – uPAR и два её эндогенных ингибитора – PAI-1 и PAI-2. Роль uPA, высоко специфической протеиназы, заключается в запуске процессов, осуществляемых uPA-системой, которые в конечном счёте приводят к деструкции внеклеточного матрикса и базальных мембран, а также к активации многих внутриклеточных и внеклеточных сигнальных путей. uPA превращает плазминоген в плазмин и помимо регуляции фибринолиза может гидролизовать ряд компонентов соединительно-тканного матрикса (СТМ) и активировать зимогены секретируемых матриксных металлопротеиназ (ММР) – pro-ММР. ММР в совокупности могут гидролизовать все основные компоненты СТМ и тем самым играть ключевую роль в развитии инвазивных процессов, а также выполнять регуляторные функции с помощью активации и освобождения из СТМ ряда биологически активных молекул, которые участвуют в регуляции основных процессов канцерогенеза. uPAR, PAI-1 и PAI-2 участвуют не только в регуляции активности uPA/uPAR; они вовлечены в пролиферацию, апоптоз, хемотаксис, адгезию, миграцию и в активацию путей эпителиально-мезенхимального перехода. Все указанные выше процессы направлены на регуляцию инвазии, метастазирования и ангиогенеза. Компоненты uPA-системы используются в качестве прогностических и диагностических маркеров развития многих видов рака, а также служат мишенями для противоопухолевой терапии. К числу исследуемых и используемых препаратов относятся селективные ингибиторы uPA, пептидные антагонисты uPAR, моноклональные антитела, способные предотвращать связывание uPA и uPAR, а также антисенсорные олигонуклеотиды, направленные против uPA и uPAR.

Ключевые слова: активатор плазминогена урокиназного типа (uPA); рецептор uPAR; ингибиторы PAI-1 и PAI-2; прогрессия опухолей

DOI: 10.18097/PBMC20186406472

ВВЕДЕНИЕ

Ключевым процессом в росте и прогрессии злокачественных опухолей является распространение опухолевых клеток в нормальной ткани. Этот многоступенчатый процесс происходит за счёт деструкции соединительно-тканного матрикса (СТМ) [1-5]. В деградации СТМ и базальной клеточной мембраны активное участие принимают различные протеолитические ферменты, однако важнейшее значение имеет система активатора плазминогена урокиназного типа (uPA-система). Система uPA включает специфичную полифункциональную сериновую протеиназу – uPA (КФ 3.4.21.31), её рецептор – uPAR и два эндогенных ингибитора – PAI-1 и PAI-2 [6, 7] (рис. 1). Она вовлечена в модулирование основных процессов роста и развития опухоли: ангиогенез, инвазию и метастазирование [6, 8-10]. Её компоненты – uPA, uPAR и ингибиторы PAI-1 и PAI-2 – участвуют в пролиферации клеток, апоптозе, хемотаксисе, адгезии и миграции, а также в активации путей эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и путей сигнальной трансдукции, которые непосредственно ассоциированы с опухолевой прогрессией [6, 11-22] (рис. 1, 2). Многофункциональная uPA-система выполняет как протеолитические, так и регуляторные функции. Протеолитические

функции uPA-системы направлены на превращение неактивного плазминогена в плазмин (КФ 3.4.21.7) – сериновую протеиназу широкого спектра действия, основная функция которой заключается в расщеплении тромбина. Плазмин, кроме участия в процессе фибринолиза, гидролизует ряд внеклеточных компонентов и активирует секретируемые металлопротеиназы (ММР), которые в совокупности способны гидролизовать все основные компоненты СТМ и активировать целый ряд биологически активных молекул, тем самым обеспечивая развитие онкологического процесса [5-7] (рис. 1). Регуляторные функции uPA-системы осуществляются через uPAR, который в настоящее время рассматривается в качестве сигнального рецептора, участвующего в активации ряда киназ, и взаимодействующего с рядом трансмембранных белков, таких как интегрины и рецепторы факторов роста, что приводит к активации определенных сигнальных путей, способствующих опухолевой прогрессии [6, 23, 24] (рис. 2).

Компоненты uPA-системы экспрессируются раковыми клетками в большей степени, чем клетками нормальных тканей. Установлено, что экспрессия гена *PLAU*, кодирующего uPA, в нормальных клетках находится на минимальном уровне, а в опухолевых клетках она увеличивается в несколько раз, что приводит к увеличению концентрации uPA.



Рисунок 1. Система uPA и её протеолитические и регуляторные функции. uPA – активатор плазминогена урокиназного типа; pro-uPA – профермент uPA; uPAR – рецептор uPA; ингибиторы uPA – PAI-1 и PAI-2; MMP – матриксные металлопротеиназы. Взаимодействие pro-uPA с uPAR приводит к эффективной активации pro-uPA и образованию активного uPA, превращающего плазминоген в плазмин, который выполняет протеолитические функции, участвуя в деградации СТМ и активации MMP, способных гидролизовать все основные компоненты СТМ, а также высвобождать и активировать факторы роста и др. биологически активные молекулы и таким образом участвовать в регуляторных процессах. Эндогенные ингибиторы PAI-1 и PAI-2 тормозят активность uPA и образование плазмينا.

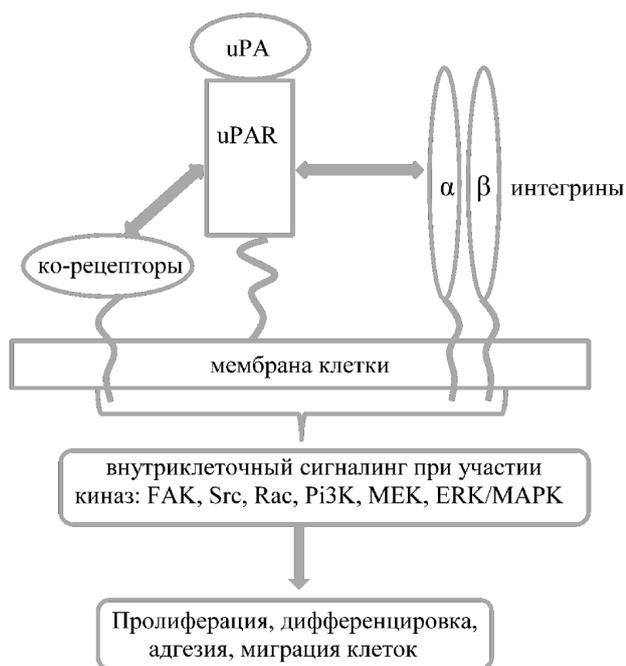


Рисунок 2. Функции uPAR как сигнального рецептора. uPA – активатор плазминогена урокиназного типа; pro-uPA – профермент uPA; uPAR – рецептор uPA; α - и β -интегрины; ко-рецепторы – рецепторы факторов роста и хемокинов. uPAR взаимодействует с uPA, интегринными и ко-рецепторами (рецепторами факторов роста и хемокинов), что инициирует внутриклеточные сигнальные пути через активацию сигнальных киназ, таких как MAPK, FAK, Src и Rac, JAK, STAT, PI3-K.

Индукция экспрессии *PLAU* происходит под действием различных факторов: цитокинов, гормонов, факторов роста, Т-клеточных факторов и др., экспрессия которых при раке значительно увеличивается [6, 25].

uPAR кодируется геном *PLAUR*, транскрипция которого регулируется как различными факторами транскрипции [6, 25, 26], так и рецептором эпидермального фактора роста 2 (EGFR 2) [27]. Экспрессия uPAR увеличивается в опухолях, но не в окружающей нормальной ткани. Он служит маркером агрессивного течения рака. В настоящее время uPAR рассматривается в качестве перспективной терапевтической мишени при создании противоопухолевых препаратов, однако сигнальные пути, активируемые uPAR в опухоли, способствуют снижению или прекращению действия лекарственных препаратов [17]. Растворимая форма uPAR – suPAR – взаимодействует с теми же внеклеточными компонентами, что и мембраносвязанный uPAR [28-30]. Данные об участии suPAR в процессе канцерогенеза неоднозначны. Однако большинство исследователей указывает на антиканцерогенное влияние suPAR [31, 32]. Действие PAI-1 и PAI-2 направлено на подавление активности uPA, причём PAI-1 более эффективен, чем PAI-2. PAI-1 обладает антиканцерогенными свойствами, так как тормозит активность комплекса uPA/uPAR. Кроме того, PAI-1 может взаимодействовать с участком аминокислотной последовательности интегрина, ответственным за связывание с витронектином, что приводит к ингибированию клеточной миграции [6, 33]. Однако связывание PAI-1 с uPA при образовании комплекса uPA/PAI-1 снижает аффинность PAI-1 к витронектину [33]. Хотя PAI-1 является эффективным ингибитором uPA, его сверхэкспрессия способствует росту опухоли и коррелирует с плохим прогнозом [34-36]. Это свидетельствует о том, что PAI-1 имеет лиганды, отличные от системы uPA, которые способствуют росту опухоли [37]. В отличие от PAI-1, высокий уровень PAI-2 при раке связан с уменьшением роста опухоли и метастазирования [34].

Таким образом, сверхэкспрессия uPA, uPAR и PAI-1 является признаком злокачественности и коррелирует с прогрессированием опухолей, инвазией и метастазированием, а также служит неблагоприятным прогностическим фактором. Напротив, ингибирование экспрессии этих компонентов приводит к уменьшению инвазивной и метастатической способности многих опухолей.

1. ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПОНЕНТОВ uPA-СИСТЕМЫ: uPA, uPAR, PAI-1, PAI-2

1.1. Активатор пламиногена урокиназного типа – uPA

uPA является сериновой протеиназой семейства трипсина, обладающей чрезвычайно узкой субстратной специфичностью. Основная гидролитическая функция фермента заключается в превращении пламиногена в плазмин – полифункциональную протеиназу с широкой субстратной специфичностью (рис. 1). У млекопитающих идентифицирован также активатор пламиногена тканевого типа – tPA, который играет решающую роль в сосудистом фибринолизе (КФ 3.4.21.68). В молекуле пламиногена, состоящей из 791 аминокислотного остатка (а.о.), uPA и tPA гидролизуют одну и ту же пептидную связь, расположенную между Arg561–Val562 [38]; при этом пламиноген превращается в плазмин. uPA и tPA синтезируются в виде предшественников, основным активатором которых служит плазмин [6, 10]. Молекула uPA синтезируется в форме предшественника – rgo-uPA, который в организме человека кодируется геном *PLAU*, расположенным на хромосоме 10q24; rgo-uPA секретируется в виде одноцепочечного белка, состоящего из 411 а.о. с М.м. 53 кДа [39, 40]. Активация rgo-uPA происходит при его связывании с собственным рецептором – uPAR; при этом расщепляется одна связь, расположенная между Lys158–Phe159. Этот процесс происходит под действием расположенного рядом мембраносвязанного плазмина (рис. 1) или некоторых других протеиназ, таких как катепсины В и L, термолизин, трипсин, калликреин. Активация приводит к образованию активной формы uPA, состоящей из двух полипептидных цепей – А и В, содержащих 158 а.о. и 253 а.о. соответственно, и связанных между собой дисульфидной связью Cys148–Cys270 [19, 41, 42]. Активированный uPA запускает протеолитический каскад, включающий активацию пламиногена и превращение его в плазмин, который служит основным активатором предшественников матриксных металлопротеиназ (рго-ММР), отвечающих за деструкцию СТМ и принимающих участие в активации целого ряда регуляторных молекул, которые участвуют как во внешнем, так и во внутреннем сигналинге (рис. 1) [6, 8, 10]. Каталитически активный двухцепочечный uPA, обладающий очень узкой специфической активностью, превращает пламиноген в плазмин – основной активатор rgo-uPA. Образовавшийся uPA, в свою очередь, активирует пламиноген. Таким образом, происходит реактивация, воспроизводство и накопление uPA и плазмина

в перичеллюлярном пространстве (рис. 1). Этот процесс является быстрым и эффективным источником uPA, плазмина, ММР и регуляторных факторов, играющих решающую роль в процессах адгезии, миграции и инвазии клеток в нормальных физиологических и патологических условиях.

1.2. Рецепторы uPA: мембраносвязанный uPAR и растворимый suPAR

Рецептор uPAR относится к семейству рецепторов, связанных с клеточной мембраной через гликозил-фосфатидил-инозитол (GPI-якорные рецепторы). uPAR не имеет трансмембранного участка, что обеспечивает его подвижность на поверхности клетки (рис. 2). Ген uPAR человека *PLAUR* расположен на хромосоме 19q13 и кодирует белок, состоящий из 335 а.о. [40]. uPAR служит рецептором как для uPA, так и для rgo-uPA. Связывание uPAR с uPA и с rgo-uPA стимулирует превращение одноцепочечного rgo-uPA в активный двухцепочечный uPA, что способствует проявлению его протеолитических функций и прежде всего превращению пламиногена в плазмин [43]. uPAR является сигнальным рецептором, который связывает адгезивные белки СТМ – витронектин и фибронектин; во взаимодействии с витронектином и с uPA участвуют разные сайты рецептора, что даёт возможность одновременно связывать оба лиганда и влиять на его адгезивные и протеолитические свойства. Установлено, что uPAR может взаимодействовать с трансмембранными белками, такими как интегрины и рецепторы факторов роста, сопряжённые с G-белками (GPCR), что приводит к активации внутриклеточного сигналинга через активацию различных киназ, таких как MAPK, FAK, Src, Rac, Jak и др. (рис. 2) [6, 7, 44, 45]. Взаимодействие uPAR с трансмембранными лигандами приводит к активации процессов пролиферации, дифференцировки, адгезии и миграции клеток. Эти процессы происходят независимо от протеолитической активности uPA.

uPAR существует не только в мембраносвязанной, но и в растворимой форме (suPAR), которая освобождается из плазматической мембраны при расщеплении GPI-якоря под действием специфических фосфолипаз С и D [32]. suPAR обнаружен в биологических жидкостях, линиях эндотелиальных клеток, а также в различных опухолях [46, 47]. Предполагается, что образование suPAR является регуляторным механизмом, направленным на уменьшение количества мембраносвязанного uPAR на поверхности клетки, который включает конкурентное вытеснение комплекса uPA/uPAR и как следствие нарушение его сигнальных функций. Установлено, что suPAR может непосредственно и независимо от uPA блокировать сигнальную активность uPAR; suPAR связывает те же внеклеточные лиганды, которые взаимодействуют с uPAR, например, uPA и витронектин, что предотвращает взаимодействие с uPAR, и таким образом уменьшает протеолитическую и адгезивную активности клетки [28, 29]. В то же время взаимодействие suPAR с интегринными белками может

индуцировать адгезию [30]. Роль suPAR в процессе развития разных типов опухолей неоднозначна. Повышенный уровень suPAR был обнаружен при разных карциномах [48], а также служил негативным прогностическим фактором при множественной миеломе [49] и карциномах – колоктеральной [50], молочной железы и лёгких [51]. В то же время при высоком уровне suPAR, при котором может возрасти связывание suPAR с uPA, наблюдалось снижение роста и развития опухолей при карциномах яичников и молочной железы [52, 53]. В экспериментах на животных было показано, что расщепление suPAR протеиназами нейтрализует его тормозящее действие на развитие опухоли. Предполагается, что протеолитическое расщепление suPAR представляет механизм нейтрализации антиканцерогенной активности suPAR [31].

1.3. Эндogenous ингибиторы uPA: PAI-1 и PAI-2

Специфическими эндогенными ингибиторами uPA являются PAI-1 и PAI-2 (рис. 1), которые относятся к семейству ингибиторов сериновых протеиназ – серпинам. С uPA способны взаимодействовать два других члена семейства серпинов – нексин-1 и ингибитор белка С (PAI-3). Однако их влияние на активность uPA очень незначительно.

PAI-1 (серпин-1) служит основным ингибитором uPA, который широко распространён в клетках, органах и тканях организма человека. Он обнаружен в эндотелиальных клетках, тромбоцитах, фибробластах, гепатоцитах, макрофагах, а также в плазме, плаценте, гладких мышцах сосудов, стромальных клетках жировой ткани [54]. PAI-1 локализован во внеклеточном пространстве [55, 56]. Синтез PAI-1 кодируется геном *serpin1*, расположенным на хромосоме 7q21.3-q22. Транскрипция гена регулируется различными регуляторными факторами, экспрессия которых изменяется при канцерогенезе [40, 57]. Молекула PAI-1 представляет одну полипептидную цепь с М.м. 45 кДа, которая состоит из 379 а.о. или 381 а.о. Сайт связывания uPAR с uPA находится в С-концевой части молекулы, взаимодействие происходит по пептидной связи Arg346–Met347 [54]. Стабильный комплекс PAI-1/uPA со стехиометрией 1:1 образуется очень быстро. PAI-1 может взаимодействовать с витронектином, влиять на адгезию и миграцию клеток, а также ингибировать апоптоз независимо от его взаимодействия с uPA [42]. Полученные данные указывают на то, что PAI-1 блокирует активность uPA-системы и комплекса uPA/uPAR, что может оказывать антиканцерогенное действие. Однако сверхэкспрессия PAI-1 способствует росту опухоли, её инвазии, а также ангиогенезу и коррелирует с плохим прогнозом [6, 55, 56]. Предполагается, что на поверхности PAI-1 находятся сайты, отличные от сайтов связывания с uPA-системой, которые промотируют рост опухоли [6, 55, 56, 58].

PAI-2 кодируется геном *serpin2*, расположенным на хромосоме 18q21.3. Транскрипция гена, как и в случае PAI-1, регулируется различными факторами. PAI-2 относится к группе структурно

консервативных овальбуминоподобных серпинов [19]. PAI-2 существует в 2-х формах, первая из которых представляет собой внутриклеточный белок с М.м. 47 кДа, состоящий из 415 а.о. Вторая форма является секретлируемым внеклеточным белком с М.м. 60 кДа. Реактивный центр ингибитора включает пептидную связь Arg380–Thr381, которая, как и в случае PAI-1, принимает участие во взаимодействии с uPA. Большая часть PAI-2 представлена белком, сохраняющимся внутри клетки, тогда как секретируется лишь небольшая часть PAI-2. Секретируемый белок PAI-2 является эффективным ингибитором uPA, хотя он действует медленнее, чем PAI-1 [59, 60]. Показано, что внутриклеточный PAI-2 играет роль в контроле апоптоза [61, 62]. Есть данные, что PAI-2 участвует в регуляции ремоделирования коллагена в строме, что влияет на рост опухоли и инвазию [12]. Установлено, что высокая экспрессия PAI-2 коррелирует с увеличением срока жизни пациентов, уменьшением роста опухолей и метастазов и снижением скорости роста опухоли при различных типах рака [55, 56, 63, 64].

2. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ uPA-СИСТЕМЫ

Компоненты uPA-системы играют важнейшую роль в целом ряде нормальных физиологических и патологических процессов (рис. 3). В нормальных клетках экспрессия генов *PLAU* и *PLAUR*, кодирующих uPA и uPAR соответственно, находится на минимально низком уровне, который резко увеличивается при патологических условиях, ярко выраженных при канцерогенезе и воспалении [40]. uPA-система играет ключевую роль в фибринолитической системе, которая заключается в превращении неактивного плазминогена в плазмин. Основной физиологической функцией плазмина является расщепление фибрина. В физиологических условиях образование фибрина индуцирует активацию плазминогена его активаторами (uPA и tPA), которые на поверхности фибриновых сгустков превращают его в плазмин, разрушающий эти сгустки до растворимых фрагментов [65].



Рисунок 3. Физиологические функции uPA-системы. В нормальных физиологических условиях uPA-система участвует в различных биологических процессах, таких как фибринолиз, заживление ран, гемопоз, врожденный и приобретенный иммунитет, ангиогенез, активация факторов роста и цитокинов, хемотаксис, миграция клеток, сперматогенез.

Плазмин может расщеплять фибриноген и ряд факторов свёртывания крови, а также активировать неактивные формы MMP (pro-MMP), ответственных за деструкцию СТМ. Эти процессы включены в нормальный физиологический гомеостатический механизм заживления ран [66].

Компоненты uPA-системы и плазмин могут участвовать в регуляции гемопоза. Они активируют такие цитокины, как фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), интерлейкин-1 β (IL-1 β). Исследование влияния этих цитокинов на регуляцию активаторов плазминогена (uPA и tPA) и их ингибиторов PAI-1 и PAI-2 в стромальных фибробластах костного мозга человека показало, что все три цитокина стимулируют секрецию и экспрессию uPA и tPA (от 10 до 300 раз). PAI-1 и PAI-2 также регулируются этими цитокинами. IL-1 β незначительно снижал уровень PAI-1 и стимулировал уровень PAI-2 в шесть раз. FGF и TGF- β не оказывали влияния на уровень PAI-2. Таким образом, три указанных цитокина принимают участие в регуляции уровней uPA и tPA и их ингибиторов в стромальных клетках костного мозга. Образование uPA и tPA и плазмина в костном мозге может быть одним из факторов регуляции процесса кроветворения [67, 68].

Система uPA участвует как в нормальном физиологическом, так и в патологическом ангиогенезе. Ангиогенез – многостадийный процесс, который начинается с активации клеток эндотелия под действием проангиогенных факторов и прежде всего VEGF и его рецепторов – основных регуляторов ангиогенеза как в эмбриональном, так и в постнатальном периоде развития организма [69]. VEGF высвобождается из СТМ под действием протеолитического каскада, который запускается комплексом uPA/uPAR. Ключевым регулятором этого процесса является uPA [6, 10]. Протеолитический каскад приводит к образованию плазмина, активации MMP и целого ряда физиологически активных факторов, необходимых для развития процесса ангиогенеза. Физиологический ангиогенез происходит в период развития и роста плода; он развивается равномерно и упорядоченно, с умеренной интенсивностью, и при этом образуются нормальные сосуды. Патологический ангиогенез происходит при регенерации повреждённых тканей, канцерогенезе, хронических воспалительных заболеваниях, инфаркте миокарда и др.; при этом развиваются аномальные, неоднородные сосуды с нерегулярным разветвлением, имеющие много отверстий, сверхпроницаемые для белков плазмы [69].

uPA-система принимает участие как во врождённом, так и приобретённом иммунитете. Установлено, что экспрессия компонентов uPA-системы происходит в различных типах гемопозитических клеток, ответственных за иммунитет [70]. Изменение уровней их экспрессии в ходе развития инфекции резко изменяется, что предполагает участие uPA-системы в иммунном ответе. При бактериальной инфекции происходит активация провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей (TGF- α),

интерлейкины-1 α и -1 β (IL-1 α , IL-1 β), интерферон γ , что приводит к увеличению экспрессии и секреции uPA различными типами моноцитов, нейтрофилов, части лимфоцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток, участвующих во врождённом иммунитете [71]. uPA-система участвует также в приобретённом иммунитете; экспрессия uPA и uPAR значительно увеличивается при активации Т-клеток по сравнению с уровнем их экспрессии в покоящихся клетках [72]. Показано, что у мышей, дефицитных по uPA, Т-хелперы 1 и 2 утрачивали способность реагировать на действие патогенов [73, 74]. Блокирование uPAR ограничивало миграцию лейкоцитов *in vitro* и препятствовало концентрации Т-клеток *in vivo* [75].

uPA-система играет ключевую роль в развитии хемотаксиса. За хемотаксическую активность uPA отвечает его N-концевой домен, который не содержит каталитический центр и не обладает протеолитической активностью. Хемотаксис зависит от взаимодействия uPA с uPAR. Наличие uPAR на поверхности лейкоцитов обеспечивает концентрирование на них uPA [68]. Предполагается, что образование suPAR вызывает уменьшение количества uPAR на поверхности клеток [31]. В немигрирующих покоящихся клетках uPAR находится на их апикальной стороне, а во время миграции он перемещается на передний край клеток [76]. Кроме того миграции клеток способствует деструкция СТМ под действием продуктов uPA-системы, таких как MMP и плазмин, а компоненты uPA-системы обеспечивают активацию, модификацию и освобождение из СТМ биологически активных молекул, которые приводят к активации целый ряд внеклеточных и внутриклеточных сигнальных путей [5-7, 23, 24].

uPA-система участвует в регуляции мужской репродуктивной функции; uPA обнаружен в сперме, в яичке и его придатках, а также в предстательной железе. uPA улучшает подвижность сперматозоидов, индуцирует акросомную реакцию и увеличивает способность сперматозоидов оплодотворять яйцеклетку [77]. Эти данные предполагают разработку нового подхода к мужской контрацепции [78].

3. ФУНКЦИИ uPA-СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Компоненты uPA-системы вовлечены в развитие основных процессов роста и развития опухоли – инвазию, метастазирование и ангиогенез (рис. 4). Функции uPA-системы разделяют на два типа – зависимые и независимые от её протеолитического действия.

3.1. Протеолитические функции uPA-системы

К первому типу функций uPA-системы относят протеолитический каскад, который инициируется uPA при взаимодействии с uPAR, и включает активацию pro-uPA и образование плазмина под действием uPA. Плазмин может самостоятельно разрушать многие белки СТМ, включая фибрин, ламинин, фибронектин и перлекан (гепарансульфат-протеогликан), а также



Рисунок 4. Роль uPA-системы в опухолевой прогрессии. uPA – активатор плазминогена урокиназного типа; uPAR – рецептор uPA; ингибиторы uPA – PAI-1 и PAI-2. Связывание uPA с uPAR активирует uPA и инициирует дальнейший протеолитический каскад, включающий образование плазмينا и активацию MMP, приводящий в конечном счёте к деградации белков внеклеточного матрикса и освобождению регуляторных молекул, таких как факторы роста, цитокины, и др. Связывание uPA с витронектином и ко-рецепторами активирует внутриклеточный сигналинг, который может быть вовлечен в процессы ядерной транслокации uPA и экспрессии генов. Оба пути оказывают влияние на процессы клеточной миграции, адгезии, пролиферации, апоптоза и индуцирования ЭМП, что играет ключевую роль в основных процессах опухолевой прогрессии – инвазии, метастазирования и ангиогенеза.

активировать латентные секретируемые MMP, такие как MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-12 и MMP-13 [6,7,16]. MMP обладают относительной специфичностью, но в совокупности способны гидролизовать все основные компоненты СТМ: MMP-1-8-13 расщепляют фибриллярные коллагены I, II, III, V, VII, X, XI типов, фибронектин, ламинин, витронектин, агрекан, энтактин и др.; MMP-2-9-3-12 расщепляют коллаген IV типа – основу базальных мембран, а также коллагены III, V, VII, X, XI типов, эластин, фибронектин, ламинин, витронектин, агрекан, плазминоген и др.; MMP-3-10-12-13 расщепляют эластины, протеогликаны, коллагены III, IV, V, VII, IX, X, XI типов, фибронектин, витронектин, ламинин и др., а также и др. субстраты, не относящиеся к СТМ [1, 2, 5]. Действие MMP приводит к деструкции СТМ и базальных мембран, что обеспечивает развитие инвазивных и метастатических процессов. MMP кроме деструктивных выполняют регуляторные функции, активируя, инактивируя и модифицируя свойства целого ряда биологически активных молекул (рис. 1, 4). Показано, что протеолиз таких компонентов СТМ, как ламинин и фибронектин, приводит к образованию фрагментов этих белков, обладающих собственной биологической активностью, которые способны

стимулировать подвижность и миграцию раковых клеток [3-5, 42]. Дегградация СТМ приводит к высвобождению СТМ-ассоциированных митогенных и ангиогенных факторов роста, таких как bFGF (основной фактор роста фибробластов), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), HGF (фактор роста гепатоцитов), IGF (инсулиноподобный фактор роста), EGF (эпидермальный фактор роста) и TGF-β (трансформирующий фактор роста), которые способны стимулировать рост и пролиферацию раковых клеток и ангиогенез [6, 7]. Этот протеолитический каскад зависит от типа опухолей и особенно важен на ранних стадиях опухолевой прогрессии, когда решающее значение имеет дегградация и ремоделирование тканей, окружающих опухоль [1, 7, 10, 19].

3.2. Функции uPA-системы, независимые от её протеолитических функций

Ко второму типу функций uPA-системы относят функции, не связанные с ее протеолитической ролью, которые, в свою очередь, могут способствовать опухолевой прогрессии. В последнее десятилетие получены данные, свидетельствующие о том, что uPAR функционирует не только как протеиназный рецептор, но также как сигнальный рецептор,

влияющий на миграцию, адгезию, дифференцировку и пролиферацию клеток через внутриклеточные сигнальные пути (рис. 2, 4). Функционирование uPAR как сигнального рецептора не зависит от протеолитической активности uPA [6, 7, 15]. uPAR способен взаимодействовать с рядом белков плазматической мембраны, такими как некоторые интегрины, трансмембранные рецепторы факторов роста (EGFR) и рецепторы хемокинов, сопряжённые с G-белком [16, 79, 80]. Связывание uPAR с uPA и ко-рецепторами может инициировать различные сигнальные пути – либо через активацию киназ MAPK, FAK, Src и Rac, либо через активацию киназ JAK, STAT, PI3-K [6, 7, 10, 79].

Интегрины являются наиболее изученными и значимыми ко-рецепторами uPAR. Они связаны с различными сигнальными молекулами, например, киназами из семейств FAK и Src, активирующими сигнальные пути, стимулирующие опухолевую прогрессию [6, 7, 43, 81]. uPAR взаимодействует с интегринными $\beta 1$, $\beta 2$ и αV [6, 7, 43], что было продемонстрировано на различных типах раковых клеток: при раке легких, раке молочной железы, раке яичников, меланоме, раке предстательной железы и карциноме головы и шеи [80]. Предполагается, что активация конкретного сигнального пути, опосредованного uPAR, зависит от его взаимодействия с определёнными интегринными; например, взаимодействия uPAR с $\beta 1$ -интегринными связаны с активацией FAK- и ERK-сигналинга, а с $\beta 3$ -интегринными – с активацией Rac-сигналинга [79]. Показано, что некоторые ко-рецепторы uPAR, такие как белки кавеолин и тетраспанин (CD82/KA1, супрессор метастазирования опухоли) [82], также могут образовывать комплексы с интегринными, и таким образом влиять на их взаимодействие с uPAR и, соответственно, на прогрессию опухолей.

Следует подчеркнуть, что при развитии опухоли увеличение экспрессии uPAR происходит только в опухолевой ткани, но не в окружающей опухоль нормальной ткани. Следовательно, uPAR может служить маркером деструктивного потенциала опухоли [83].

Растворимый рецептор suPAR является конкурентом uPAR за связывание с uPA и целым рядом внеклеточных регуляторных молекул, что предполагает его антиканцерогенное действие. Однако данные об участии suPAR в процессе развития опухолей противоречивы и свидетельствуют о том, что увеличение экспрессии suPAR может служить как отрицательным прогностическим фактором [49-51, 84], так и снижать развитие процессов роста и развития опухоли [52, 53]. Эксперименты на клеточных линиях показали, что suPAR может непосредственно и независимо от uPA блокировать сигнальные пути uPAR. Этот процесс зависел от типа клеток и сигнальных путей, индуцированных системой uPA/uPAR в них. Было установлено тормозящее действие suPAR-сигналинга на процессы клеточного роста и инвазии. Протеолитическое расщепление suPAR приводило к нейтрализации его антиканцерогенного действия [31].

Установлен еще один путь, с помощью которого uPA может влиять на внутриклеточные процессы независимо от протеолитической активности и деградации фермента, а также связывания с uPAR (рис. 4). Показано, что при взаимодействии uPA с нуклеоцитоплазматическим челночным белком нуклеолином происходит быстрая транслокация uPA в ядро, где он может участвовать в регуляции транскрипции генов, в частности, вызывать экспрессию гладкомышечного белка α -актина [16, 85].

3.3. Роль uPA-системы в индукции пролиферации, адгезии, миграции и апоптозе опухолевых клеток

В развитии прогрессии опухолей лежат важные механизмы, которые включают соотношение процессов увеличения пролиферации и ингибирования апоптоза. Способность uPA-системы индуцировать пролиферацию раковых клеток человека была продемонстрирована в ряде исследований *in vitro* и *in vivo* [16, 85]. Молекулярные механизмы, обеспечивающие участие uPA-системы в процессе пролиферации, включают как её протеолитические, так и регуляторные функции. Протеолитический каскад, инициируемый взаимодействием uPA с uPAR, обеспечивает деструкцию СТМ и активацию/освобождение факторов роста, таких как VEGF, FGF, IGF и др., стимулирующих пролиферацию и рост опухоли [6, 8, 10]. Кроме того, пролиферация раковых клеток зависит от взаимодействия комплекса uPA/uPAR с интегринными, что приводит к активации пролиферации через сигнальную систему p38MAPK [16]. uPA стимулирует пролиферацию независимо от его протеолитической активности и взаимодействия с uPAR. Предполагается, что этот процесс регулируется через ERK/MARK сигнальный путь, который запускается интегринными [16, 86]. Взаимодействие uPAR с интегринными из семейства $\beta 1$ ($\alpha 5\beta 1$ и $\alpha 3\beta 1$) и с EGFR отвечает за его участие в пролиферации. Так, связывание uPAR с $\alpha 5\beta 1$ интегрином индуцирует активацию сигнального пути ERK/MARK, контролирующего пролиферацию, подвижность клеток и апоптоз [6, 7, 44, 45]. Сигнальный путь ERK/MARK активируется также при взаимодействии uPAR с EGFR [44]; последний участвует в регуляции клеточной пролиферации, выживаемости и опухолевого роста [6, 7, 87]. Предполагается, что важная роль EGFR в опухолевой прогрессии непосредственно связана с uPAR-сигналингом, поскольку в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo* установлено, что необходимым условием активации и проявления митогенной активности EGFR является экспрессия клетками uPAR [10]. Показано, что в сыворотке пациентов с раком предстательной железы уровни EGFR и uPAR положительно коррелируют между собой [88]. На клеточной линии COS-7 (фибробласты почек зелёной африканской марышки) продемонстрировано, что ингибиторы EGFR способны блокировать пути сигнальной трансдукции, которые инициируются взаимодействием uPA-uPAR, и соответственно негативно влиять на пролиферацию [31].

Участие uPA-системы в процессах клеточной адгезии и миграции при раке в настоящее время хорошо изучено [6, 7, 9, 10, 42]. Миграция клеток имеет большое значение для развития процессов метастазирования и ангиогенеза и зависит от компонентов, которые регулируют адгезию клеток и их выход из СТМ. Регуляция этих процессов происходит несколькими путями. Как и в случае пролиферации, влияние uPA-системы на процессы адгезии и миграции обусловлено её протеолитическими и регуляторными функциями. Во-первых, деструкция СТМ под действием продуктов uPA-системы – плазмина и MMP – приводит к разрушению и remodelированию тканей, окружающих опухоль, что способствует миграции клеток и модификации свойств целого ряда адгезивных молекул (фибрин, ламинин, витронектин, интегрины, интерлейкины и др.), а также активации физиологически активных молекул, таких как факторы роста, цитокины и др. Эти процессы стимулируют миграцию и влияют на адгезивные свойства клеток. Во-вторых, взаимодействие uPAR с uPA и ко-рецепторами приводит к активации внутриклеточных сигнальных путей, которые независимо от протеолитической функции uPA-системы влияют на клеточную адгезию, пролиферацию, дифференцировку и миграцию [1, 6, 7]. Показано, что для стимуляции клеточной миграции существенное значение имеет интегрин-зависимая активация сигнального пути ERK/MAPK, который индуцирует пролиферацию, выживаемость и подвижность клеток [6, 7, 42]. Однако взаимодействие uPAR с различными интегринами и адгезивными молекулами приводит к различным эффектам. Непосредственное связывание uPAR во внеклеточном матриксе с витронектином облегчает клеточную адгезию, миграцию и инвазию [89-91]. Это взаимодействие стимулируется связыванием uPAR с uPA и ингибируется PAI-1 (uPAR и PAI-1 взаимодействуют с одним и тем же сайтом витронектина) [91].

Установлено, что система-uPA вовлечена в ингибирование апоптоза. Показано, что клетки ряда злокачественных опухолей, таких как рак молочной железы, прямой кишки и лёгкого устойчивы к апоптозу [6, 7, 9, 10]. Обнаружена корреляция между экспрессией uPA и uPAR и чувствительностью клеток к апоптозу. В экспериментах на линиях эпителиальных клеток было установлено, что уровень экспрессии uPAR положительно коррелировал с устойчивостью клеток к апоптозу, в то время как блокирование uPA или uPAR специфическими антителами приводило к повышенному апоптозу в опухолевых клетках [16, 92]. PAI-1 может участвовать как в увеличении, так и в ингибировании апоптоза. Так, при раке предстательной железы экспрессия PAI-1 коррелировала с увеличением апоптоза в эндотелиальных клетках сосудов опухоли [93]. Однако в ряде случаев PAI-1 снижал апоптоз через ингибирование каспазы-3, которая участвует в регуляции этого процесса [94, 95].

3.4. uPA-система в эпителиально-мезенхимальном переходе

Раковые клетки, отделившиеся от опухоли и мигрирующие в окружающую ткань, могут изменять свои морфологические свойства и приобретать новый фенотип, характерный для мезенхимальных клеток. Последние, по сравнению с эпителиальными клетками, обладают высокой инвазивностью и большими миграционными возможностями, а также повышенной устойчивостью к апоптозу [96, 97]. Этот процесс получил название “эпителиально-мезенхимальный переход” (ЭМП). Он является важным шагом, ведущим к инвазии и метастазированию, в котором существенную роль играет uPA-система [98]. Инвазия мезенхимального типа наблюдалась при развитии различных злокачественных опухолей, например фибросаркомы, глиобластомы, меланомы и др. [99-102]. Одним из механизмов индукции ЭМП является гипоксия, которая наблюдается при отделении раковых клеток от опухоли и их расположении на расстоянии более 180 мкм от кровеносных сосудов [20]. На эпителиальных клеточных линиях CHO и 293 (яичника хомяка и эмбриональной почки человека, соответственно) было продемонстрировано, что фенотипические изменения, аналогичные изменениям, происходящим при ЭМП, наблюдаются в клетках, экспрессирующих uPAR, и зависят от непосредственного взаимодействия uPAR с витронектином [103, 104]. На линии клеток рака молочной железы человека MDA-MB-468 с эпителиальным клеточным фенотипом было обнаружено, что гипоксия индуцирует ЭМП путём увеличения экспрессии uPAR и активации uPAR-зависимого клеточного сигналинга. Связывание uPA с uPAR активирует ERK1/2- и PI3-K-опосредованные сигнальные пути, а непосредственное взаимодействие uPAR с витронектином активирует Ras1-сигналинг, что способствует миграции клеток [20, 105]. ЭМП, индуцированный uPAR, является обратимым явлением и может быть отменён реоксигенацией, которая предотвращает взаимодействие uPA с uPAR и ингибирует PI3K, Src и ERK-опосредованный сигналинг. Исследование линии клеток рака молочной железы MDA-MB-231, обладающей мезенхимальным фенотипом, показало, что имеющийся в клетках высокий уровень экспрессии uPAR необходим для сохранения клетками мезенхимальной морфологии, а нокаут гена uPAR изменял их фенотип на эпителиальный [20]. Предполагается, что ЭМП является основным путём метастазирования опухолевых клеток [7].

3.5. uPA-система в ангиогенезе

Ангиогенез, процесс образования новых кровеносных сосудов, зависит от активации, пролиферации, адгезии, миграции и зрелости эндотелиальных клеток. Он является одним из важнейших механизмов опухолевого роста. Усиление интенсивности ангиогенеза является одной из основных причин быстрого роста злокачественных опухолей, а также одним из механизмов её метастазирования. Ангиогенез начинается с активации клеток эндотелия

проангиогенными факторами, такими как VEGF и интерлейкины [6, 106, 107]. Одним из основных стимуляторов ангиогенеза является гипоксия, при которой активатор транскрипции факторов ангиогенеза – фактор 1 (HF1) индуцирует экспрессию многих ангиогенных факторов, и, в первую очередь, основного индуктора ангиогенеза – VEGF и его рецепторов [16]. uPA-система усиливает опухолевый ангиогенез, индуцированный VEGF, за счет активации перичеллюлярного протеолиза, увеличения проницаемости сосудов и поддержания процессов пролиферации и миграции эндотелиальных клеток [108, 109]. Основным механизмом, посредством которого uPA-система стимулирует ангиогенез, считается протеолитический каскад, запускаемый на поверхности клеток комплексом uPA/uPAR, который включает образование плазмина, активацию MMP, деградацию CTM, высвобождение CTM-ассоциированных факторов роста, таких как VEGF, VEGF-E, bFGF, EGF, HGF и цитокинов [10, 19, 108, 110]. При раке желудка отмечена достоверная корреляция между уровнями экспрессии uPA, uPAR, PAI-1 и VEGF и клинико-патологическими факторами. Оценка количества микрососудов в клетках эндотелия показала, что их количество было достоверно выше у пациентов с увеличенной экспрессией uPA, uPAR или VEGF [111]. В системе *ex vivo* было продемонстрировано, что однопочечные uPA увеличивают экспрессию рецепторов VEGF (VEGFR-1 и VEGFR-2) на поверхности эндотелиальных клеток и способствуют миграции клеток [112]. Повышение экспрессии uPA в эндотелиальных клетках приводило к увеличению не только пролиферации, но и миграции клеток и образованию капиллярных структур, а связывание uPA с uPAR и активация не только про-uPA, но и MAP-киназного сигнального пути приводили к миграции эндотелиальных клеток и ангиогенезу [16]. Кроме того, было показано, что suPAR может способствовать ангиогенезу независимо от его участия в протеолитическом каскаде [113]. Роль PAI-1 в регуляции ангиогенеза является многофункциональной; низкий уровень экспрессии PAI-1 оказывает стимулирующее влияние на ангиогенез, в то время как повышенная экспрессия, наоборот, тормозит его [114]. Однако, как показывают исследования, определяющим фактором для развития процесса васкуляризации является экспрессия PAI-1 клетками организма-хозяина, а не клетками опухоли. В системе *in vivo* PAI-1, продуцируемый опухолевыми клетками в высокой концентрации, не компенсировал отсутствие PAI-1 в клетках организма-хозяина и не тормозил опухолевый ангиогенез [11, 115, 116].

4. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ uPA-СИСТЕМЫ ПРИ РАКЕ

Важнейшая роль компонентов uPA-системы в прогрессии злокачественных опухолей нашла своё отражение в клинической практике, где они используются как диагностические, прогностические и терапевтические мишени, так как в злокачественных опухолях их экспрессия, как правило, выше, чем в нормальных тканях (таблица).

Сверхэкспрессия uPA является показателем низкой общей и безрецидивной выживаемости. Установлено, что экспрессия uPA выше в активно инвазирующих и метастазирующих опухолях по сравнению с первичной опухолью [107, 111, таблица]. uPAR, также как uPA, экспрессируется опухолевыми клетками и его уровень связан с агрессивностью опухолей. Поскольку увеличение экспрессии uPAR наблюдается в ткани опухоли, но не в окружающих нормальных тканях, предполагается использовать uPAR в качестве терапевтической мишени [8, 10, 15, 117, 118]. В ткани опухоли и в плазме присутствуют ингибиторы uPA – PAI-1 и PAI-2. Роль PAI-1 заключается не только в ингибировании инвазии и метастазирования (через ингибирование активации плазминогена и последующего протеолитического каскада), но и в защите опухолей от протеолиза [36, 119-121]. Это может служить одним из объяснений того, что высокий уровень PAI-1 часто является неблагоприятным прогностическим фактором. С увеличением уровня PAI-1 связывают повышенный риск возникновения метастазов и рецидивов опухоли, в то время как повышение уровня PAI-2 в ткани коррелирует с благоприятным прогнозом [6,34]. При разных злокачественных новообразованиях человека увеличение экспрессии uPA, uPAR и PAI-1, как и положительная корреляция между уровнями нескольких из них, является плохим прогнозом [6, 9, 10, 121, 122].

Данные о роли компонентов uPA-системы в наиболее распространённых злокачественных опухолях различных органов, приведённые в таблице, свидетельствуют о том, что компоненты uPA-системы, как правило, являются хорошими прогностическими маркерами по общей и безрецидивной выживаемости, а также по результатам лечения рака, а уровень их экспрессии коррелирует с инвазией и метастазированием. Например, повышенный уровень uPA в опухолевой ткани имеет прогностическое значение при раке молочной железы, желудка, пищевода, яичников, простаты, легких, печени и др.; высокий уровень uPAR ассоциирован с плохим прогнозом при раке молочной железы, эндометрия, простаты, лёгких, желудка, печени и толстой кишки; повышенный уровень PAI-1 коррелирует с сокращением общей и/или безрецидивной выживаемости при раке почки, яичников, молочной железы, толстой кишки, печени и др. (таблица).

Представленные данные показывают, что изменения в экспрессии компонентов uPA-системы, а именно увеличение концентрации uPA, uPAR и PAI-1, наблюдается практически во всех злокачественных опухолях различной локализации. Из имеющихся в литературе данных следует, что комплекс uPA/uPAR может служить лучшим прогностическим показателем, а изменения в соотношении uPA и его эндогенных ингибиторов PAI-1 и PAI-2 является лучшим показателем выживаемости, чем определение уровней только uPA/uPAR или только PAI-1 и PAI-2 [6, 7, 9]. Ингибирование экспрессии uPA и uPAR или блокирование их взаимодействия подавляет прогрессирование различных типов рака

[11, 19, 107, 160]. Следует отметить, что наряду с компонентами uPA-системы, в качестве прямых маркеров опухолевого потенциала могут использоваться продукты опосредованной uPA активации pro-MMP плазмином, о чём свидетельствуют многочисленные данные о роли MMP в процессах инвазии и метастазирования, в том числе и наши данные, полученные при исследовании роли MMP-1,-2,-9 при плоскоклеточной карциноме шейки матки [3-5, 133, 134].

Таблица. Роль uPA-системы в развитии злокачественных опухолей в различных органах

Локализация рака	Компоненты	Роль системы uPA в развитии опухоли	Ссылки
Молочная железа	uPA, PAI-1 и uPAR	Прогностические маркеры по безрецидивной и общей выживаемости, а также результатам лечения рака; коррелируют с инвазией и метастазированием опухоли; высокая экспрессия связана с плохим прогнозом. Высокий уровень связан с благоприятным прогнозом.	123
	PAI-2		124 125 126 127
Карцинома яичников	uPA и PAI-1	Прогностическое значение по общей выживаемости при прогрессии опухоли, где экспрессия этих компонентов была увеличена. Сопутствует плохой выживаемости у пациентов с высоким уровнем экспрессии перед операцией; важен для прогноза и оценки эффективности химиотерапии	128
	suPAR (растворимый uPAR)		129 130 131 132
Карцинома шейки матки	uPA	Увеличенная экспрессия в опухоли. Оценка локализации в тканях может прогнозировать метастазирование в лимфатические узлы. Экспрессия увеличена при инвазивной карциноме шейки матки.	133
	uPA и PAI-1		134 13
Эндометрий	uPA и PAI-1 и PAI-2	Увеличенная экспрессия в плазме и тканях коррелировала с прогрессией опухоли. Высокие уровни коррелировали с более короткой безрецидивной и общей выживаемостью и прогрессирующими стадиями рака.	13
	uPAR, suPAR		120
Простата	uPAR, suPAR	Высокий уровень экспрессии коррелировал с агрессивностью, послеоперационной прогрессией, инвазией и метастазированием, а также с общей и безрецидивной выживаемостью. Низкая общая выживаемость при увеличенной экспрессии. Уровень экспрессии связан с развитием онкологического процесса и выживаемостью пациентов.	135 136
	PAI-1		137 138
Толстая/прямая кишка	uPA, PAI-1 и uPAR	Прогностические маркеры степени прогрессии опухоли и выживаемости пациентов после операции и терапии. Сверхэкспрессия связана с плохим ответом на терапию. Высокий предоперационный уровень связан с плохой выживаемостью.	139
	uPAR, PAI-1 и PAI-2		140
Лёгкие	suPAR	Экспрессия увеличивается в опухолевых тканях немелкоклеточного рака лёгкого. Повышенная экспрессия связана с короткой общей выживаемостью при мелкоклеточном раке лёгких.	141
	PAI-1		142
Поджелудочная железа	uPA	Повышенная экспрессия с низкой выживаемостью пациентов после резекции поджелудочной железы. Ген, кодирующий PAI-2, часто элиминирует при панкреатической аденокарциноме, что приводит к усилению метастазирования.	143 144
	PAI-2		145 146
Желудок	uPA, uPAR, PAI-1 и PAI-2	Увеличенная экспрессия коррелирует с неблагоприятной выживаемостью и может использоваться как прогностический маркер (хотя это оспаривается некоторыми исследованиями). Низкая экспрессия коррелирует с лучшей выживаемостью пациентов. Прогностические факторы безрецидивной выживаемости	147 148
	suPAR		149
Пищевод	uPA, PAI-1	Соотношение uPA/PAI-1 коррелирует с инвазией и сроком выживаемости пациентов. Увеличенная экспрессия связана с низкой общей выживаемостью. Защищает от локальной инвазии.	8
	uPA		150
Печень	PAI-2	Высокая экспрессия в опухолевых тканях способствует усилению инвазии и метастазированию. Уровень экспрессии коррелирует с плохим прогнозом.	151
	uPAR, PAI-1		152 153
Голова и шея	uPA, PAI-1 и suPAR	Увеличенная экспрессия коррелирует с инвазией и метастазированием и имеет прогностическое значение.	9
	uPA		154 8
Голова и шея	uPA, PAI-1 и suPAR	Увеличенная экспрессия коррелирует с инвазией и метастазированием и имеет прогностическое значение.	155 8
	uPAR, PAI-1		156
Голова и шея	uPA, PAI-1 и suPAR	Увеличенная экспрессия коррелирует с инвазией и метастазированием и имеет прогностическое значение.	157 158
	uPAR, PAI-1		159

5. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭКСПРЕССИИ КОМПОНЕНТОВ uPA-СИСТЕМЫ В ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ

Многочисленные данные об изменении экспрессии компонентов uPA-системы в злокачественных опухолях предполагают их использование в качестве информативных диагностических, прогностических и терапевтических мишеней [6, 7, 8, 106, 161]. Для этой цели используется несколько методов. Для определения количества компонентов uPA-системы применяется иммуноферментный метод (ELISA), который требует использования свежих или свежемороженых образцов тканей [162]. Другой метод заключается в оценке экспрессии uPA и PAI-1 по уровню их мРНК [163-165]. В отличие от метода ELISA, он даёт возможность получения опытных образцов из тканей, фиксированных формалином, что является его преимуществом. Для диагностики рака используется также анализ изменений степени метилирования промоторной ДНК в компонентах uPA-системы опухолевых клеток по сравнению с нормой. Изменение, чаще всего гиперметилирование ДНК, обнаружено в тканях различных видов опухолей. Преимуществом этого метода является то обстоятельство, что ДНК более стабильна и может быть выделена из парафинизированных образцов тканей, предварительно фиксированных формалином [166].

Для разработки терапевтических средств, обладающих противораковой активностью, используются различные подходы, которые направлены на создание препаратов, взаимодействующих с компонентами uPA-системы. Поскольку компоненты uPA-системы находятся вне клетки, они могут служить мишенями для различных пептидов и антител. В качестве ингибиторов uPA были использованы пептиды или пептидомиметики, а также антитела [6-8, 11, 167]; против PAI-1 – низкомолекулярные антагонисты PAI-1 и антитела; против uPAR – низкомолекулярные пептиды, моноклональные антитела, направленные на блокирование взаимодействия uPAR с uPA, а также антисмысловые РНК и целевые токсины. Данные по кристаллическим структурам uPA, uPAR и PAI-1 могут быть использованы для получения препаратов на основе структуры ингибиторов этих белков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полифункциональная uPA-система имеет важнейшее значение в прогрессировании опухолей, поскольку она играет ключевую роль в развитии таких процессов, как инвазия, метастазирование и ангиогенез. Участие uPA-системы в этих процессах обусловлено её протеолитическими и регуляторными функциями. Протеолитические функции осуществляются с помощью протеолитического каскада, который запускается высокоспецифичной протеиназой uPA и приводит к образованию полифункциональной протеиназы – плазмина, а затем ММР, что в конечном счёте обеспечивает деструкцию СТМ и базальных мембран, а также

обеспечивает выполнение регуляторных функций с помощью активации и освобождения из СТМ ряда биологически активных молекул, которые участвуют в регуляции основных процессов канцерогенеза. uPA-система, независимо от её протеолитических функций, способствует опухолевой прогрессии через uPAR, PAI-1 и PAI-2, которые участвуют не только в регуляции активности uPA/uPAR, но также вовлечены в пролиферацию, апоптоз, хемотаксис, адгезию, миграцию и в активацию путей эпителиально-мезенхимального перехода, который рассматривается в качестве одного из основных путей метастатического процесса. Все указанные выше процессы направлены на регуляцию инвазии, метастазирования и ангиогенеза. Данные об изменении экспрессии компонентов uPA-системы в злокачественных опухолях предполагают их использование в качестве информативных диагностических, прогностических и терапевтических мишеней. При использовании компонентов uPA-системы в качестве диагностических маркеров необходимо учитывать, что PAI-1 в зависимости от концентрации может выступать и как ингибитор, и как активатор опухолевой прогрессии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Theocharis A.D., Skandalis S.S., Gialeli C., Karamanos N.K.* (2016) *Adv. Drug Delivery Revs.*, **97**, 4-27. DOI: 10.1016/j.addr.2015.11.001.
2. *Benjamin M.M., Khalil R.A.* (2012) *EXS*, **103**, 209-279. DOI: 10.1007/978-3-0348-0364-9_7.
3. *Shay G., Lynch C.C., Fingleton B.* (2015) *Matrix Biol.*, **44-46**, 200-206. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.01.019.
4. *Amar S., Smith L., Fields G.B.* (2017) *Biochim. Biophys. Acta*, **1864**(11PtA), 1940-1951. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.04.2015.
5. *Cui N., Hu M., Khalil R.A.* (2017) *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, **147**, 1-73. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005.
6. *Mahmood N., Mihalcioiu C., Rabbani S.A.* (2018) *Front. Oncol.*, **8**, 24. DOI: 10.3389/fonc.2018.00024.
7. *Jaiswal R.K., Varshney A.K., Yadava P.K.* (2018) *Biomed. Pharmacother.*, **98**, 886-898. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.029.
8. *Brungs D., Chen J., Aghmesheh M., Vine K.L., Becker T.M., Carolan M.G., Ranson M.* (2017) *Oncotarget*, **8**, 23099-23109. DOI: 10.18632/oncotarget.15485.
9. *McMahon B.J., Kwaan H.C.* (2015) *Adv. Exp. Med. Biol.*, **867**, 145-156. DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0_10.
10. *Mekkawy A.H., Pourgholami M.H., Morris D.L.* (2014) *Med. Res. Rev.*, **34**, 918-956. DOI: 10.1002/med.21308.
11. *Eatemadi A., Aiyelabegan H.T., Negahdari B., Mazlomi M.A., Daraee H., Daraee N., Eatemadi R., Sadroddiny E.* (2017) *Biomed. Pharmacother.*, **86**, 221-231. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.021.
12. *Harris N., Vennin C., Conway J., Vine K.L., Pinese M., Cowley M.* (2017) *Oncogene*, **36**(30), 4288-4298. DOI: 10.1038/onc.2017.63.

13. Sato M., Kawana K., Adachi K., Fujimoto A., Yoshida M., Nakamura H., Nishida H., Inoue T., Taguchi A., Takahashi J., Kojima S. et al. (2016) *Int. J. Oncol.*, **48**(2), 829-835. DOI: 10.3892/ijo.2015.3283.
14. Ellis V. (2013) In: *Handbook of Proteolytic Enzymes*, vol. 3 (Rawlings N.D., Salvesen G., eds.), Academic Press, pp. 2938-2945.
15. Noh H., Hong S., Huang S. (2013) *Theranostics*, **3**, 487-495. DOI: 10.7150/thno.4218
16. Качук В.А., Плеханова О.С., Белоглазова И.Б., Парфенова Е.В. (2013) *Укр. биохим. журнал*, **85**, 18-45.
17. Gonias S.L., Hu J. (2015) *Front. Pharmacol.*, **6**, 154. DOI: 10.3389/fphar.2015.00154.
18. Santibanez J.F., Obradović H., Kukolj T., Krstić J. (2018) *Dev. Dyn.*, **247**(3), 382-395. DOI: 10.1002/dvdy.24554.
19. Ulisse S., Baldini E., Sorrenti S., D'Armiendo M. (2009) *Curr. Cancer Drug Targets*, **9**, 32-71. DOI: 10.2174/156800909787314002.
20. Jo M., Lester R.D., Montel V., Eastman B., Takimoto S., Gonias S.L. (2009) *J. Biol. Chem.*, **284**, 22825-22833. DOI: 10.1074/jbc.M109.023960.
21. Gilder A.S., Natali L., Van Dyk D.M., Zalfa C., Banki M.A., Pizzo D.P., Wang H., Klemke R.L., Mantuano E., Gonias S.L. (2018) *Sci. Rep.*, **8**, 2982. DOI: 10.1038/s41598-018-21358-1.
22. Vandooren J., Opdenakker G., Loadman P.M., Edwards D.R. (2016) *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **97**, 144-155. DOI: 10.1016/j.addr.2015.12.020.
23. D'Alessio S, Blasi F. (2009) *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*, **14**, 4575-4587.
24. Ferraris G.M., Sidenius N. (2013) *Semin. Thromb. Hemost.*, **39**(4), 347-455. DOI: 10.1055/s-0033-1334485.
25. Минченко А.Г., Харьковская А.П., Кубайчук К.И., Минченко Д.О., Глушак Н.А., Ковалевская О.В. (2014) *Укр. биохим. журнал*, **86**(4), 79-89.
26. Miles L.A., Parmer R.J. (2013) *Semin. Thromb. Hemost.*, **39**(4), 329-337. DOI: 10.1055/s-0033-1334483.
27. Chandran V.I., Eppenberger-Castori S., Venkatesh T., Vine K.L., Ranson M. (2015) *Oncoscience*, **2**(3), 207-224. DOI: 10.18632/oncoscience.
28. Hoyer-Hansen G., Behrendt N., Ploug M., Danø K., Preissner K.T. (1997) *FEBS Letts.*, **420**, 79-85. DOI: 10.1016/S0014-5793(97)01491-9.
29. Higazi A., Cohen R.L., Henkin J., Kniss D., Schwartz B.S., Cines D.B. (1995) *J. Biol. Chem.*, **270**, 17375-17380. DOI: 10.1074/jbc.270.29.17375.
30. Wei Y., Lukashov M., Simon D.I., Bodary S.C., Rosenberg S., Doyle M.V., Chapman H.A. (1996) *Science*, **273**, 1551-1555. DOI: 10.1126/science.273.5281.1551.
31. Jo M., Thomas K.S., O'Donnell D.M., Gonias S.L. (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**(3), 1642-1646. DOI: 10.1074/jbc.M210877200.
32. Montuori N., Visconte V., Rossi G., Ragno P. (2005) *Thromb. Haemost.*, **93**(2), 192-198. DOI: 10.1160/TH04-09-0580.
33. Stefansson S., Lawrence D.A. (1996) *Nature*, **383**(6599), 441-443. DOI: 10.1038/383441a0.
34. Croucher D.R., Saunders D.N., Lobov S., Ranson M. (2008) *Nat. Rev. Cancer*, **8**(7), 535-545. DOI: 10.1038/nrc2400.
35. Harbeck N., Schmitt M., Meisner C., Friedel C., Untch M., Schmidt M., Sweep C.G., Lisboa B.W., Lux M.P., Beck T., Hasmmüller S. et al. (2013) *Eur. J. Cancer*, **49**(8), 1825-1835. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.01.007.
36. Halamkova J., Kiss I., Pavlovsky Z., Jarkovsky J., Tomasek J., Tucek S., Hanakova L., Moulis M., Cech Z., Zavrelava J., Penka M. (2011) *Hepatogastroenterology*, **58**(112), 1918-1925. DOI: 10.5754/hge10232.
37. Lee C.C., Huang T.S. (2005) *J. Cancer. Mol.*, **1**(1), 25-36. DOI: 10.29685/JCM.200510.0003.
38. Binder B.R. (1995) *Fibrinolysis*, **9** (Suppl. 1), 3-8. DOI: 10.1016/S0268-9499(05)80002-5.
39. Crippa M.P. (2007) *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **39**(4), 690-694. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.10.008.
40. Nagamine Y., Medcalf R.L., Muñoz-Cánoves P. (2005) *Thromb. Haemost.*, **93**(4), 661-675. DOI: 10.1160/TH04-12-0814.
41. Behrens M.A., Botkjaer K.A., Goswami S., Oliveira C.L., Jensen J.K., Schar C.R., Declerck P.J., Peterson C.B., Andreasen P.A., Pedersen J.S. (2011) *J. Mol. Biol.*, **411**(2), 417-429. DOI: 10.1016/j.jmb.2011.05.026.
42. Duffy M.J. (2004) *Curr. Pharm. Des.*, **10**, 39-49. DOI: 10.2174/1381612043453559.
43. Ashour A.A., Gurbuz N., Alpay S.N., Abdel-Aziz A.A., Mansour A.M., Huo L., Ozpolat B. (2014) *J. Cell. Mol. Med.*, **18**(11), 2235-2251. DOI: 10.1111/jcmm.12361.
44. Eden G., Archinti M., Arnaudova R., Andreotti G., Motta A., Furlan F., Citro V., Cubellis M.V., Degryse B. (2018) *Cell. Mol. Life Sci.*, **75**(10), 1889-1907. DOI: 10.1007/s00018-017-2718-3.
45. Liu D., Aguirre Ghiso J., Estrada Y., Ossowski L. (2002) *Cancer Cell*, **1**(5), 445-457. DOI: 10.1016/S1535-6108(02)00072-7.
46. Ploug M., Eriksen J., Plesner T., Hansen N.E., Danø K. (1992) *Eur. J. Biochem.*, **208**, 397-404. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1992.tb17200.x.
47. Pedersen N., Schmitt M., Runne E., Nicoletti M.I., Hoyer-Hansen G., Conese M., Giavazzi R., Dano K., Kuhn W., Jänicke F. (1993) *J. Clin. Invest.*, **92**, 2160-2167. DOI: 10.1172/JCI116817.
48. Brünner N., Nielsen H.J., Hamers M., Christensen I.J., Thorlacius-Ussing O., Stephens R.W. (1999) *APMIS*, **107**, 160-167. DOI: 10.1111/j.1699-0463.1999.tb01539.x.
49. Rigolin G.M., Tieghi A., Ciccone M., Bragotti L.Z., Cavazzini F., Della Porta M., Castagnari B., Carroccia R., Guerra G., Cuneo A., Castoldi G. (2003) *Br. J. Haematol.*, **120**, 953-959. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04176.x.
50. Stephens R.W., Nielsen H.J., Christensen I.J., Thorlacius-Ussing O., Sørensen S., Danø K., Brünner N. (1999) *J. Natl. Cancer Inst.*, **91**, 869-874.
51. Pappot H., Hoyer-Hansen G., Ronne E., Hansen H.H., Brünner N., Danø K., Grøndahl-Hansen J. (1997) *Eur. J. Cancer*, **33**, 867-872. DOI: 10.1016/S0959-8049(96)00523-0.
52. Krüger A., Soeltl R., Lutz V., Wilhelm O.G., Magdolen V., Rojo E.E., Hantzopoulos P.A., Graeff H., Gänsbacher B., Schmitt M. (2000) *Cancer Gene Ther.*, **7**, 292-299. DOI: 10.1038/sj.cgt.7700144.
53. Lutz V., Reuning U., Krüger A., Luther T., von Steinburg S.P., Graeff H., Schmitt M., Wilhelm O.G., Magdolen V. (2001) *Biol. Chem.*, **382**, 789-798. DOI: 10.1515/BC.2001.095.
54. Lijnen H.R. (2005) *J. Thromb. Haemost.*, **3**(1), 35-45. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00827.x.
55. Croucher D.R., Saunders D.N., Lobov S., Ranson M. (2008) *Nat. Rev. Cancer*, **8**(7), 535. DOI: 10.1038/nrc2400.
56. Halamkova J., Kiss I., Pavlovsky Z., Jarkovsky J., Tomasek J., Tucek S., Hanakova L., Moulis M., Cech Z., Zavrelava J., Penka M. (2011) *Hepatogastroenterology*, **58**(112), 1918-1925. DOI: 10.5754/hge10232.
57. Su S.C., Lin C.W., Yang W.E., Fan W.L., Yang S.F. (2016) *Expert Opin. Ther. Targets* **20**(5), 551-566. DOI: 10.1517/14728222.2016.1113260
58. Placencio V.R., DeClerck Y.A. (2015) *Cancer Res.*, **75**, 2969-2974. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0876.
59. Kruithof E.K., Baker M.S., Bunn C.L. (1995) *Blood*, **86**(11), 4007-4024.

60. Ellis V, Wun T.C., Behrendt N., Runne E., Danø K. (1990) J. Biol. Chem., **265**(17), 9904-9908.
61. Kumar S., Baglioni C. (1991) J. Biol. Chem., **266**(31), 20960-20964.
62. Dickinson J.L., Bates E.J., Ferrante A., Antalis T.M. (1995) J. Biol. Chem., **270**(46), 27894-27904. DOI: 10.1074/jbc.270.46.27894.
63. Cerami E., Gao J., Dogrusoz U., Gross B.E., Sumer S.O., Aksoy B.A., Jacobsen A., Byrne C.J., Heuer M.L., Larsson E. et al. (2012) Cancer Discov., **2**, 401-404. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0095.
64. Gao J., Aksoy B.A., Dogrusoz U., Dresdner G., Gross B., Sumer S.O., Sun Y., Jacobsen A., Sinha R., Larsson E., Cerami E., Sander C., Schultz N. (2013) Sci. Signal., **6**(269), p11. DOI: 10.1126/scisignal.2004088.
65. Айсина Р.Б., Мухаметова Л.И. (2014) Биорг. химия, **40**, 642-657. DOI: 10.7868/S0132342314060025.
66. Ogiwara K., Nogami K., Nishiya K., Shima M. (2010) Blood Coagul. Fibrinolysis, **21**, 568-576. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32833c9a9f.
67. Hannocks M.J., Oliver L., Gabrilove J.L., Wilson E.L. (1992) Blood, **79**(5), 1178-1184.
68. Mukhina S., Stepanova V., Traktouev D., Poliakov A., Beabealashvily R., Gursky Y., Minashkin M., Shevelev A., Tkachuk V. (2000) J. Biol. Chem., **275**(22), 16450-16458. DOI: 10.1074/jbc.M909080199.
69. Dvorak H.F. (2005) J. Thromb. Haemost., **3**, 1835-1842. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01361.x.
70. Plesner T., Behrendt N., Ploug M. (1997) Stem Cells, **15**(6), 398-408. DOI: 10.1002/stem.150398.
71. Blasi F. (1993) Bioessays, **15**(2), 105-111. DOI: 10.1002/bies.950150206.
72. Nykjaer A., Møller B., Todd R., Christensen T., Andreasen P.A., Gliemann J., Petersen C.M. (1994) J. Immunol., **152**(2), 505-516.
73. Gyetko M.R., Sud S., Chensue S.W. (2004) Infect. Immun., **72**(1), 461-467. DOI: 10.1128/IAI.72.1.461-467.2004.
74. Gyetko M.R., Sud S., Chen G.H., Fuller J.A., Chensue S.W., Toews G.B. (2002) J. Immunol., **168**(2), 801-809. DOI: 10.4049/jimmunol.168.2.801.
75. Gyetko M.R., Todd R.F. 3rd, Wilkinson C.C., Sitrin R.G. (1994) J. Clin. Invest., **93**(4), 1380. DOI: 10.1172/JCI117114.
76. Estreicher A., Mühlhauser J., Carpentier J.L., Orci L., Vassalli J.D. (1990) J. Cell Biol., **111**(2), 783-792. DOI: 10.1083/jcb.111.2.783.
77. Zheng P., Zou R., Liu Y. (2001) Sheng Li Xue Bao., **53**(1), 45-50.
78. Qin Y., Han Y., Xiong C.L., Li H.G., Hu L., Zhang L. (2015) Asian J. Androl. **17**(2), 269-273. DOI: 10.4103/1008-682X.143316.
79. Smith H.W., Marshall C.J. (2010) Nat. Rev. Mol. Cell Biol., **11**, 23-36. DOI: 10.1038/nrm2821.
80. Tang C.H., Wei Y. (2008) Cell. Mol. Life Sci., **65**(12), 1916-1932. DOI: 10.1007/s00018-008-7573-9.
81. Montuori N., Pesapane A., Rossi F.W., Giudice V., De Paulis A., Selleri C., Ragno P. (2016) Transl. Med. UniSa., **15**, 15-21.
82. Bass R., Werner F., Odintsova E., Sugiura T., Berditchevski F., Ellis V. (2005) J. Biol. Chem., **280**, 14811-14818. DOI: 10.1074/jbc.M414189200.
83. Mazar A.P. (2008) Clin. Cancer Res., **14**(18), 5649-5455. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4863.
84. Riisbro R., Christensen I.J., Piironen T., Greenall M., Larsen B., Stephens R.W., Han C., Høyer-Hansen G., Smith K., Brünner N., Harris A.L. (2002) Clin. Cancer Res., **8**, 1132-1141.
85. Stepanova V., Lebedeva T., Kuo A., Yarovoi S., Tkachuk S., Zaitsev S., Bdeir K., Dumler I., Marks M.S., Parfyonova Y., Tkachuk V.A., Higazi A.A., Cines D.B. (2008) Blood, **112**(1), 100-110. DOI: 10.1182/blood-2007-07-104455.
86. Gandhari M., Arens N., Majety M., Dorn-Beineke A., Hildenbrand R. (2006) Int. J. Oncol., **28**(6), 1463-1470. DOI: 10.3892/ijo.28.6.1463.
87. Jo M., Thomas K.S., Takimoto S., Gaultier A., Hsieh E.H., Lester R.D., Gonias S.L. (2007) Oncogene, **26**(18), 2585-2594. DOI: 10.1038/sj.onc.1210066.
88. Milanese G., Dellabella M., Fazioli F., Pierpaoli E., Polito M., Siednius N., Montironi R., Blasi F., Muzzonigro G. (2009) J. Urol., **181**(3), 1393-1400. DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.147.
89. Chabot V., Dromard C., Rico A., Langonné A., Gaillard J., Guilloton F., Casteilla L., Sensebé L. (2015) Stem Cell Res. Ther., **6**, 188. DOI: 10.1186/s13287-015-0163-5.
90. De Lorenzi V., Sarra Ferraris G.M., Madsen J.B., Lupia M., Andreasen P.A., Sidenius N. (2016) EMBO Rep., **17**(7), 982-998. DOI: 10.15252/embr.201541681.
91. Ahn S.B., Mohamedali A., Anand S., Cheruku H.R., Birch D., Sowmya G., Cantor D., Ranganathan S., Inglis D.W., Frank R., Agrez M., Nice E.C., Baker M.S. (2014) J. Proteome Res., **13**(12), 5956-5964. DOI: 10.1021/pr500849x.
92. Kenny H.A., Leonhardt P., Ladanyi A., Yamada S.D., Montag A., Im H.K., Jagadeeswaran S., Shaw D.E., Mazar A.P., Lengyel E. (2011) Clin. Cancer Res., **17**(3), 459-471. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2258.
93. Chen S.C., Henry D.O., Reczek P.R., Wong M.K. (2008) Mol. Cancer Ther., **7**(5), 1227-1236. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0051.
94. Balsara R.D., Ploplis V.A. (2008) Thromb. Haemost., **100**(6), 1029-1036.
95. Chen Y., Kelm R.J., Budd R.C., Sobel B.E., Schneider D.J. (2004) J. Cell. Biochem., **92**(1), 178-188. DOI: 10.1002/jcb.20058.
96. Kalluri R., Weinberg R.A. (2009) J. Clin. Invest., **119**(6), 1420-1428. DOI: 10.1172/JCI39104.
97. Kalluri R., Neilson E.G. (2003) J. Clin. Invest., **112**(12), 1776-1784. DOI: 10.1172/JCI200320530.
98. Thompson E.W., Newgreen D.F., Tarin D. (2005) Cancer Res., **65**, 5991-5995.
99. van Zijl F., Krupitza G., Mikulits W. (2011) Mutat. Res., **728**(1-2), 23-34. DOI: 10.1016/j.mrrev.2011.05.002.
100. Sanz-Moreno V., Gadea G., Ahn J., Paterson H., Marra P., Pinner S., Sahai E., Marshall C.J. (2008) Cell, **135**(3), 510-523. DOI: 10.1016/j.cell.2008.09.043.
101. Carragher N.O., Walker S.M., Scott Carragher L.A., Harris F., Sawyer T.K., Brunton V.G., Ozanne B.W., Frame M.C. (2006) Oncogene, **25**(42), 5726-5740. DOI: 10.1038/sj.onc.1209582.
102. Yamazaki D., Kurisu S., Takenawa T. (2009) Oncogene, **28**(13), 1570-1583. DOI: 10.1038/onc.2009.2.
103. Madsen C.D., Ferraris G.M., Andolfo A., Cunningham O., Sidenius N. (2007) J. Cell Biol., **177**(5), 927-939. DOI: 10.1083/jcb.200612058.
104. Zhang F., Tom C.C., Kugler M.C., Ching T.T., Kreidberg J.A., Wei Y., Chapman H.A. (2003) J. Cell Biol., **163**, 177-188. DOI: 10.1083/jcb.200304065.
105. Lester R.D., Jo M., Montiel V., Takimoto S., Gonias S.L. (2007) J. Cell Biol., **178**, 425-436. DOI: 10.1083/jcb.200701092.
106. Nyberg P., Salo T., Kalluri R. (2008) Front. Biosci., **13**, 6537-6553.

107. Su S.C., Lin C.W., Yang W.E., Fan W.L., Yang S.F. (2016) Expert Opin. Thera. Targets, **20**, 551-566. DOI: 10.1517/14728222.2016.1113260.
108. Herkenne S., Paques C., Nivelles O., Lion M., Bajou K., Pollenus T., Fontaine M., Carmeliet P., Martial J.A., Nguyen N.Q., Struman I. (2015) Sci. Signal., **8**(403), ra117. DOI: 10.1126/scisignal.aaa2403.
109. Breuss J.M., Uhrin P. (2012) Cell. Adh. Migr., **6**(6), 535-615. DOI: 10.4161/cam.22243.
110. Poettler M., Unseld M., Mihaly-Bison J., Uhrin P., Koban F., Binder B.R., Zielinski C.C., Prager G.W. (2012) Thromb. Haemost., **108**(2), 357-366. DOI: 10.1160/TH11-12-0868.
111. Kaneko T., Konno H., Baba M., Tanaka T., Nakamura S. (2003) Cancer Sci., **94**(1), 43-49. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2003.tb01350.x.
112. Stepanova V., Jayaraman P.S., Zaitsev S.V., Lebedeva T., Bdeir K., Kershaw R., Holman K.R., Parfyonova Y.V., Semina E.V., Beloglazova I.B., Tkachuk V.A., Cines D.B. (2016) J. Biol. Chem., **291**(29), 15029-15045. DOI: 10.1074/jbc.M115.678490.
113. Bifulco K., Longanesi-Cattani I., Gala M., Masucci M.T., Pavone V., Lista L., Arra C., Stoppelli M.P., Carriero M.V. (2010) J. Thromb. Haemost., **8**(12), 2789-2799. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04075.x.
114. McMahon G.A., Petitclerc E., Stefansson S., Smith E., Wong M.K., Westrick R.J., Ginsburg D., Brooks P.C., Lawrence D.A. (2001) J. Biol. Chem., **276**(36), 33964-33968. DOI: 10.1074/jbc.M105980200.
115. Bajou K., Noel A., Gerard R.D., Masson V., Brunner N., Holst-Hansen C., Skobe M., Fusenig N.E., Carmeliet P., Collen D., Foidart J.M. (1998) Nat. Med., **4**(8), 923-928. DOI: 10.1038/nm0898-923.
116. Bajou K., Maillard C., Jost M., Lijnen R.H., Gils A., Declercq P., Carmeliet P., Foidart J.M., Noel A. (2004) Oncogene, **23**(41), 6986-6990. DOI: 10.1038/sj.onc.1207859.
117. Mauro C.D., Pesapane A., Formisano L., Rosa R., D'Amato V., Ciciola P., Servetto A., Marciano R., Orsini R.C., Monteleone F. et al. (2017) Sci. Rep., **7**(1), 9388. DOI: 10.1038/s41598-017-10062-1.
118. Santi A.L., Gorrasi A., Alfieri M., Montuori N., Ragno P. (2018) Oncotarget, **9**(45), 27823-27834. DOI: 10.18632/oncotarget.25597.
119. Duffy M.J., McGowan P.M., Harbeck N., Thomssen C., Schmitt M. (2014) Breast Cancer Res., **16**(4), 428. DOI: 10.1186/s13058-014-0428-4.
120. Zhang W., Ling D., Tan J., Zhang J., Li L. (2013) Oncol. Rep., **29**(2), 637-645. DOI: 10.3892/or.2012.2148.
121. Rabi Z.A., Todorović-Raković N., Vujasinović T., Milovanović J., Nikolić-Vukosavljević D. (2015) Cancer Biomark., **15**(6), 745-754. DOI: 10.3233/CBM-150516.
122. Li S., Wei X., He J., Tian X., Yuan S., Sun L. (2018) Biomed. Pharmacother., **105**, 83-94. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.119.
123. Kwaan H.C., Mazar A.P., McMahon B. (2013) J. Semin. Thromb. Hemost., **39**(4), 382-391. DOI: 10.1055/s-0033-1338127.
124. Viala M., Alexandre M., Thezenas S., Lamy P.J., Maran-Gonzalez A., Gutowski M., Colombo P.E., Romieu G., Jacot W., Guiu S. (2017) Breast Cancer Res. Treat., **165**(3), 611-621. DOI: 10.1007/s10549-017-4373-7.
125. Duffy M.J., Walsh S., McDermott E.W., Crown J. (2015) Adv. Clin. Chem., **71**, 1-23. DOI: 10.1016/bs.acc.2015.05.001.
126. Duffy M.J., O'Donovan N., McDermott E., Crown J. (2016) Breast, **29**, 192-201. DOI: 10.1016/j.breast.2016.07.009.
127. Duffy M.J., Harbeck N., Nap M., Molina R., Nicolini A., Senkus E., Cardoso F. (2017) Eur. J. Cancer, **75**, 284-298. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.017.
128. van Tilborg A.A., Sweep F.C., Geurts-Moespot A.J., Wetzels A.M., de Waal R.M., Westphal J.R., Massuger L.F. (2014) J. Oncol., **44**(4), 1394-1400. DOI: 10.3892/ijo.2014.2303.
129. van Dam P.A., Coelho A., Rolfo C. (2016) Eur. J. Surg. Oncol., **43**(2), 252-257. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.06.002.
130. Dorn J., Harbeck N., Kates R., Gkazepis A., Scorilas A., Soosaipillai A., Diamandis E., Kiechle M., Schmalfeldt B., Schmitt M. (2011) Ann. Oncol., **22**(4), 877-883. DOI: 10.1093/annonc/mdq462.
131. Hoffmann G., Pollow K., Weikel W., Strittmatter H.-J., Bach J., Schaffrath M., Knapstein P., Melchert F., Pollow B. (1999) Clin. Chem. Lab. Med., **37**(1), 47-54. DOI: 10.1515/CCLM.1999.007.
132. Ljusa D., Fatusić Z., Iljazović E., Ahmetović B. (2007) Bosn. J. Basic. Med. Sci., **7**(2), 111-116. DOI: 10.17305/bjbms.2007.3063.
133. Тимошенко О.С., Кугаевская Е.В., Гуреева Т.А., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Соловьева Н.И. (2015) Архив патологии, **77**(5), 31-35.
134. Соловьева Н.И., Тимошенко О.С., Гуреева Т.А., Кугаевская Е.В. (2015) Биомед. химия, **61**(6), 694-704. DOI: 10.18097/PBMC20156106694.
135. Герштейн Е.С., Грицаенко Е.В., Терешкина И.В. (2013) Молекулярная медицина, **6**, 27-32.
136. Memarzadeh S., Kozak K.R., Chang L., Natarajan S., Shintaku P., Reddy S.T., Farias-Eisner R. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **99**(16), 10647-10652. DOI: 10.1073/pnas.152127499.
137. Steiner E., Pollow K., Hasenclever D., Schormann W., Hermes M., Schmidt M., Puhl A., Brulport M., Bauer A., Petry I.B., Koelbl H., Hengstler J.G. (2008) Gynecol. Oncol., **108**(3), 569-576. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.11.025.
138. Dariusz S., Agnieszka M., Elzbieta R., Danuta O.-N., Maciej Z., Piotr D., Nowicki M. (2012) Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., **163**(2), 193-199. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.03.031.
139. Shariat S.F., Roehrborn C.G., McConnell J.D., Park S., Alam N., Wheeler T.M., Slawin K.M. (2007) J. Clin. Oncol., **25**(4), 349-355. DOI: 10.1200/JCO.2006.05.6853.
140. Kumano M., Miyake H., Muramaki M., Furukawa J., Takenaka A., Fujisawa M. (2009) Urol. Oncol., **27**(2), 180-186. DOI: 10.1016/j.urolonc.2008.01.012.
141. Kjellman A., Akre O., Gustafsson O., Høyer-Hansen G., Lilja H., Norming U., Piironen T., Törnblom M. (2011) J. Intern. Med., **269**(3), 299-305. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02284.x.
142. Serafin A.M., Akudugu J.M., Bohm L. (2015) Ann. Clin. Biochem., **52**(Pt 3), 387-394. DOI: 10.1177/0004563214559546.
143. Yang J.L., Seetoo D.Q., Wang Y., Ranson M., Berney C.R., Ham J.M., Russell P.J., Crowe P.J. (2000) Int. J. Cancer, **89**(5), 431-439. DOI: 10.1002/1097-0215(20000920)89:5<431::AID-IJC6>3.0.CO;2-V.
144. Halamkova J., Kiss I., Pavlovsky Z., Tomasek J., Jarkovsky J., Cech Z., Tucek S., Hanakova L., Moulis M., Zavrelva J., Man M., Benda P., Robek O., Kala Z., Penka M. (2011) Neoplasma, **58**(5), 377-385. DOI: 10.4149/neo_2013_020.
145. Riisbro R., Christensen I.J., Nielsen H.J., Brünner N., Nilbert M., Fernebro E. (2005) Int. J. Biol. Markers, **20**(2), 93-102. DOI: 10.5301/IBM.2008.5473.
146. Герштейн Е.С., Короткова Е.А., Кушлинский Н.Е., Пророков В.В. (2013) Клин. лаб. диагн., №10, 5-10.
147. Salden M., Splinter T., Peters H., Look M., Timmermans M., van Meerbeeck J., Foekens J.A. (2000) Ann. Oncol., **11**(3), 327-332.

148. Su C.Y., Liu Y.P., Yang C.J., Lin Y.F., Chiou J., Chi L.H., Lee J.J., Wu A.T., Lu P.J., Huang M.S., Hsiao M. (2015) PLoS One, **10**(7), e0133411. DOI: 10.1371/journal.pone.0133411.
149. Langkilde A., Hansen T.W., Ladelund S., Linneberg A., Andersen O., Haugaard S.B., Jeppesen J., Eugen-Olsen J. (2011) Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., **20**, 609-618. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1009.
150. Harris N., Vennin C., Conway J., Vine K.L., Pinese M., Cowley M., Shearer R.F., Lucas M.C., Herrmann D., Allam A.H., Pajic M., Morton J.P., Biankin A.V., Ranson M., Timpson P., Saunders D.N. (2017) Oncogene, **36**(30), 4288-4298. DOI: 10.1038/onc.2017.63.
151. Asuthkar S., Stepanova V., Lebedeva T., Holterman A.L., Estes N., Cines D.B., Rao J.S., Gondi C.S. (2013) Mol. Biol. Cell., **24**(17), 2620-2632. DOI: 10.1091/mbc.E12-04-0306.
152. Beyer B., Heiss M.M., Simon E.H., Gruetzner K.U., Babic R., Jauch K.W., Schildberg F.W., Allgayer H. (2006) Cancer, **106**(5), 1026-1035. DOI: 10.1002/cncr.21682.
153. Luebke T., Baldus S., Spieker D., Grass G., Bollschweiler E., Schneider P., Thiele J., Dienes H.P., Hoelscher A.H., Moenig S.P. (2006) Int. J. Biol. Markers, **21**(3), 162-169.
154. Ding Y., Zhang H., Lu A., Zhou Z., Zhong M., Shen D., Wang X., Zhu Z. (2016) Oncol. Letts., **11**(6), 4208-4216. DOI: 10.3892/ol.2016.4498.
155. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Колесников Е.Н., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Таварян И.С. (2016) Экспер. клин. гастроэнтерол., **129**(5), 16-21.
156. Illemann M., Bird N., Majeed A., Laerum O.D., Lund L.R., Danø K., Nielsen B.S. (2009) Int. J. Cancer, **124**(8), 1860-1870. DOI: 10.1002/ijc.24166.
157. Pavón M.A., Arroyo-Solera I., Céspedes M.V., Casanova I., León X., Mangués R. (2016) Oncotarget, **7**(35), 57351-57366. DOI: 10.18632/oncotarget.10344.
158. Lee Y.C., Yu C.C., Lan C., Lee C.H., Lee H.T., Kuo Y.L., Wang P.H., Chang W.W. (2016) Head Neck, **38**(1), 895-904. DOI: 10.1002/hed.24124.
159. Magnussen S.N., Hadler-Olsen E., Costea D.E., Berg E., Jacobsen C.C., Mortensen B., Salo T., Martinez-Zubiaurre I., Winberg J.O., Uhlin-Hansen L., Svineng G. (2017) BMC Cancer, **17**(1), 350. DOI: 10.1186/s12885-017-3349-7.
160. Carriero M.V., Stoppelli M.P. (2011) Curr. Pharm. Des., **17**, 1944-1961. DOI: 10.2174/138161211796718143.
161. Lu J.J., Guo H., Gao B., Zhang Y., Lin Q.L., Shi J., Liu J.J., Liu J. (2018) Mol. Clin. Oncol., **8**(1), 127-132. DOI: 10.3892/mco.2017.1484.
162. Nicolini A., Ferrari P., Duffy M.J. (2017) Semin. Cancer Biol., pii: S1044-579X(17)30052-30054. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.08.010.
163. Paik S., Shak S., Tang G., Kim C., Baker J., Cronin M., Baehner F.L., Walker M.G., Watson D., Park T., Hiller W., Fisher E.R., Wickerham D.L., Bryant J., Wolmark N. (2004) N. Engl. J. Med., **351**(27), 2817-2826. DOI: 10.1056/NEJMoa041588.
164. Wang X., Jiang Z., An J., Mao X., Lin F., Sun P. (2018) Mol. Med. Rep., **17**(3), 4273-4280. DOI: 10.3892/mmr.2018.8414.
165. Al-Janabi O., Taubert H., Lohse-Fischer A., Fröhner M., Wach S., Stöhr R., Keck B., Burger M., Wieland W., Erdmann K., Wirth M.P., Wullich B., Baretton G., Magdolen V., Kotsch M., Füssel S. (2014) Biomed. Res. Int., **2014**, 972587. DOI: 10.1155/2014/972587.
166. Schmitt M., Mengele K., Gkazepis A., Napieralski R., Magdolen V., Reuning U., Harbeck N. (2008) Breast Care, **3**, 3-10. DOI: 10.1159/000151737.
167. Xu X., Cai Y., Wei Y., Donate F., Juarez J., Parry G., Chen L., Meehan E.J., Ahn R.W., Ugolkov A., Dubrovskiy O., O'Halloran T.V., Huang M., Mazar A.P. (2014) PLoS One, **9**(1), e85349. DOI: 10.1371/journal.pone.0085349.

Поступила: 18. 07. 2018.
Принята к печати: 05. 12. 2018.

THE UROKINASE-TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR SYSTEM AND ITS ROLE IN TUMOR PROGRESSION

*E.V. Kugaevskaya, T.A. Gureeva, O.S. Timoshenko, N.I. Solovyeva**

Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121, Russia; *e-mail: nina.solovyeva@ibmc.msk.ru

In the multistage process of carcinogenesis, the key link in the growth and progression of the tumor is the invasion of malignant cells into normal tissue and their distribution and the degree of destruction of tissues. The most important role in the development of these processes is played by the system of urokinase-type plasminogen activator (uPA system), which consists of several components: serine proteinase – uPA, its receptor – uPAR and its two endogenous inhibitors – PAI-1 and PAI-2. The components of the uPA system are expressed by cancer cells to a greater extent than normal tissue cells. uPA converts plasminogen into broad spectrum, polyfunctional protease plasmin, which, in addition to the regulation of fibrinolysis, can hydrolyze a number of components of the connective tissue matrix (CTM), as well as activate the zymogens of secreted matrix metalloproteinases (MMP) – pro-MMP. MMPs together can hydrolyze all the main components of the CTM, and thus play a key role in the development of invasive processes, as well as to perform regulatory functions by activating and releasing from STM a number of biologically active molecules that are involved in the regulation of the main processes of carcinogenesis. The uPA system promotes tumor progression not only through the proteolytic cascade, but also through uPAR, PAI-1 and PAI-2, which are involved in both the regulation of uPA/uPAR activity and are involved in proliferation, apoptosis, chemotaxis, adhesion, migration and activation of epithelial-mesenchymal transition pathways. All of the above processes are aimed at regulating invasion, metastasis and angiogenesis. The components of the uPA system are used as prognostic and diagnostic markers of many cancers, as well as serve as targets for anticancer therapy.

Key words: urokinase-type plasminogen activator (uPA); receptor-uPAR; inhibitors PAI-1 and PAI-2; tumor progression