

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-4-76-85>

Неструктурная роль цитокератинов при злокачественных новообразованиях

М.А. Болдышевская¹, Л.А. Таширева¹, Е.С. Андриюхова¹, Т.А. Дронова¹, С.В. Вторушин^{1,2}, В.М. Перельмутер¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Контакты: Любовь Александровна Таширева tashireva@oncology.tomsk.ru

Цитокератины (ЦК) являются промежуточными филаментами цитоскелета эпителиальных клеток и обеспечивают специфическую структуру и морфологию клеток, в частности апико-базальную поляризацию клеток. Отмечается определенная специфика ассоциации ЦК с разными типами эпителия. Гетерогенность ЦК, которая сопряжена с анатомической локализацией, особенно выражена в железистом эпителии. Относительная специфичность ЦК в эпителии разной локализации сохраняется в значительной степени и при его злокачественной трансформации. Благодаря этому определение спектра ЦК в опухолевых клетках является довольно эффективным инструментом нозологической диагностики карцином. Однако функция ЦК не исчерпывается обеспечением структуры клетки. Наличие/отсутствие ЦК и их количество обусловлены важнейшими процессами в нормальных и опухолевых клетках: движением/инвазией, апоптозом, пролиферацией, эпителиально-мезенхимальным переходом. Возникает вопрос: «Первична ли инициация перечисленных процессов, и тогда изменения ЦК вторичны и «пассивны», или в каких-то процессах изменения ЦК могут играть роль триггера?» Ответ на него не только имеет фундаментальное значение, но и важен для поиска способов управления указанными процессами путем воздействия на ЦК.

Ключевые слова: цитокератины, злокачественные новообразования, эпителиально-мезенхимальный переход, апоптоз

Для цитирования: Болдышевская М.А., Таширева Л.А., Андриюхова Е.С. и др. Неструктурная роль цитокератинов при злокачественных новообразованиях. Успехи молекулярной онкологии 2023;10(4):76–85. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-4-76-85>

Non-structural role of cytokeratins in malignant neoplasms

M.A. Boldyshevskaya¹, L.A. Tashireva¹, E.S. Andryukhova¹, T.A. Dronova¹, S.V. Vtorushin^{1,2}, V.M. Perelmuter¹

¹Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Line, Tomsk 634009, Russia;

²Siberian State Medical University; 2 Moskovsky Trakt, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Liubov Aleksandrovna Tashireva tashireva@oncology.tomsk.ru

Cytokeratins (CKs) are well studied as intermediate filaments of the cytoskeleton of epithelial cells, providing specific cell structure and morphology, in particular, apico-basal cell polarization. Meanwhile, a certain specificity of the association of CK with different types of epithelia is noted. CK heterogeneity in the glandular epithelium is particularly pronounced and is associated with anatomical localization. The relative specificity of CKs in epithelium of different localization is preserved to a great extent in carcinomas originating from this epithelium as well. Due to this fact the determination of CK spectrum in tumor cells is quite an effective tool for nosological diagnostics of carcinomas. However, the function of CKs is not limited to providing the cell structure. The presence and amount of CK changes during the most important processes in normal and tumor cells: movement/invasion, apoptosis, proliferation, epithelial-mesenchymal plasticity.

A question arises: Is initiation of the above-listed processes happens first, and therefore CK changes are secondary and «passive», or in some processes CK changes can play a role of a trigger? Knowing the answer to this question is not only of fundamental importance, but is also important for finding ways to control the above processes by influencing the CKs.

Keywords: cytokeratins, malignant neoplasms, epithelial-mesenchymal transition, apoptosis

For citation: Boldyshevskaya M.A., Tashireva L.A., Andryukhova E.S. et al. Non-structural role of cytokeratins in malignant neoplasms. *Uspehi Molekularnoj Onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2023;10(4):76–85. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-4-76-85>

ВВЕДЕНИЕ

Цитокератины (ЦК) хорошо изучены как промежуточные филаменты цитоскелета эпителиальных клеток, обеспечивающих специфическую структуру и морфологию клеток. Это касается прежде всего апико-базальной поляризации клеток. Потеря данного признака является одним из наиболее ярких цитологических проявлений ЭМП. Очевидно, что эти функции универсальны для разных по молекулярным характеристикам ЦК. Между тем отмечается определенная специфика ассоциации ЦК с различными типами эпителия. Особенно выражена гетерогенность ЦК в железистом эпителии, которая сопряжена с анатомической локализацией. Относительная специфичность ЦК в эпителии разной локализации сохраняется в значительной степени и в карциномах, происшедших из этого эпителия. Благодаря этому определение спектра ЦК в опухолевых клетках является довольно эффективным инструментом нозологической диагностики карцином. Однако функция ЦК не исчерпывается обеспечением структуры клетки. Наличие/отсутствие и количество ЦК сопряжены с функционированием важнейших процессов в нормальных и опухолевых клетках: движением/инвазией, апоптозом, пролиферацией, ЭМП. В данном обзоре рассматривается участие ЦК в важнейших механизмах прогрессии опухоли и обсуждается взаимосвязь процессов утраты/появления ЦК с некоторыми свойствами, обеспечивающими прогрессию опухоли.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОКЕРАТИНОВ

Цитокератины представляют собой белки промежуточных филаментов цитоскелета эпителиальных клеток [1]. Основной их функцией считается обеспечение структурной целостности клеток. Цитокератины рассматриваются в качестве диагностических маркеров [2], в том числе при жидкостной биопсии [3]. Описано значение ЦК как регуляторов апико-базальной поляризации, размера клеток и позиционирования органелл [4]. Однако в настоящее время появляется все больше данных о других функциях ЦК, в том числе об их участии в механизмах опухолевой прогрессии.

Промежуточные филаменты возникли во время ранней эволюции Metazoa, чтобы обеспечить механическую поддержку плазматических мембран, контактирующих/взаимодействующих с другими клетками и внеклеточным матриксом. Гены ЦК составляют самое большое подмножество генов промежуточных филаментов [5]. Цитокератины кодируются 54 эволюционно консервативными генами (28 из них кодируют ЦК 1-го типа, 26 — ЦК 2-го типа).

Цитокератины 1-го типа, как правило, имеют небольшую молекулярную массу (40–56,5 кДа) и положительный общий заряд, тогда как ЦК 2-го типа больше (50–70 кДа) и имеют отрицательный или нейтральный заряд. Цитокератины человека подразделяются на эпителиальные ЦК, кодируемые 37 генами, и ЦК волос, кодируемые 17 генами. Цитокератинам присваивается номер, например, эпителиальные ЦК 1-го типа имеют номера 9–28, а эпителиальные ЦК 2-го типа — 1–8 и 71–80. Различают простые, барьерные и структурные ЦК. Простые ЦК экспрессируются в эмбриональном и однослойном эпителии, включая эпителий кишечника, гепатоциты и потовые железы, а барьерные ЦК — в многослойном плоском эпителии, например в коже, слизистой оболочке полости рта, пищеводе [1]. М. Но и соавт. [5] провели биоинформатический анализ и пришли к выводу, что ЦК18 1-го типа (ген *KRT18*) наиболее близко напоминает предкового предшественника других ЦК 1-го типа, а ЦК18 2-го типа (ген *KRT8*) — предкового предшественника всех ЦК 2-го типа.

Экспрессия генов ЦК регулируется цитокинами и факторами роста через различные транскрипционные факторы. Например, эпидермальный фактор роста индуцирует экспрессию связанных с воспалением и пролиферацией ЦК6 и ЦК16 на уровне транскрипции, интерферон γ индуцирует активность промотора ЦК17 через транскрипционный фактор преобразователей сигналов и активаторов транскрипции 1 [6], а фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor α , TNF- α) индуцирует активность промотора ЦК6 через транскрипционный ядерный фактор каппа-би (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) [7].

По своей структуре ЦК схожи с другими промежуточными филаментами. Они имеют высококонсервативный центральный α -спиральный стержневой домен и вариабельные неспиральные N- и C-концевые домены головы и хвоста [4]. Цитокератины 1-го и 2-го типов строго взаимозависимы, у каждого из них существует свой димерный партнер. Так, например, ЦК5 образует гетеродимеры с ЦК14, а ЦК6 — с ЦК16 [8]. Кластеризация паттернов генной экспрессии выявила сходство в тканеспецифических паттернах экспрессии для ранее описанных цитокератиновых пар (т.е. белков ЦК1/ЦК10, ЦК8/ЦК18, ЦК5/ЦК14, ЦК6/ЦК16 и ЦК6/ЦК17) [8]. Цитокератиновые сборки более стабильны, чем отдельные мономеры ЦК, однако они способны реконструироваться в зависимости от условий, в которых находится клетка. Это свойство осуществляется через взаимодействие с другими белками, в частности посредством их тесной регуляции с помощью сайт-специфического фосфорилирования [8].

Гетеродимеры ЦК образуются не на периферии клеток, а недалеко от мест трансляции их матричной РНК (мРНК). Этот процесс, по-видимому, требует участия шаперонов, поскольку α -спирали в водных растворах агрегируют. Собранные из димеров тетрамеры могут перемещаться в цитоплазме на периферию клеток и там полимеризоваться в короткие филаменты. Единичные филаменты представляют собой «бочонки», состоящие из 8 тетрамеров, которые связываются между собой конец к концу.

В исследованиях *in vitro* было показано, как происходит сборка цитокератиновых филаментов. Этот процесс начинается на периферии клетки с образования гетеродимеров, которые представляют собой мономеры 1-го и 2-го типов. Сборка осуществляется за счет объединения соответствующих стержневых доменов в α -спиральную конформацию coiled-coil (конформацию спиральной катушки). Гетеродимеры взаимодействуют вдоль своих боковых поверхностей с осевым сдвигом и антипараллельной ориентацией, создавая структурно аполярные тетрамеры, которые, в свою очередь, взаимодействуют и образуют аполярные волокна шириной 10 нм [9]. В процессе сборки предшественники небольшого размера, которые появляются на периферии клетки, удлиняются и интегрируются в сеть, которая непрерывно стремится к ядру клетки. Когда пучки цитокератиновых нитей накапливаются в перинуклеарной области, происходит их стабилизация за счет дисульфидных связей. Таким образом, цитокератиновые филаменты, с одной стороны, связаны с белками клеточной мембраны, а с другой, — с ядром клетки и могут действовать как преобразователи сигналов, передавая информацию из внеклеточной среды в ядро. Существуют белки линкеры-плаины, обеспечивающие связь промежуточных филаментов с другими структурами цитоскелета и белками межклеточных контактов [10]. Изменения в сборке цитокератиновых филаментов могут повлиять на их правильное взаимодействие с мембранными белками, что, в свою очередь, способствует нарушению передачи сигналов. Данные филаменты могут подвергаться деградации с помощью убиквитинирования и разборке на повторно используемые субъединицы [11].

Функции ЦК и их реорганизация при стрессе регулируются посттрансляционными модификациями и белками, ассоциированными с ЦК. Цитокератины претерпевают несколько посттрансляционных модификаций, таких как фосфорилирование, гликозилирование, убиквитинирование, ацетилирование и др. Фосфорилирование ЦК наиболее хорошо изучено и считается основным механизмом регуляции среди различных типов модификаций белков, поскольку модулирует внутренние свойства ЦК, такие как растворимость, изменение конформации и структуры филаментов. Сайты фосфорилирования представляют собой остатки Ser/Thr, расположенные в головном и хвостовом доменах ЦК. Фосфорилирование ЦК мо-

жет нарушать связь между тетрамерами и вызывать деполимеризацию филаментов. Показано, что процесс фосфорилирования — дефосфорилирования обеспечивает динамику промежуточных филаментов. Существуют данные, свидетельствующие о том, что реорганизация ЦК способна обеспечивать устойчивость клеток к апоптозу [12]. Механизмы этого явления в настоящее время еще не изучены в должной мере.

В процессе развития злокачественных новообразований клетки способны изменять свой цитокератиновый состав. Одни ЦК, присутствующие в норме, могут исчезать, а другие, не свойственные данным клеткам, наоборот, появляться. Так, например, эпителиальные клетки толстого кишечника в норме и при развитии злокачественных новообразований экспрессируют ЦК20, но не экспрессируют ЦК7. Однако в ряде исследований описаны случаи экспрессии ЦК7 в клетках колоректальной карциномы. По данным ряда исследований, наличие экспрессии ЦК7 является сильным отрицательным прогностическим индикатором, связанным с худшими показателями выживаемости и более агрессивным поведением опухоли [13]. Наиболее полноценно паттерны экспрессии ЦК7 и ЦК20 при опухолях описаны в работе D. Dum и соавт. [14], в которой с помощью тканевых микроматриц, содержащих 15424 образца из 120 различных типов и подтипов опухолей и 608 образцов из 76 различных типов нормальной ткани, с помощью иммуногистохимического исследования была проанализирована экспрессия ЦК7 и ЦК20. С неблагоприятным исходом ассоциирована потеря ЦК7 при раке молочной железы (РМЖ), уротелиальной и почечно-клеточной карциномах, повышение экспрессии ЦК7 при high-grade серозном раке яичников и желудка и ЦК20 при уротелиальной карциноме [14].

Интересно, что некоторые ЦК могут появляться в опухолевых клетках, для которых их экспрессия не свойственна, что связано с прогнозом течения заболевания. Так, анализ базы данных Gene Expression Omnibus, включающей 31 первичную меланому и 73 метастатические меланомы, а также данных «Атласа ракового генома» (The Cancer Genome Atlas), содержащих 475 образцов меланомы (в том числе 104 первичных и 371 метастатический), показал, что высокие уровни транскрипции *KRT1/5/6/14/15/16/17* ассоциированы с низкими показателями общей выживаемости больных меланомой [15].

Таким образом, экспрессия некоторых ЦК в опухолевых клетках может как увеличиваться, так и снижаться. Оба эти явления способны влиять на прогрессию заболевания. Однако механизмы, вовлекаемые в эффекты ЦК при злокачественных новообразованиях, остаются не совсем ясными.

ЭКСПРЕССИЯ ЦИТОКЕРАТИНОВ И АПОПТОЗ

Известно, что экспрессия ЦК может влиять на чувствительность к TNF- α -индуцированному

апоптозу. Экспериментально было показано, что потеря ЦК8/ЦК18 приводит к увеличению чувствительности клеток к такому апоптозу в 2 раза по сравнению с клетками, в которых наблюдается нормальная экспрессия данных ЦК. Это вызвано тем, что ЦК18 способен специфически связываться через свою N-концевую область с рецептором TNF- α типа 1. Данный рецептор ассоциирован с белком домена смерти, который взаимодействует с надсемейством рецепторов TNF- α и опосредует передачу сигналов запрограммированной гибели клеток и активацию NF- κ B. Цитоцератин 18 при взаимодействии с рецептором TNF- α типа 1 препятствует его связыванию с белком домена смерти, тем самым ослабляя TNF- α -индуцированный апоптоз в эпителиальных клетках [16].

Было показано, что в клетках линии РМЖ MDA-MB-231, устойчивых к TRAIL-индуцированному апоптозу (TRAIL-TNF-связанный лиганд, индуцирующий апоптоз), уровни ЦК8/ЦК18 были выше, чем в TRAIL-чувствительных клетках линий MCF7 и T47D. Вероятно, это связано с тем, что потеря ЦК8/ЦК18 способствует значительному увеличению белка DR5. Данный белок входит в многочисленное семейство рецепторов TNF- α и является мембранным рецептором для лиганда цитотоксичности TRAIL [17]. Потеря ЦК8/ЦК18 приводит к увеличению экспрессии DR5 на мембране, и это сенситизирует TRAIL-устойчивые линии клеток к индуцированному TRAIL апоптозу. Цитоцератины 8 и 18 физически взаимодействуют с рецептором DR5, регулируя передачу сигналов апоптоза, индуцированного TRAIL [18]. Таким образом, эти ЦК могут защищать опухолевые клетки от апоптоза, в частности при РМЖ.

Показано, что растворимая форма ЦК8 действует как фосфатная губка, ингибируя фосфокиназную активацию проапоптотических субстратов (c-Jun, Elk-1, c-Fos, Vim и Bad) и тем самым защищая клетки от апоптоза [19]. Также сообщалось, что внеклеточная сигнал-регулируемая киназа 1 участвует в фосфорилировании ЦК8 по Ser73 в опухолевых клетках линии A549 в ответ на агент, индуцирующий апоптоз, поскольку фосфорилирование блокировалось только ингибитором внеклеточной сигнал-регулируемой киназы [20]. Кроме того, известно, что увеличение изоформ фосфо-ЦК8 в клетках колоректальной карциномы связано с активацией пути рецептора эпидермального фактора роста и подавлением апоптоза [21].

В эксперименте *in vitro* показано, что сверхэкспрессия ЦК17 индуцирует экспрессию расщепленной каспазы 3, что сопровождается повышением количества клеток с признаками апоптоза [22].

Помимо потери или сверхэкспрессии ЦК, на изменение предрасположенности к апоптозу могут влиять и мутации. Так, избыточная экспрессия мутантного ЦК18 является предрасполагающим фактором для гепатоцитов к Fas-опосредованному апоптозу [23]. Напротив, в эпидермисе экспрессия мутантных ЦК10/ЦК14

приводит к подавлению апоптоза, тем самым увеличивая предрасположенность к раку кожи [24].

ВЛИЯНИЕ ЦИТОКЕРАТИНОВ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ И СТЕВЛОВЫЕ СВОЙСТВА

Н. Alam и соавт. [25] продемонстрировали значительное снижение пролиферации клеток линий HaCaT и плоскоклеточной карциномы полости рта AW13516 в ответ на подавление пары ЦК5/ЦК14. Цитоцератин 17 взаимодействует с каркасным белком 14–3–3 σ , который необходим для активации мишени рапамицина млекопитающих и клеточной пролиферации. Комплекс ЦК5/ЦК17/14–3–3 σ взаимодействует с актиновым цитоскелетом для увеличения инвазивности клеток базальноподобного РМЖ. В клетках карциномы молочной железы ЦК17 связывается с p27 KIP1, вызывает его ядерный экспорт и последующий фазовый переход клеток G1 – S, таким образом, ЦК17 стимулирует вход в клеточный цикл [26]. Исследования на клеточных линиях рака поджелудочной железы показали, что нокдаун ЦК17 в клетках SW1990 и CFPAC-1 увеличивает количество клеток в фазах G1 и G2 и уменьшает количество клеток в фазе S; при этом активация ЦК17 в клетках HPDE6-C7 и PANC-1 уменьшает количество клеток в фазах G1 и G2 и приводит к увеличению количества клеток в фазе S [22].

Показано, что ЦК18 может играть регулируемую роль при гормонозависимом РМЖ за счет связывания с LRP16 (геном-мишенью и коактиватором эстрогеновых рецепторов α в цитоплазме), тем самым ослабляя передачу сигналов и стимулированное эстрогеном развитие клеточного цикла в клетках опухоли молочной железы [27].

В ходе исследования передачи сигналов TGF- β /SMAD в клетках, положительных по ЦК19, вестерн-блоттинг показал, что экспрессия pSmad2 в них сильнее, чем в клетках без ЦК19. Нокдаун ЦК19 приводит к значительному подавлению экспрессии pSmad2 и способности к пролиферации [28]. Исследование ЦК19 является необходимым для поддержания фосфорилирования киназы-3 β гликогенсинтазы по Ser9, приводящего к предотвращению накопления белка GSK3 β в ядре, поддержанию уровня циклина D3, и пролиферации клеток [29].

В наименьшей степени изучена связь ЦК с изменением стволовых свойств клеток карцином. Было обнаружено, что экспрессия ЦК19 может способствовать приобретению опухолью свойств стволовых клеток. В клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы клетки, экспрессирующие ЦК19, способны образовывать фракции как ЦК19+, так и ЦК19–, в то время как клетки без экспрессии ЦК19 дают начало только себе подобным [28].

Экспрессия канцероген-чувствительного слитого варианта ЦК6-ЦК14/V7 в клетках плоскоклеточной карциномы полости рта повышала передачу сигналов трансформирующего фактора роста (transforming

growth factor β , TGF- β), приводя к увеличению маркера стволовости CD44 и агрессивности рака [30].

УЧАСТИЕ ЦИТОКЕРАТИНОВ В ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОМ ПЕРЕХОДЕ

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) представляет собой процесс изменения фенотипа эпителиальных клеток на мезенхимальный и является неотъемлемой частью опухолевой прогрессии. Цитокератины, будучи маркерами клеток эпителиальной природы, подавляются в процессе ЭМП, а клетка приобретает другие маркеры, свойственные мезенхимальному фенотипу. В настоящее время вопрос о том, с помощью каких механизмов и в какой последовательности происходит потеря ЦК эпителиальных клеток в процессе ЭМП, активно изучается. Однако роль ЦК при ЭМП остается неоднозначной. Так, показано, что в клетках линии MCF7 трансфекция гена ЦК16 сопровождается повышением экспрессии мезенхимальных специфических генов *VIM*, *CDH2*, *SNAI2*, *ZEB1*, *ZEB2*, *TWIST1* и *WNT5A*. В то же время в дикой линии MCF7 с дефицитом ЦК16 экспрессия этих мезенхимально-ассоциированных генов значительно ниже, а генов, ассоциированных с эпителиальным фенотипом, таких как *CDH1*, *KRT8*, *KRT18*, *KRT19* и *CD24*, остается неизменной [31]. В ходе изучения механизма сверхэкспрессии *KRT16* было обнаружено, что транскрипционный фактор AP-2 α , который также влияет на ЭМП, положительно коррелирует с уровнем ЦК16 [32]. Предположительно транскрипционный фактор AP-2 α способен связываться с промоторным регионом *KRT16*.

Еще одно исследование демонстрирует одномоментное повышение экспрессии мезенхимных и эпителиальных генов в ответ на индукцию трансформирующим фактором роста β -1 (TGF- β 1). Так, в клетках линии OVCAR3 при обработке TGF- β 1 и возникновении гипоксии в разной степени увеличивается экспрессия мезенхимальных маркеров, включая N-кадгерин, виментин и *ZEB1*, и эпителиальных маркеров, в том числе ЦК14 и ЦК19. Принимая во внимание такие противоречивые данные, авторы подтверждают, что изменение морфологии части клеток запускает ЭМП [33].

В эксперименте на клеточной линии РМЖ MCF10A, которую в течение 24 ч обрабатывали TGF- β 1, наблюдались значительные морфологические изменения, указывающие на ранние стадии ЭМП. При этом ЦК18 подавлялся, однако уровни E-кадгерина оставались неизменными. На основании этих данных было выдвинуто предположение о том, что ЦК18 может играть большую роль на ранних стадиях ЭМП. Кроме того, показано, что отсутствие ЦК18 способно задерживать TGF- β 1-опосредованный ЭМП и связанное с этим подавление E-кадгерина. Также наблюдаются снижение фосфорилирования SMAD2/3 и снижение уровней экспрессии белка Snail, который ингибирует экспрессию E-кадгерина в эпителиальных клетках в ответ

на TGF- β 1. Авторы резонно предполагают, что ЦК18 может способствовать TGF- β 1-индуцированному ЭМП посредством SMAD2/3-опосредованной регуляции экспрессии Snail в эпителиальных клетках молочной железы. Нельзя не отметить тот факт, что снижение уровня ЦК18 предшествует уменьшению уровня E-кадгерина, что указывает на последовательность процессов при ЭМП, индуцированном TGF- β 1 [34].

Следует отметить, что клетки гепатоцеллюлярной карциномы, экспрессирующие ЦК19, демонстрируют профиль экспрессии генов ЭМП: подавление *CDH1* и повышение уровней *TGFBR1*, *SNAIL* и *VIM* [28]. На клеточных линиях рака яичника показано, что KRT23-опосредованный ЭМП осуществляется путем регуляции уровней p-Smad2/3 в сигнальном пути TGF- β /Smad [35].

В эксперименте на клетках линии MCF7 при обработке TNF- α и костимулировании TGF- β 1 выявлены подавление *KRT18*, снижение экспрессии *CDH1*, а также повышение уровней *CDH2* и *VIM*. При этом воздействие TGF- β 1 и TNF- α , по отдельности или в комбинации, приводило к значительному усилению экспрессии белка EpCAM. Подавление ЦК18 вызывало увеличение экспрессии EpCAM, вероятно, за счет активации пути Wnt/ β -catenin, тем самым способствуя ЭМП и появлению свойств стволовости в клетках РМЖ [36].

Потеря ЦК18 увеличивала экспрессию белка BCRP, приводила к индукции ЭМП и была связана с активацией сигнального пути NF- κ B/Snail [37]. Было установлено, что потеря ЦК8/ЦК18 усиливает транскрипционную активность NF- κ B через путь PI3K, в клетках карциномы эндометрия, шейки матки и гепатоцеллюлярной карциномы. Активация NF- κ B может вызывать повышение экспрессии белка Snail, что напрямую подавляет транскрипцию E-кадгерина и увеличивает экспрессию N-кадгерина и виментина, впоследствии вызывая ЭМП [38].

Существуют данные, что нокдаун *KRT17* индуцирует ЭМП за счет снижения экспрессии E-кадгерина и увеличения экспрессии виментина [39]. Эксперименты, проведенные на клеточных линиях A549, H1299 и SK-MES-1 рака легкого, показали, что сверхэкспрессия *KRT17* повышает активность β -катенина и уровни генов-мишеней Wnt, таких как циклин D1, c-Myc и MMP7. Более того, *KRT17* способствует ЭМП, повышая экспрессию виментина, MMP-9 и Snail и подавляя экспрессию E-кадгерина *in vitro* [40].

ЦИТОКЕРАТИНЫ И ИНВАЗИВНЫЕ СВОЙСТВА КЛЕТОК

Известно, что протеазы необходимы для инвазии опухолевых клеток, они должны быть активированными либо на поверхности опухолевых клеток, либо в перичеселлюлярном пространстве. Цитокератин 8 является важным белком на мембране клеток РМЖ, связывающим плазминоген. Этот ЦК отличается от других

тем, что содержит карбоксиконцевой лизин, который может взаимодействовать с лизинсвязывающими сайтами плазминогена. Цитокератин 8 способен связывать плазминоген даже при мутации С-концевого лизина. Активации плазминогена способствует его тканевой активатор, создавая связи с любым из компонентов гетеродимера ЦК8/ЦК18. Комплекс ЦК8/ЦК18 модулирует сигнальные пути внутриклеточно через киназы, участвующие в передаче сигнала. Переход плазминогена в плазмин делает возможной деградацию белков внеклеточного матрикса — процесс, увеличивающий инвазивный потенциал опухолевых клеток [39].

Кроме того, потеря ЦК8/ЦК18 индуцирует значительное увеличение уровня белка клаудина-1. По данным литературы, он связан с инвазивным потенциалом клеток [41]. Таким образом, потеря ЦК8/ЦК18 может приводить к усилению подвижности и инвазии эпителиальных клеток рака за счет усиления экспрессии клаудина-1 и его локализации в клеточной мембране и ядре [38]. Более того, нокдаун генов ЦК8/ЦК18 усиливает коллективную миграцию и инвазивные свойства клеточных линий карциномы эндометрия, шейки матки и гепатоцеллюлярной карциномы без модуляции маркеров ЭМП. Показано, что это происходит за счет гиперактивации PI3K/Akt/NF-κB и усиления экспрессии металлопротеиназы-2 и металлопротеиназы-9 [38].

Исследования V.K. Lam и соавт. на клеточных линиях MDA-MB-231 показали, что нокдаун гена ЦК19 сопровождается ускорением движения отдельных опухолевых клеток по сравнению с родительскими на жесткой поверхности, но это прекращалось, когда клетки помещали на коллаген. В целом авторы предполагают, что ЦК19 ингибирует подвижность клеток, регулируя форму клеток в зависимости от субстрата [42]. Более поздние работы на клеточной линии РМЖ MCF7 показали, что ЦК19 поддерживает локализацию Е-кадгерина на клеточной поверхности и стабилизирует межклеточную адгезию [43].

ВЛИЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ ЦИТОКЕРАТИНОВ НА ЛЕКАРСТВЕННУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Было выявлено, что короткий вариант FLICE-подобного ингибирующего белка, который является ингибитором передачи сигналов рецептора гибели Fas, был значительно снижен в ЦК8/ЦК18-истощенных клеточных линиях карциномы эндометрия, шейки матки и гепатоцеллюлярной карциномы, подвергавшихся воздействию цисплатина [38]. На основе этих данных можно предположить, что механизм усиления опосредованного цисплатином апоптоза в клетках, лишенных ЦК8/ЦК18, реализуется через рецептор смерти Fas. Однако потеря ЦК может проявлять себя по-разному в клетках опухолей различной локализации. Так, например, в тканях РМЖ и линии клеток

со множественной лекарственной устойчивостью, экспрессирующей белок BCRP, экспрессия ЦК18 была значительно ниже [37]. Клетки, положительные по ЦК19, показали более высокую устойчивость к противоопухолевому препарату 5-фторурацилу, чем клетки, не экспрессирующие ЦК19 [28].

Согласно результатам исследования S.K. Saha и соавт., потеря ЦК19 значительно усиливает экспрессию маркеров лекарственной устойчивости, таких как ALDH1, ABCG2, ABCC1 и ABCB1. Для того чтобы оценить возможность развития лекарственной устойчивости у ЦК19-отрицательных клеток, была проведена проверка их выживаемости в присутствии нескольких доз противоопухолевого препарата доксорубин [44]. Полученные данные свидетельствуют о том, что подавление ЦК19 связано с устойчивостью клеток к воздействию этого лекарственного средства, а сверхэкспрессия ЦК19, напротив, приводит к снижению выживаемости клеток.

Сверхэкспрессия ЦК5 связана с устойчивостью к химиотерапии и плохим прогнозом у пациентов с серозным раком яичников. Авторы полагают, что сверхэкспрессия этого цитокина может быть использована для выявления резистентных к данной терапии пациентов [45].

Таким образом, для преодоления резистентности к цисплатину при карциноме эндометрия, шейки матки и гепатоцеллюлярной карциноме важна потеря ЦК8/ЦК18. Стоит отметить, что клетки РМЖ со множественной лекарственной устойчивостью характеризуются снижением экспрессии ЦК8/ЦК18. Потеря ЦК19 важна для преодоления резистентности к 5-фторурацилу, а сверхэкспрессия ЦК19 способствует преодолению резистентности к доксорубину. У пациентов с серозным раком яичников сверхэкспрессия ЦК5 ассоциирована с химиорезистентностью и плохим прогнозом.

МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ ЦИТОКЕРАТИНОВ

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что роль ЦК в движении/инвазии, апоптозе, пролиферации, ЭМП не является «пассивной». Вероятно, в некоторых процессах изменения ЦК могут играть роль триггера (см. таблицу). Этот вывод не только имеет фундаментальное значение, но и обуславливает необходимость поиска способов управления указанными процессами путем воздействия на ЦК.

Анализ роли ЦК в движении/инвазии, апоптозе, пролиферации и ЭМП возможен на примере ЦК18. Участие этого ЦК в указанных процессах наиболее полно изложено в обзоре. Исходя из известных закономерностей развития ЭМП, запуск данного процесса наряду с другими важными изменениями сопровождается уменьшением/прекращением экспрессии ЦК (вследствие чего нарушается апико-базальная поляризация), появлением мезенхимной фибробластоподобной

Функции цитокератинов (ЦК)
Function of cytokeratins (CK)

Цитокератин Cytokeratin	Функция Function	Источник Source
ЦК5 CK5	Ассоциирован с химиорезистентностью и плохим прогнозом у пациентов с серозным раком яичников Associated with chemoresistance and poor prognosis in patients with serous ovarian cancer	[45]
ЦК5/14 CK5/14	Усиливает пролиферативные свойства клеток плоскоклеточной карциномы полости рта Increases proliferative activity of oral squamous cell carcinoma cells	[25]
ЦК5/ЦК17/14–3–3σ CK5/CK17/14–3–3σ	Увеличивают инвазивные свойства клеток базальноподобного РМЖ Increase invasive activity of basal-like BC cells	[25]
ЦК8 CK8	Ингибирует апоптоз Inhibits apoptosis	[19]
	Участвует в развитии клеточного цикла клеток РМЖ Involved in evolution of BC cell cycle	[27]
ЦК8/ЦК18 CK8/CK18	Ингибирует апоптоз клеток РМЖ Inhibits apoptosis of breast cancer cells	[18]
	Потеря ЦК8/ЦК18 увеличивает инвазивный потенциал опухолевых клеток Loss of CK8/CK18 increases invasive potential of tumor cells	[38, 41]
	Способствует резистентности клеток карциномы эндометрия, шейки матки и гепатоцеллюлярной карциномы к цисплатину Promotes resistance of endometrial, cervical and hepatocellular carcinoma cells against cisplatin	[38]
ЦК16 CK16	Участвует в ЭМП Involved in EMT	[31, 32]
ЦК17 CK17	Индукцирует апоптоз Initiates apoptosis	[22]
	Усиливает пролиферативные свойства клеток Increases proliferative activity of cells	[25]
	Стимулирует вход в клеточный цикл клеток карциномы молочной железы Stimulates breast carcinoma cells to enter cell cycle	[26]
	Увеличивает количество клеток рака поджелудочной железы в фазе S Increases the number of pancreatic cancer cells in phase S	[22]
ЦК18 CK18	Индукцирует апоптоз Induces apoptosis	[16]
	Играет большую роль в стимулированном эстрогеном развитии клеточного цикла в клетках гормонозависимого РМЖ Plays a large role in estrogen-stimulated evolution of cells cycle in hormone-sensitive BC cells	[27]
	Играет большую роль на ранних стадиях ЭМП Plays a large role at early EMT stages	[34]
	Потеря ЦК18 приводит к индукции ЭМП в клетках карциномы эндометрия, шейки матки и гепатоцеллюлярной карциномы Loss of CK18 leads to EMT induction in endometrial, cervical and hepatocellular carcinoma cells	[37, 38]
	Участвует в пролиферативной активности, а также инвазивной способности клеток рака желудка Involved in proliferative activity, as well as in invasive ability of gastric cancer cells	[46]
	Участвует в пролиферации клеток Involved in cell proliferation	[28, 29]
ЦК19 CK19	Способствует приобретению клеток гепатоцеллюлярной карциномы стволовых свойств Promotes stem cell-like qualities in hepatocellular carcinoma cells	[28]

Окончание таблицы

The end of table

Цитокератин Cytokeratin	Функция Function	Источник Source
ЦК19 CK19	Участвует в ЭМП клеток гепатоцеллюлярной карциномы Involved in EMT of hepatocellular carcinoma cells	[28]
	Ингибирует инвазивные свойства клеток, стабилизирует межклеточную адгезию Inhibits invasive properties of cells, stabilizes intercellular adhesion	[42, 43]
	Способствует лекарственной устойчивости к 5-фторурацилу Promotes drug resistance against 5-fluorouracil	[28]
	Играет большую роль в преодолении резистентности к доксорубину Plays a large role in overcoming resistance to doxorubicin	[44]
Канцероген-чувствительный ЦК6-ЦК14/V7 Carcinogen-sensitive CK6-CK14/V7	Увеличивает экспрессию маркера стволовости CD44 и способствует более агрессивному течению плоскоклеточной карциномы полости рта Increases expression of stem cell marker CD44 and promotes more aggressive progression of oral squamous cell carcinoma	[30]
Мутантный ЦК10/ЦК14 Mutant CK10/CK14	Ингибирует апоптоз клеток эпидермиса Inhibits apoptosis in epidermal cells	[24]
Мутантный ЦК18 Mutant CK18	Индукцирует апоптоз гепатоцитов Induces apoptosis in hepatocytes	[23]

Примечание. ЭМП — эпителиально-мезенхимальный переход; РМЖ — рак молочной железы.

Note. EMT — epithelial-mesenchymal transition; BC — breast cancer.

морфологии, ингибированием пролиферации эпителия, приобретением клеток, способных к движению/инвазии. Механизм такой инвазии обозначается как мезенхимный, или фибробластоподобный. Кроме того, клетки в состоянии ЭМП становятся устойчивыми к апоптозу.

Что же происходит с ЦК при указанных процессах? Обработка клеток линии MCF10A TGF- β 1 в течение 24 ч приводила к морфологическим изменениям, указывающим на ранние стадии ЭМП. При этом экспрессия ЦК18 подавлялась [34]. Подобные результаты получены и при стимуляции опухолевых клеток линии MCF7 TGF- β 1 и TNF- α , которая вызывала классические проявления ЭМП (снижение экспрессии Е-кадгерина, повышение уровней N-кадгерина и виментина) и подавление экспрессии ЦК18 [36]. Подавление экспрессии ЦК18 в этих наблюдениях скорее вторично по отношению к инициации ЭМП и вряд ли может рассматриваться как пример регуляторной роли ЦК18 в развитии ЭМП. Вместе с тем имеются наблюдения, показывающие, что стабильный нокдаун K8/18 с помощью shRNA увеличивает коллективную миграцию и инвазивность эпителиальных раковых клеток без модуляции маркеров ЭМП. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что ЦК имеют большое значение в прогрессии карцином [38]. Еще одним доводом в пользу значимой роли ЦК18 в прогрессии опухоли является его место в индукции

апоптоза. В соответствии с классическими представлениями ЭМП увеличивает резистентность к апоптозу и уменьшает экспрессию ЦК. Однако имеются наблюдения, свидетельствующие, что исходная потеря ЦК8/ЦК18 приводит, наоборот, к увеличению чувствительности клеток к TNF- α -индуцированному апоптозу благодаря специфическому связыванию с рецептором TNF- α типа 1 [16].

Что касается влияния ЦК18 на пролиферативную активность, показано, что ингибирование экспрессии ЦК18 при раке желудка сочетается с подавлением пролиферативной активности, а также инвазивной способности. Эти эффекты трудно считать следствием активности ЦК18, не связанной с развитием ЭМП [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изменения экспрессии ЦК в некоторых функциональных ситуациях вторичны и отражают развитие ЭМП. Наряду с этим они способны влиять на фенотип клеток карцином на транскрипционном уровне, что может свидетельствовать о значительной роли ЦК в прогрессии карцином. Однако следует признать, что авторы исследований функциональной активности ЦК, как правило, не обсуждают их самостоятельное регуляторное значение или вторичный характер по отношению к ЭМП.

Многое остается не ясным. Например, в чем заключаются функциональные различия внутри групп

низко- и высокомолекулярных ЦК? Существует ли разделение функций ЦК, одновременно экспрессируемых в одной клетке? Имеется ли закономерная очерченность снижения синтеза разных ЦК при развитии ЭМП? Есть ли перспектива на основе более точных знаний о временном соотношении избирательного уменьшения синтеза ЦК с экспрессией транскрипци-

онных факторов ЭМП более точно маркировать фенотип ЭМП: эпителиальный, вариант гибридного или мезенхимный? Еще больше возникает вопросов, касающихся закономерностей экспрессии ЦК при ЭМП в карциномах и саркомах, их синтеза в клетках фибробластического ряда (прежде всего миофибробластах) и некоторых гемопоэтических клетках.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Jacob J., Coulombe P., Kwan R. et al. Types I and II keratin intermediate filaments. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018;10(4):a018275. DOI: 10.1101/cshperspect.a018275
- Moll R., Divo M., Langbein L. The human keratins: biology and pathology. *Histochem Cell Biol* 2008;129(6):705–33. DOI: 10.1007/s00418-008-0435-6
- Werner S., Keller L., Pantel K. Epithelial keratins: biology and implications as diagnostic markers for liquid biopsies. *Mol Aspects Med* 2020;72(5):100817. DOI: 10.1016/j.mam.2019.09.001
- Karantza V. Keratins in health and cancer: more than mere epithelial cell markers. *Oncogene* 2011;30(2):127–38. DOI: 10.1038/onc.2010.456
- Ho M., Thompson B., Fisk J. et al. Update of the keratin gene family: evolution, tissue-specific expression patterns, and relevance to clinical disorders. *Hum Genomics* 2022;16(1):1–21. DOI: 10.1186/s40246-021-00374-9
- Komine M., Freedberg I., Blumenberg M. Regulation of epidermal expression of keratin K17 in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 1996;107(4):569–75. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12582820
- Komine M., Rao L., Kaneko T. et al. Inflammatory versus proliferative processes in epidermis. Tumor necrosis factor alpha induces K6b keratin synthesis through a transcriptional complex containing NFkappa B and C/EBPbeta. *J Biol Chem* 2000;275(41):32077–88. DOI: 10.1074/jbc.M001253200
- Völkel C., De Wispelaere N., Weidemann S. et al. Cytokeratin 5 and cytokeratin 6 expressions are unconnected in normal and cancerous tissues and have separate diagnostic implications. *Virchows Arch* 2022;480(2):433–47. DOI: 10.1007/s00428-021-03204-4
- Coulombe P., Fuchs E. Elucidating the early stages of keratin filament assembly. *J Cell Biol* 1990;111(1):153–69. DOI: 10.1083/jcb.111.1.153
- Inaba Y., Chauhan V., van Loon A.P. et al. Keratins and the plakin family cytolinker proteins control the length of epithelial microridge protrusions. *Elife* 2020;9:e58149. DOI: 10.7554/eLife.58149
- Windoffer R., Beil M., Magin T. et al. Cytoskeleton in motion: the dynamics of keratin intermediate filaments in epithelia. *J Cell Biol* 2011;194(5):669–78. DOI: 10.1083/jcb.201008095
- Snider N., Omary M. Post-translational modifications of intermediate filament proteins: mechanisms and functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15(3):163–77. DOI: 10.1038/nrm3753
- Hrudka J., Fišerová H., Jelínková K. et al. Cytokeratin 7 expression as a predictor of an unfavorable prognosis in colorectal carcinoma. *Sci Rep* 2021;11(1):17863. DOI: 10.1038/s41598-021-97480-4
- Dum D., Menz A., Völkel C. et al. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in cancer: a tissue microarray study on 15,424 cancers. *Exp Mol Pathol* 2022;126:104762. DOI: 10.1016/j.yexmp.2022.104762
- Han W., Hu C., Fan Z.J. et al. Transcript levels of keratin 1/5/6/14/15/16/17 as potential prognostic indicators in melanoma patients. *Sci Rep* 2021;11(1):1023. DOI: 10.1038/s41598-020-80336-8
- Weng Y., Cui Y., Fang J. Biological functions of cytokeratin 18 in cancer. *Mol Cancer Res* 2012;10(4):485–93. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0222
- Willms A., Schupp H., Poelker M. et al. TRAIL-receptor 2 — a novel negative regulator of p53. *Cell Death Dis* 2021;12(8):757. DOI: 10.1038/s41419-021-04048-1
- Bozza W., Zhang Y., Zhang B. Cytokeratin 8/18 protects breast cancer cell lines from TRAIL-induced apoptosis. *Oncotarget* 2018;9(33):23264–73. DOI: 10.18632/oncotarget.25297
- Ku N., Omary M. A disease- and phosphorylation-related nonmechanical function for keratin 8. *J Cell Biol* 2006;174(1):115–25. DOI: 10.1083/jcb.200602146
- Chen Y., Lin S., Chang W. et al. Requirement for ERK activation in acetone extract identified from *Bupleurum scorzonifolium* induced A549 tumor cell apoptosis and keratin 8 phosphorylation. *Life Sci* 2005;76(21):2409–20. DOI: 10.1016/j.lfs.2004.09.044
- Arentz G., Chataway T., Condina M. et al. Increased phospho-keratin 8 isoforms in colorectal tumors associated with EGFR pathway activation and reduced apoptosis. *ISRN Mol Biol* 2012;706545. DOI: 10.5402/2012/706545
- Zeng Y., Zou M., Liu Y. et al. Keratin 17 suppresses cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer. *Front Med* 2020;7:572494. DOI: 10.3389/fmed.2020.572494
- Weerasinghe S., Ku N., Altshuler P. et al. Mutation of caspase-digestion sites in keratin 18 interferes with filament reorganization, and predisposes to hepatocyte necrosis and loss of membrane integrity. *J Cell Sci* 2014;127(Pt. 7):1464–75. DOI: 10.1242/jcs.138479
- Chen J., Cheng X., Merched-Sauvage M. et al. An unexpected role for keratin 10 end domains in susceptibility to skin cancer. *J Cell Sci* 2006;119(Pt. 24):5067–76. DOI: 10.1242/jcs.03298
- Alam H., Gangadaran P., Bhate A.V. et al. Loss of keratin 8 phosphorylation leads to increased tumor progression and correlates with clinico-pathological parameters of OSCC patients. *PLoS One* 2011;6(11):e27767. DOI: 10.1371/journal.pone.0027767
- McGinn O., Ward A., Fettig L. et al. Cytokeratin 5 alters β -catenin dynamics in breast cancer cells. *Oncogene* 2020;39(12):2478–92. DOI: 10.1038/s41388-020-1164-0
- Meng Y., Wu Z., Yin X. et al. Keratin 18 attenuates estrogen receptor alpha-mediated signaling by sequestering LRP16 in cytoplasm. *BMC Cell Biol* 2009;10:96. DOI: 10.1186/1471-2121-10-96
- Kawai T., Yasuchika K., Ishii T. et al. Keratin 19, a cancer stem cell marker in human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2015;21(13):3081–91. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1936
- Sharma P., Tiufekchiev S., Lising V. et al. Keratin 19 interacts with GSK3 β to regulate its nuclear accumulation and degradation of cyclin D3. *Mol Biol Cell* 2021;32(21):ar21. DOI: 10.1091/mbc.E21-05-0255
- Tsai F., Lai M., Cheng J. et al. Novel K6-K14 keratin fusion enhances cancer stemness and aggressiveness in oral squamous cell

- carcinoma. *Oncogene* 2019;38(26):5113–26. DOI: 10.1038/s41388-019-0781-y
31. Elazezy M., Schwentesius S., Stegat L. et al. Emerging insights into keratin 16 expression during metastatic progression of breast cancer. *Cancers* 2021;13(15):3869. DOI: 10.3390/cancers13153869
 32. Yuanhua L., Pudong Q., Wei Z. et al. TFAP2A induced KRT16 as an oncogene in lung adenocarcinoma via EMT. *Int J Biol Sci* 2019;15(7):1419–28. DOI: 10.7150/ijbs.34076
 33. Ghosh D., Hsu J., Soriano K. et al. Spatial heterogeneity in cytoskeletal mechanics response to TGF- β 1 and hypoxia mediates partial epithelial-to-mesenchymal transition in epithelial ovarian cancer cells. *Cancers (Basel)* 2023;15(12):3186. DOI: 10.3390/cancers15123186.
 34. Hyejung J., Bomin K., Byung M. et al. Cytokeratin 18 is necessary for initiation of TGF- β 1-induced epithelial–mesenchymal transition in breast epithelial cells. *Mol Cell Biochem* 2016;423(1–2):21–8. DOI: 10.1007/s11010-016-2818-7
 35. Ren M., Gao Y., Chen Q. et al. The Overexpression of keratin 23 promotes migration of ovarian cancer via epithelial-mesenchymal transition. *Biomed Res Int* 2020;2020:1–12. DOI: 10.1155/2020/8218735
 36. Shi R., Liu L., Wang F. et al. Downregulation of cytokeratin 18 induces cellular partial EMT and stemness through increasing EpCAM expression in breast cancer. *Cell Signal* 2020;76:109810. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109810
 37. Shi R., Wang C., Fu N. et al. Downregulation of cytokeratin 18 enhances BCRP-mediated multidrug resistance through induction of epithelial-mesenchymal transition and predicts poor prognosis in breast cancer. *Oncol Rep* 2019;41(5):3015–26. DOI: 10.3892/or.2019.7069
 38. Fortier A., Asselin E., Cadrin M. Keratin 8 and 18 loss in epithelial cancer cells increases collective cell migration and cisplatin sensitivity through claudin1 up-regulation. *J Biol Chem* 2013;288(16):11555–71. DOI: 10.1074/jbc.M112.428920
 39. Obermajer N., Doljak B., Kos J. Cytokeratin 8 ectoplasmic domain binds urokinase-type plasminogen activator to breast tumor cells and modulates their adhesion, growth and invasiveness. *Mol Cancer* 2009;8:88. DOI: 10.1186/1476-4598-8-88
 40. Wang Z., Yang M., Lei L. et al. Overexpression of KRT17 promotes proliferation and invasion of non-small cell lung cancer and indicates poor prognosis. *Cancer Manag Res* 2019;11:7485–97. DOI: 10.2147/CMAR.S218926
 41. Wu X., Xiao J., Zhao C. et al. Claudin1 promotes the proliferation, invasion and migration of nasopharyngeal carcinoma cells by upregulating the expression and nuclear entry of β -catenin. *Exp Ther Med* 2018;16(4):3445–51. DOI: 10.3892/etm.2018.6619
 42. Lam V., Sharma P., Nguyen T. et al. Morphology, motility, and cytoskeletal architecture of breast cancer cells depend on keratin 19 and substrate. *Cytometry A* 2020;97(11):1145–55. DOI: 10.1002/cyto.a.24011
 43. Alsharif S., Sharma P., Bursch K. et al. Keratin 19 maintains E-cadherin localization at the cell surface and stabilizes cell-cell adhesion of MCF7 cells. *Cell Adh Migr* 2021;15(1):1–17. DOI: 10.1080/19336918.2020.1868694
 44. Saha S., Kim K., Yang G. et al. Cytokeratin 19 (KRT19) has a role in the reprogramming of cancer stem cell-like cells to less aggressive and more drug-sensitive cells. *Int J Mol Sci* 2018;19(5):1423–44. DOI: 10.3390/ijms19051423
 45. Ricciardelli C., Lokman N., Pyragius C. et al. Keratin 5 overexpression is associated with serous ovarian cancer recurrence and chemotherapy resistance. *Oncotarget* 2017;8(11):17819–32. DOI: 10.18632/oncotarget.14867
 46. Wang P., Chen Y., Ding G. et al. Keratin 18 (KRT18) induces proliferation, migration, and invasion in gastric cancer via the MAPK signaling pathway. *Clin Exp Pharmacol* 2020;48(1):147–56. DOI: 10.1111/1440-1681.13401

Вклад авторов

М.А. Болдышевская, Е.С. Андриюхова, Т.А. Дронова: написание текста статьи;
С.В. Вторушин, Л.А. Таширева, В.М. Перельмутер: руководство работой, редактирование.

Authors' contributions

M.A. Boldyshevskaya, E.S. Andryukhova, T.A. Dronova: article writing;
S.V. Vtorushin, L.A. Tashireva, V.M. Perelmutter: work management, editing.

ORCID авторов / ORCID authors

М.А. Болдышевская / M.A. Boldyshevskaya: <https://orcid.org/0000-0002-2399-4170>
Л.А. Таширева / L.A. Tashireva: <https://orcid.org/0000-0003-2061-8417>
Е.С. Андриюхова / E.S. Andryukhova: <https://orcid.org/0000-0003-0909-9206>
Т.А. Дронова / T.A. Dronova: <https://orcid.org/0000-0003-3009-2404>
С.В. Вторушин / S.V. Vtorushin: <https://orcid.org/0000-0002-1195-4008>
В.М. Перельмутер / V.M. Perelmutter: <https://orcid.org/0000-0002-7633-9620>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (№ 23-15-00135).
Funding. The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project No. 23-15-00135).

Статья поступила: 31.08.2023. **Принята к публикации:** 22.09.2023.
Article submitted: 31.08.2023. **Accepted for publication:** 22.09.2023.