

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-2-74-84>

Натрий-зависимый фосфатный транспортер NaPi2b как мишень для таргетной терапии: особенности структуры, функции и экспрессии

Р.Г. Киямова, Р.А. Власенкова, Л.Ф. Булатова

Научно-исследовательская лаборатория «Биомаркер», Институт фундаментальной медицины и биологии
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18

Контакты: Рамзия Галлямовна Киямова kiyamova@mail.ru

Натрий-зависимый фосфатный транспортер NaPi2b представляет собой трансмембранный белок семейства переносчиков фосфатов SLC34 и является привлекательным объектом для прецизионной (таргетной) терапии ряда заболеваний человека. Вместе с другими членами этого семейства данный транспортер принимает участие в поддержании фосфатного гомеостаза в организме млекопитающих. Ген транспортера NaPi2b (*SLC34A2*) имеет широкий паттерн экспрессии в здоровых тканях, включая клетки эпителия тонкого кишечника, где NaPi2b играет основную роль в абсорбции поступающих с пищей фосфатов. NaPi2b переносит в клетки вместе с тремя ионами натрия 1 двухвалентный остаток ортофосфорной кислоты. Транспорт NaPi2b регулируется содержанием фосфата в употребляемых продуктах питания, pH, гормонами и витаминами, включая витамин D, эстроген, глюкокортикоиды и эпидермальный фактор роста. Транспортер NaPi2b существует в двух изоформах – 689 и 690 аминокислотных остатков. Молекулярная масса NaPi2b зависит от степени гликозилирования и варьирует в пределах от 70 до 100 кДа. По разным данным, транспортер имеет от 6 до 12 трансмембранных доменов, 2 котранспортных домена, большой домен внеклеточной локализации, а также N- и C-концевые домены, которые обращены вовнутрь клетки. Нарушения функции NaPi2b приводят к развитию ряда заболеваний, включая легочный альвеолярный микролитиаз и гиперфосфатемию; при этом известно, что легочный альвеолярный микролитиаз связан с мутациями в гене *SLC34A2*, кодирующем NaPi2b. Высокий уровень содержания NaPi2b установлен в ряде злокачественных опухолей, в том числе яичника, легкого, молочной, щитовидной желез, толстой кишки, мочевого пузыря, печени, желудка, почки, а также в глиомах. Опухольеспецифическая конформация большого внеклеточного домена транспортера NaPi2b, мутации и особенности экспрессии гена транспортера в норме и при патологиях показывают, что NaPi2b является перспективной мишенью для разработки против него высокоселективных таргетных лекарственных средств для лечения онкологических заболеваний и метаболических нарушений.

Ключевые слова: NaPi2b, *SLC34A2*, злокачественное новообразование, экспрессия гена, мутация

Для цитирования: Киямова Р.Г., Власенкова Р.А., Булатова Л.Ф. Натрий-зависимый фосфатный транспортер NaPi2b как мишень для таргетной терапии: особенности структуры, функции и экспрессии. Успехи молекулярной онкологии 2024;11(2):74–84.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-2-74-84>

Sodium-dependent phosphate transporter NaPi2b as a candidate for targeted therapy: features of structure, function, and expression

R.G. Kiyamova, R.A. Vlasenkova, L.F. Bulatova

Biomarker Research Laboratory, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University;
18 Kremlevskaya St., Kazan 420008, Russia

Contacts: Ramziya Gallyamovna Kiyamova kiyamova@mail.ru

The sodium-dependent phosphate transporter NaPi2b is an integral membrane protein of the SLC34 phosphate transporter family and is an attractive target for precision therapy of several human diseases. Together with other members of this family, the NaPi2b transporter is involved in maintaining phosphate homeostasis in the mammalian body. The NaPi2b transporter gene (*SLC34A2*) has a broad expression pattern in healthy tissues, including small intestinal epithelial cells, where NaPi2b plays a major role in the absorption of dietary phosphate. NaPi2b transports one divalent

orthophosphoric acid residue into cells along with three sodium ions. NaPi2b transport is regulated by dietary phosphate, pH, hormones, and vitamins including vitamin D, estrogen, glucocorticoids, and epidermal growth factor. The NaPi2b transporter exists in two isoforms – 689 and 690 amino acid residues. The molecular weight of NaPi2b depends on the degree of glycosylation and varies from 70 to 100 kDa. According to various sources, the transporter has from 6 to 12 transmembrane domains, 2 co-transport domains, a large extracellular localization domain, as well as N- and C-terminal domains that face the inside of the cell. Impaired NaPi2b function leads to the development of several diseases, including pulmonary alveolar microlithiasis and hyperphosphatemia, and pulmonary alveolar microlithiasis is known to be associated with mutations in the *SLC34A2* gene encoding NaPi2b. High levels of NaPi2b have been found in several malignant tumors, including ovary, lung, breast, thyroid, colon, bladder, liver, stomach, kidney, and in gliomas. The tumor-specific conformation of the large extracellular domain of the NaPi2b transporter, mutations, and features of expression of the transporter gene in normal and pathological conditions show that NaPi2b is a promising target for the development of highly selective targeted drugs against it for the treatment of cancer and metabolic disorders.

Keywords: NaPi2b, *SLC34A2*, malignant neoplasm, gene expression, mutation

For citation: Kiyamova R.G., Vlasenkova R.A., Bulatova L.F. Sodium-dependent phosphate transporter NaPi2b as a candidate for targeted therapy: features of structure, function, and expression. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = Advances in Molecular Oncology 2024;11(2):74–84. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-2-74-84>

ВВЕДЕНИЕ

Натрий-зависимый фосфатный транспортер NaPi2b — это интегральный мембранный белок, который принадлежит к семейству транспортеров SLC34 и участвует в поддержании фосфатного гомеостаза в организме млекопитающих [1, 2]. Интересно, что повышенная экспрессия гена транспортера NaPi2b обнаружена в клетках многих злокачественных новообразований (ЗНО), что делает NaPi2b привлекательной мишенью для создания таргетных противоопухолевых препаратов. На сегодняшний день уже созданы гуманизированные антитела, направленные против эпитопа MX35 транспортера NaPi2b, модифицированные цитостатиками [3] и радиоизотопами [4], которые показали свою эффективность на ксенографтных моделях с карциномой яичника и легкого.

Несмотря на то что NaPi2b присутствует в нормальных тканях, гуманизированные антитела, созданные на основе антител MX35, накапливаются преимущественно в опухолевых тканях [4, 5]; это может свидетельствовать об опухолеспецифической конформации эпитопа MX35 внутри большого внеклеточного домена транспортера.

В данном обзоре описываются структура и функция NaPi2b, анализируется его содержание в нормальных тканях и злокачественных опухолях, а также наличие мутаций в гене транспортера NaPi2b, ассоциированных с некоторыми патологиями, с целью охарактеризовать его в качестве мишени для прецизионной (таргетной) терапии онкологических и метаболических заболеваний, связанных с нарушением транспорта фосфатов в организме человека.

СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ НАТРИЙ-ЗАВИСИМОГО ФОСФАТНОГО ТРАНСПОРТЕРА NaPi2b

Натрий-зависимый фосфатный транспортер NaPi2b принадлежит к семейству мембранных

транспортеров SLC34, куда также входят транспортеры NaPi2a и NaPi2c, которые участвуют в поддержании гомеостаза фосфатов в организме млекопитающих [6]. Благодаря работе фосфатного переносчика NaPi2b происходит всасывание неорганического фосфата в тонком кишечнике (абсорбция) [7], а в проксимальных канальцах почек за счет работы транспортеров NaPi2a и NaPi2c — реабсорбция большинства поступивших в организм фосфатов (70–80 %) [6]. Транспортер NaPi2b является вторичным симпортером [8, 9]: благодаря градиенту ионов натрия осуществляется транспорт фосфатов внутрь клетки. За один цикл переносчик NaPi2b транспортирует в клетки вместе с тремя ионами натрия один двухвалентный остаток ортофосфорной кислоты [10, 11]. Регуляция транспортной активности NaPi2b в тонком кишечнике зависит от содержания фосфатов в употребляемых продуктах питания [12], витамина D (кальцитриола) [13], показателя pH [14], глюкокортикоидов [15], эстрогена [16] и эпидермального фактора роста [17], что позволяет поддерживать уровень фосфатов в крови млекопитающих, включая человека, в диапазоне 0,8–1,5 ммоль [18].

Ген транспортера *SLC34A2* (NG_021185.2) был впервые клонирован в 90-х годах XX в. двумя группами исследователей: Н. Hilfiker и соавт. [19] и J.A. Feild и соавт. [20]. Транспортер NaPi2b является интегральным мембранным белком, который представлен в двух изоформах: 690 (изоформа а) или 689 (изоформа б) аминокислотных остатков [11]. Молекулярная масса NaPi2b зависит от уровня гликозилирования и варьирует от 70 до 100 кДа [15, 21], а количество предсказанных трансмембранных доменов для транспортера NaPi2b колеблется от 6 до 12 [10, 11, 21–23].

В настоящее время нет экспериментально подтвержденной трехмерной структуры транспортера NaPi2b, но существует пространственная модель NaPi2b камбалы, предсказанная *in silico* с использованием моделей

транспортера дикарбоксилатов *V. cholerae* (VcINDY) [22, 24] и NaPi2a, более изученного транспортера семейства SLC34 [11, 25].

Согласно этой модели транспортер NaPi2b имеет 2 котранспортных домена, 6 трансмембранных доменов, а его N- и С-концевые домены характеризуются внутриклеточной локализацией [11]. Следует отметить, что в предсказанной модели гена натрий-зависимого фосфатного транспортера NaPi2b в клетках нормальных тканей и органов отсутствует большой внеклеточный домен, который предположительно располагается между 3-м и 4-м трансмембранными доменами транспортера согласно моделям, предложенным другими авторами [10, 11, 21, 23, 26, 27].

Например, в работе Л.Ф. Булатовой и соавт. методом микроскопии с помощью антител к разным доменам транспортера NaPi2b на живых и пермеабилizованных клетках линии карциномы яичника OVCAR-4 экспериментально подтверждена внутриклеточная локализация N- и С-концевых доменов NaPi2b, а также показана внеклеточная локализация его большого внеклеточного домена [11, 26].

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА НАТРИЙ-ЗАВИСИМОГО ФОСФАТНОГО ТРАНСПОРТЕРА NaPi2b В НОРМАЛЬНЫХ ТКАНЯХ

Следует отметить, что в отличие от других транспортеров семейства SLC34 переносчик фосфатов

Таблица 1. Источники, предоставляющие сведения об экспрессии гена натрий-зависимого фосфатного транспортера NaPi2b в клетках органов млекопитающих

Table 1. Literature sources that provide information on the expression of the sodium-dependent phosphate transporter NaPi2b gene in mammalian organ cells

Орган Organ	Источники, предоставляющие сведения о содержании матричной РНК гена <i>NaPi2b</i> в клетках органов млекопитающих Sources providing information of matrix RNA <i>NaPi2b</i> gene content in mammalian organ cells	Источники, предоставляющие сведения о содержании белка NaPi2b в клетках органов млекопитающих Sources providing information of NaPi2b protein content in mammalian organ cells
Тонкий кишечник Small intestine	Н. Hilfiker и соавт., 1998 [19]; J.A. Feild и соавт., 1999 [20] H. Hilfiker et al., 1998 [19]; J.A. Feild et al., 1999 [20]	Н. Hilfiker и соавт., 1998 [19] H. Hilfiker et al., 1998 [19]
Толстый кишечник Colon	Н. Hilfiker и соавт., 1998 [19] H. Hilfiker et al., 1998 [19]	—
Легкое Lung	Н. Hilfiker и соавт., 1998 [19]; J.A. Feild и соавт., 1999 [20] H. Hilfiker и соавт., 1998 [19]; J.A. Feild et al., 1999 [20]	R. Kiyamova и соавт., 2011 [29] R. Kiyamova et al., 2011 [29]
Трахея Trachea	M. Nishimura и S. Naito, 2008 [28] M. Nishimura and S. Naito, 2008 [28]	—
Молочная железа Breast	M. Nishimura и S. Naito, 2008 [28] M. Nishimura and S. Naito, 2008 [28]	K. Huber и соавт., 2007 [32]; R. Kiyamova и соавт., 2011 [29] K. Huber et al., 2007 [32]; R. Kiyamova et al., 2011 [29]
Щитовидная железа Thyroid	J.A. Feild и соавт., 1999 [20] J.A. Feild et al., 1999 [20]	—
Слюнная железа Salivary gland	M. Nishimura и S. Naito, 2008 [28] M. Nishimura and S. Naito, 2008 [28]	V. Homann и соавт., 2005 [33] V. Homann et al., 2005 [33]
Семенник Testis	Н. Hilfiker и соавт., 1998 [19] H. Hilfiker et al., 1998 [19]	Y. Xu и соавт., 2003 [30] Y. Xu et al., 2003 [30]
Матка/фаллопиевы трубы Uterus/fallopian tubes	M. Nishimura и S. Naito, 2008 [28] M. Nishimura and S. Naito, 2008 [28]	R. Kiyamova и соавт., 2011 [29] R. Kiyamova et al., 2011 [29]
Плацента Placenta	M. Nishimura и S. Naito, 2008 [28] M. Nishimura and S. Naito, 2008 [28]	—
Сетчатка глаза Retina	M. Nishimura и S. Naito, 2008 [28] M. Nishimura and S. Naito, 2008 [28]	—
Почка Kidney	Н. Hilfiker и соавт., 1998 [19]; J.A. Feild и соавт., 1999 [20] H. Hilfiker et al., 1998 [19]; J.A. Feild et al., 1999 [20]	—
Печень Liver	Н. Hilfiker и соавт., 1998 [19] H. Hilfiker et al., 1998 [19]	P. Frei и соавт., 2005 [31] P. Frei et al., 2005 [31]

NaPi2b имеет более широкий спектр экспрессии в тканях млекопитающих (табл. 1). Например, транспортеры NaPi2a и NaPi2c на данный момент выявлены только в проксимальных канальцах почечных нефронов, где они принимают участие в реабсорбции фосфатов [10]. На уровне матричной РНК (мРНК) экспрессия гена транспортера NaPi2b выявлена в тканях кишечника, легкого, трахеи, молочной, щитовидной, слюнной желез, семенника, матки, почки, сетчатки глаза и плаценты [13, 28]. Продemonстрировано содержание белка транспортера NaPi2b в альвеолярных клетках 2-го типа в легких [29], энтероцитах тонкого кишечника [19], эпителиальных (люминальных) клетках, выстилающих полости органов и желез, включая семенники [30], протоки печени [31], молочные [32] и слюнные железы [33].

В тонком кишечнике транспортер NaPi2b локализуется на люминальной мембране энтероцитов щеточной каемки, как было отмечено выше, и абсорбирует фосфат из пищи, поступающей в полость кишечника [7]. В нормальных тканях легкого транспортер NaPi2b представлен на апикальной поверхности альвеолоцитов 2-го типа, и предполагается, что он участвует в абсорбции фосфата из сурфактанта альвеол [34]. В эпителиальных клетках протоков молочной железы уровень белка NaPi2b повышается во время лактации, предположительно влияя на доставку фосфата в грудное молоко [32]. На нокаутных мышах показано, что ген транспортера NaPi2b экспрессируется в придатках яичка, где принимает участие в поддержании фосфатов на уровне 18–40 мМ, что важно для созревания сперматозоидов [30]. Продemonстрировано, что NaPi2b присутствует на люминальной поверхности клеточной мембраны эпителиальных клеток, выстилающих фаллопиевы трубы у женщин, где он предположительно принимает участие в созревании яйцеклеток путем поддержания высокого уровня фосфатов [29].

Показано, что ген фосфатного транспортера NaPi2b экспрессируется в клетках толстого восходящего сегмента почки человека, при этом уровень его экспрессии почти в 100 раз ниже, чем в альвеолоцитах [28].

Таким образом, транспортер NaPi2b присутствует в клетках целого ряда тканей млекопитающих и человека, при этом его содержание в тканях сильно варьирует, что связано, вероятно, с тонкой регуляцией уровня фосфатов в организме человека в зависимости от потребления фосфатов и особенностей фосфатного метаболизма в тканях разных органов млекопитающих.

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА НАТРИЙ-ЗАВИСИМОГО ФОСФАТНОГО ТРАНСПОРТЕРА NaPi2b В КЛЕТКАХ РЯДА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Изучение экспрессии гена фосфатного транспортера NaPi2b в клетках злокачественных опухолей важно для понимания роли данного транспортера в злокачественной трансформации и разработки против него противоопухолевых препаратов.

На сегодняшний день высокая экспрессия гена транспортера NaPi2b обнаружена в клетках карциномы яичника [35–38], легкого [39, 40], молочной [41], щитовидной [42] желез и ряда других ЗНО (табл. 2). Высокий уровень NaPi2b в клетках рака яичника (РЯ) выявлен разными методами, включая серийный анализ геной экспрессии (SAGE-анализ) [35], полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени [37], вестерн-блоттинг [36] и иммуногистохимическое исследование [29, 36]. В работе В. Гришковой и соавт. отмечен высокий уровень содержания белка NaPi2b в клетках серозного подтипа РЯ, а также в клетках высокодифференцированных опухолей эндометриоидного подтипа РЯ с помощью вестерн-блоттинга лизатов опухолей пациентов с карциномой яичника [36]. В клетках муцинозных опухолей РЯ содержание NaPi2b с помощью вестерн-блоттинга авторы не выявили [36].

Данные об экспрессии гена транспортера NaPi2b в злокачественных опухолях легкого довольно противоречивы. Показано, что уровень мРНК гена NaPi2b в злокачественных опухолях легкого снижен по сравнению с образцами нормальных тканей легкого [43, 44]. Изучение содержания белка NaPi2b в опухолях легкого с помощью иммуногистохимического анализа продemonстрировало его высокий уровень в аденокарциномах легкого [40]. Результаты другого крупного исследования продemonстрировали, что высокий уровень NaPi2b связан с лучшими показателями общей выживаемости пациентов с карциномой легкого [45]. По нашему предположению, противоречивые данные, полученные при анализе экспрессии гена транспортера NaPi2b в карциномах легкого на уровне мРНК и белка, связаны с гетерогенным профилем экспрессии гена NaPi2b в злокачественных опухолях легкого различных гистологических типов, а также с особенностями локализации NaPi2b в опухолевых клетках и регуляции на уровне трансляции, что требует дальнейшего более детального анализа.

Высокая экспрессия гена транспортера NaPi2b обнаружена в клетках папиллярной карциномы щитовидной железы [46]. Иммуногистохимический анализ образцов пациентов с данной патологией выявил большое содержание в них NaPi2b [47–49], при этом не было обнаружено различий в уровне NaPi2b в разных гистологических подтипах папиллярной карциномы щитовидной железы [47].

Высокий уровень транспортера NaPi2b отмечен и в клетках других злокачественных опухолей, а именно толстой кишки [50], мочевого пузыря [51], печени [52], желудка [53], почки [54], а также в глиомах [55].

Высокое содержание транспортера NaPi2b в опухолевых клетках, его локализация на мембране клеток, а также наличие потенциального опухолеспецифического эпитопа в составе большого внеклеточного домена транспортера позволяют сделать вывод, что этот транспортер является привлекательной мишенью для

Таблица 2. Источники, предоставляющие сведения об экспрессии гена натрий-зависимого фосфатного транспортера *NaPi2b* в клетках злокачественных новообразований

Table 2. Table 2. Literature sources that provide information on the expression of the sodium-dependent phosphate transporter *NaPi2b* gene in malignant cancer cells

Локализация опухоли Tumor location	Источники, предоставляющие сведения о содержании матричной РНК гена <i>NaPi2b</i> в клетках злокачественных новообразований Sources providing information of matrix RNA <i>NaPi2b</i> gene content in malignant neoplasm cells	Источники, предоставляющие сведения о содержании белка <i>NaPi2b</i> в клетках злокачественных новообразований Sources providing information of <i>NaPi2b</i> protein content in malignant neoplasm cells
Яичник Ovary	L.B.A. Rangel и соавт., 2003 [35]; M. Shyian и соавт., 2011 [37] L.B.A. Rangel et al., 2003 [35]; M. Shyian et al., 2011 [37]	V. Gryshkova и соавт., 2009 [36]; R. Kiyamova и соавт., 2011 [29]; I.C. Soares и соавт., 2012 [38] V. Gryshkova et al., 2009 [36]; R. Kiyamova et al., 2011 [29]; I.C. Soares et al., 2012 [38]
Легкое Lung	Y. Wang и соавт., 2015 [43]; R. Vlasenkova и соавт., 2021 [44] Y. Wang et al., 2015 [43]; R. Vlasenkova et al., 2021 [44]	Z. Zhang и соавт., 2017 [40]; S. Heynemann и соавт., 2022 [45] Z. Zhang et al., 2017 [40]; S. Heynemann et al., 2022 [45]
Молочная железа Breast	D.R. Chen и соавт., 2010 [41] D.R. Chen et al., 2010 [41]	R. Kiyamova и соавт., 2011 [29] R. Kiyamova et al., 2011 [29]
Щитовидная железа Thyroid	B. Jarzab и соавт., 2005 [46] B. Jarzab et al., 2005 [46]	S.A. Hakim и соавт., 2021 [47]; F. Huang и соавт., 2021 [48]; S. Hong и соавт., 2022 [49] S.A. Hakim et al., 2021 [47]; F. Huang et al., 2021 [48]; S. Hong et al., 2022 [49]
Толстый кишечник Colon	L. Liu и соавт., 2018 [50] L. Liu et al., 2018 [50]	L. Liu и соавт., 2018 [50] L. Liu et al., 2018 [50]
Мочевой пузырь Bladder	W. Ye и соавт., 2017 [51] W. Ye et al., 2017 [51]	W. Ye и соавт., 2017 [51] W. Ye et al., 2017 [51]
Печень Liver	Y. Li и соавт., 2016 [52] Y. Li et al., 2016 [52]	Y. Li и соавт., 2016 [52] Y. Li et al., 2016 [52]
Желудок Stomach	L. Zhang и соавт., 2018 [53] L. Zhang et al., 2018 [53]	L. Zhang и соавт., 2018 [53] L. Zhang et al., 2018 [53]
Почка Kidney	K.E. Fisher и соавт., 2014 [54] K.E. Fisher et al., 2014 [54]	—
Головной или спинной мозг Brain or spinal cord	Z. Bao и соавт., 2019 [55] Z. Bao et al., 2019 [55]	Z. Bao и соавт., 2019 [55] Z. Bao et al., 2019 [55]

терапии онкологических заболеваний различной этиологии.

Информацию об уровне экспрессии генов, включая ген транспортера *NaPi2b*, можно получить не только из работ разных авторов, но и из открытых баз данных, включая cBioPortal, где представлена информация проектов «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA) и AACR Project Genie, порталы Международного консорциума по изучению генома рака (The International Cancer Genome Consortium, ICGC), обеспечивающего международную координацию крупномасштабных исследований генома рака, и ArrayExpress, содержащего информацию об уровнях экспрессии различных генов в опухолевых образцах.

Согласно данным TCGA, уровень мРНК гена *SLC34A2* повышен в образцах опухолей желчевыводящих путей (холангиокарцинома), щитовидной железы,

почки (несветлоклеточный почечно-клеточный рак), пищевода и желудка, мочевого пузыря, кишечника и эндометрия (рис. 1). Пониженный уровень мРНК гена *SLC34A2* обнаружен в образцах опухолей печени и желчевыводящих путей, немелкоклеточной карциномы легкого, светлоклеточного почечно-клеточного рака, опухолей молочной железы, головы и шеи и предстательной железы (см. рис. 1).

Ранее нами было выполнено крупномасштабное *in silico* исследование экспрессии гена *SLC34A2* в опухолях разной локализации с использованием базы данных TCGA и исследования E-MTAB-3732 из базы ArrayExpress [44]. Все собранные образцы классифицированы по 27 локализациям опухолей: надпочечник, желчевыводящие пути, мочевой пузырь, кость, кишечник, молочная железа, центральная нервная система и головной мозг, шейка матки, пищевод и желудок,

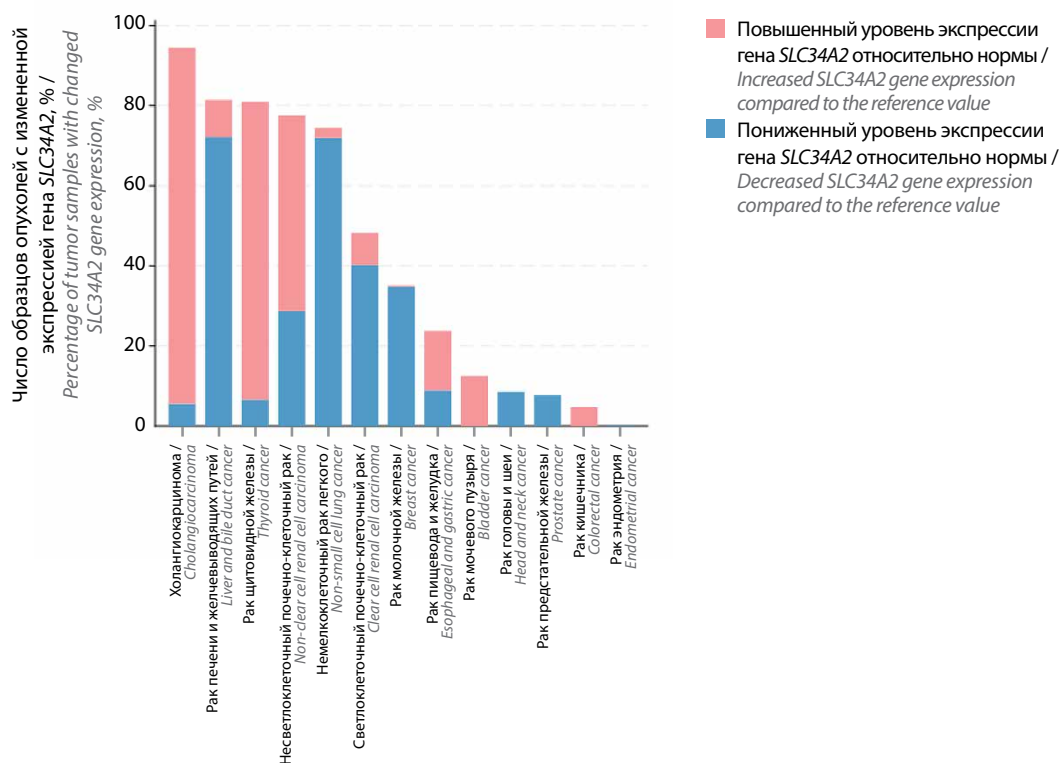


Рис. 1. Профиль измененной экспрессии гена SLC34A2 в опухолях различной локализации согласно данным проекта «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA). Рисунок адаптирован из базы данных cBioPortal (<https://www.cbioportal.org>)

Fig. 1. Profile of altered expression of the SLC34A2 gene in tumors of various localization according to the The Cancer Genome Atlas project (TCGA). The picture is adapted from the bioportal database (<https://www.cbioportal.org>)

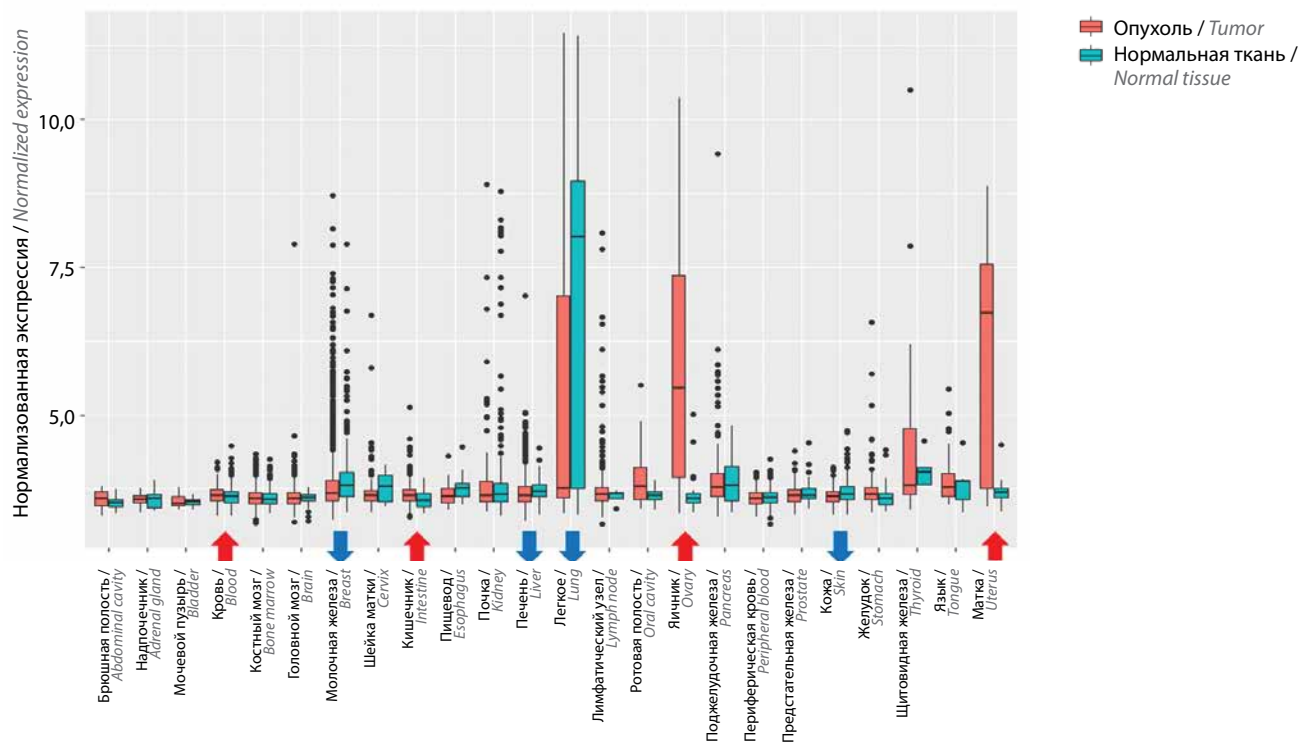


Рис. 2. Сравнительный анализ экспрессии гена SLC34A2 в образцах злокачественных новообразований и нормальной ткани на основе данных исследования E-MTAB-3732 из базы ArrayExpress (адаптировано из [44])

Fig. 2. Comparative analysis of the expression level of the SLC34A2 gene in tumor tissue samples compared with normal tissue samples based on data from the E-MTAB-3732 study from the ArrayExpress database (adapted from [44])

глаз, голова и шея, почка, печень, легкое, лимфатический узел, спинной мозг, яичник, поджелудочная железа, плевра, предстательная железа, кожа, мягкие ткани, семенник, вилочковая железа, щитовидная железа, матка и опухоли неизвестного происхождения. На основе результатов исследования E-MTAB-3732 мы сравнили уровни экспрессии *SLC34A2* в образцах нормальной ($n = 3638$) и опухолевой ($n = 9112$) тканей (рис. 2).

Для выявления статистической значимости применяли тест Уилкоксона с поправкой на множественность сравнений ($p < 0,05$).

Повышенный уровень экспрессии гена *SLC34A2* обнаружен в образцах опухолей спинного мозга, кишечника, яичника и матки, пониженный — в образцах опухолей молочной железы, печени, легких и кожи [44]. С помощью метода Каплана—Майера и многомерного анализа выживаемости обнаружено, что повышенная экспрессия гена *SLC34A2* коррелирует с плохим прогнозом выживаемости пациентов с опухолями головного мозга, яичника и поджелудочной железы [44].

Следует отметить, что в базе данных cBioPortal и согласно проведенному нами анализу результатов исследования из базы ArrayExpress повышенный уровень экспрессии гена *SLC34A2* отмечается в опухолях матки, а пониженный — в опухолях молочной железы, печени и легких. Таким образом, *in silico* анализ экспрессии гена транспортера NaPi2b показал, что уровень мРНК гена *SLC34A2* в опухолях разной локализации сильно варьирует, а ЗНО с повышенным уровнем экспрессии гена NaPi2b представляют особый интерес для дальнейшего изучения, поскольку являются потенциальными мишенями для противоопухолевой терапии, направленной против транспортера NaPi2b.

РОЛЬ НАТРИЙ-ЗАВИСИМОГО ФОСФАТНОГО ТРАНСПОРТЕРА NaPi2b В ПАТОГЕНЕЗЕ РЯДА ЗАБОЛЕВАНИЙ

В настоящее время существуют заболевания человека, которые связаны с мутациями в гене *SLC34A2*, кодирующем фосфатный транспортер NaPi2b. Одной из таких патологий является легочный альвеолярный микролитиаз. Это наследственное орфанное заболевание, характеризующееся прогрессирующим отложением микрокристаллов фосфата кальция в альвеолярных воздушных пространствах легких [56, 57]. Впервые данную патологию стали ассоциировать с наличием мутаций в гене *SLC34A2* в 2006 г. [58]. А. Corut и соавт. идентифицировали 6 гомозиготных мутаций в экзонной области *SLC34A2* у всех исследуемых пациентов с легочным альвеолярным микролитиазом. Дополнительно авторы сообщили о возможной связи мутаций в этом гене с развитием тестикулярного микролитиаза, который характеризуется накоплением кристаллов фосфата кальция в семенниках человека. В настоящее время известно о 34 различных мутациях в гене *SLC34A2*, ассоциированных с альвеолярным микролитиазом, включая сдвиг рамки считывания, делеции

и миссенс-мутации, а также изменения в промоторной области и потенциальных сайтах сплайсинга этого гена [23, 59–61]. К сожалению, на данный момент методов лечения этой патологии не существует, назначается только симптоматическая терапия, однако ранняя генетическая диагностика и понимание молекулярных механизмов патофизиологии легочного альвеолярного микролитиаза могут помочь в будущем в разработке подходов для терапии этого заболевания [62].

Транспортер NaPi2b может быть перспективной мишенью для направленной терапии гиперфосфатемии, развивающейся на терминальных стадиях хронической болезни почек (ХБП) — заболевания с медленной прогрессией, которое отличается постепенным угасанием работы нефронов, что приводит к нарушению фильтрации метаболитических продуктов из крови. Данная патология характеризуется резким нарушением функционирования гормонов, регулирующих фосфатный обмен [60, 63]. Это касается паратиреоидного гормона (ПТГ) и фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) [60], уровни которых растут на ранних стадиях развития ХБП. Это приводит к усилению выведения фосфатов почками для поддержания содержания фосфата в крови в пределах физиологических значений [64]. На терминальных стадиях ХБП, несмотря на неуклонный рост в плазме крови ПТГ и FGF-23, почки теряют способность экскретировать избыток фосфатов, всасываемых в кишечнике. Это приводит к развитию гиперфосфатемии [65], которая является основным фактором риска смертности у пациентов с ХБП [66], поэтому ее лечение имеет первостепенное значение [11]. Основные методы терапии данного заболевания связаны с ограничением потребления фосфатов путем добавления в пищу фосфат-связывающих препаратов, включая гидроксид алюминия, ацетат и карбонат кальция, лантанума карбонат, а также севеламера гидроксид [67, 68]. Перспективным методом лечения гиперфосфатемии может быть использование никотинамида — ингибитора NaPi2b [69], а также других таргетных препаратов, направленных против транспортера NaPi2b в кишечнике [11].

Интересно, что мутации в гене *SLC34A2*, включая p.T330V (замену остатка треонина на остаток валина в 330-м положении), выявлены в клеточных линиях РЯ; при этом мутантная форма транспортера с заменой p.T330V не распознается моноклональными антителами MX35 и L2(20/3) [70], которые послужили основой для создания терапевтических антител [3, 4, 11]. Это означает, что часть пациентов, в клетках карциномы яичника которых присутствует транспортер NaPi2b с мутацией p.T330V, не будут чувствительны к терапии антителами, направленными против эпитопа MX35. Однако распространенность данной мутации среди пациентов с карциномой яичника еще предстоит изучить.

Ранее нами был проведен анализ *in silico* мутаций в гене *SLC34A2* в образцах опухолей разной этиологии с использованием сведений, полученных в ходе реали-

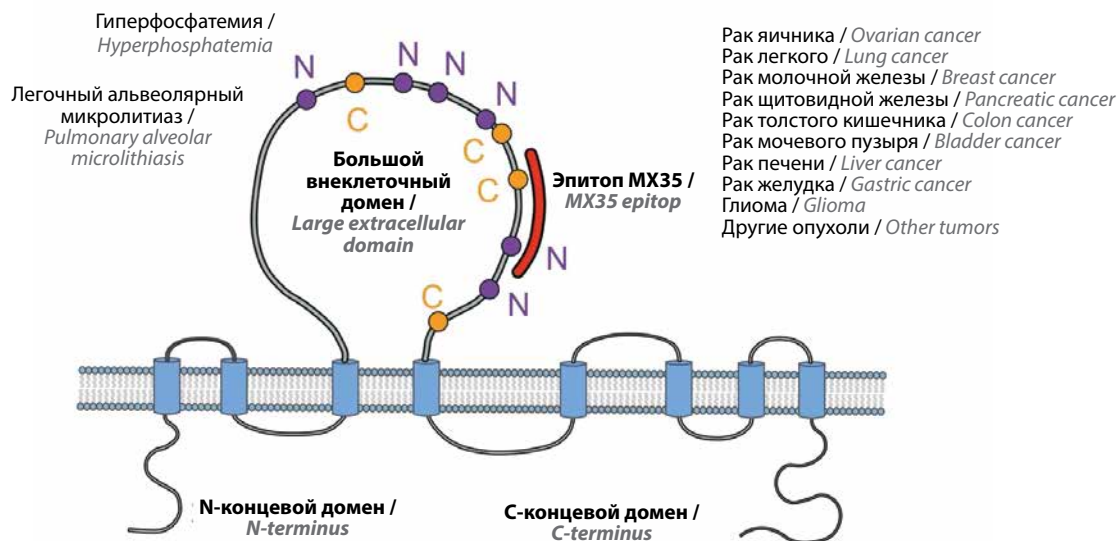


Рис. 3. Натрий-зависимый фосфатный транспортер NaPi2b как мишень для таргетной терапии некоторых патологий человека. N — остатки аспарагина большого внеклеточного домена транспортера NaPi2b; C — остатки цистеина большого внеклеточного домена транспортера NaPi2b
Fig. 3. Sodium-dependent phosphate transporter NaPi2b as a target for targeted therapy of some human pathologies. N — asparagine residues of the large extracellular domain of the NaPi2b transporter; C — cysteine residues of the large extracellular domain of the NaPi2b transporter

зации проектов ICGC, Genie и TCGA [44]. Выявлено, что наиболее часто встречалась мутация, образующая гибридный ген *SLC34A2-ROS1*, а также замены p.T154A, p.G257A/E/R, S318W, p.A396T, p.P410L/S/H, p.S461C, p.A473T/B, p.Y503H/C/F и p.P506S/R/L. В небольшом проценте случаев немелкоклеточного рака легкого ген *ROS1* образует онкогенный химерный ген, в том числе с геном *SLC34A2* [71]. Самая высокая частота встречаемости мутаций в гене *SLC34A2* отмечается в ЗНО кожи, легких, кишечника и матки [44]. Более того, установлено, что у пациентов с ЗНО молочной железы и тимуса с наличием мутаций в этом гене показатели выживаемости ниже, чем у пациентов без мутаций [44].

Таким образом, мутации в гене транспортера NaPi2b, ассоциированные с накоплением фосфатов кальция в легких и семенниках человека, могут приводить к развитию микролитиаза, а гормональные нарушения — к повышенной работе транспортера NaPi2b, в результате чего развивается гиперфосфатемия. Мутации, найденные в гене транспортера NaPi2b в клетках клеточной линии карциномы яичника, предположительно могут влиять на распознавание NaPi2b моноклональными антителами, а значит, должны учитываться при разработке таргетных препаратов против NaPi2b. Дальнейшее изучение мутаций в гене транспортера NaPi2b и связанных с ними генетических и молекулярных особенностей развития ряда заболеваний должно привести к созданию таргетных препаратов, направленных против транспортера NaPi2b, которые будут использоваться для лечения патологий

человека, включая альвеолярный микролитиаз, гиперфосфатемия и онкологические заболевания.

На рис. 3 представлены предполагаемая (гипотетическая) модель натрий-зависимого фосфатного транспортера NaPi2b с 8 трансмембранными доменами, большим внеклеточным доменом, а также N- и C-концевыми доменами, которые располагаются в цитоплазме клетки, и его связь с рядом патологий человека [21, 26]. Конформация большого внеклеточного домена зависит от посттрансляционных модификаций, а именно гликозилирования 6 остатков аспарагина и образования дисульфидных связей между 4 остатками цистеина [11]. В высокоиммуногенной области большого внеклеточного домена NaPi2b располагается эпитоп MX35, против которого на сегодняшний день получен ряд гуманизированных моноклональных антител [3, 4]. Данные, представленные на рис. 3, наглядно демонстрируют, с какими патологиями человека ассоциирован натрий-зависимый фосфатный транспортер NaPi2b, что может быть использовано для разработки подходов для диагностики и/или терапии, а также понимания молекулярных механизмов патогенеза этих заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ген *SLC34A2*, продуктом которого является натрий-зависимый фосфатный транспортер NaPi2b, экспрессируется в ряде тканей здоровых органов и принимает участие в поддержании фосфатного обмена в организме млекопитающих, в том числе человека. Локализация на мембране и высокое

содержание транспортера NaPi2b в клетках злокачественных опухолей легкого, яичника, желудка, щитовидной, молочной желез, мочевого пузыря, почки, печени, толстой кишки и глиомы позволяют рассматривать NaPi2b в качестве потенциальной мишени для прецизионной терапии. Мутации в гене транспортера NaPi2b, а также дисфункция транспортера в результате гормонального дисбаланса приводят к развитию

ряда заболеваний, включая легочный альвеолярный микролитиаз и гиперфосфатемия. Мутации и особенности экспрессии гена транспортера в норме и при патологиях показывают, что NaPi2b стоит рассматривать как перспективную мишень для разработки против него высокоселективных лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний и метаболических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Forster I.C. The molecular mechanism of SLC34 proteins: insights from two decades of transport assays and structure-function studies. *Pflugers Arch* 2019;471(1):15–42. DOI: 10.1007/s00424-018-2207-z
- Murer H., Forster I., Biber J. The sodium phosphate cotransporter family SLC34. *Pflugers Arch* 2004;447(5):763–7. DOI: 10.1007/s00424-003-1072-5
- Bodyak N.D., Mosher R., Yurkovetskiy A.V. et al. The dolaflexin-based antibody-drug conjugate XMT-1536 targets the solid tumor lineage antigen SLC34A2/NaPi2b. *Mol Cancer Ther* 2021;20(5):896–905. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0183
- Lindegren S., Andrade L.N.S., Bäck T. et al. Binding affinity, specificity and comparative biodistribution of the parental murine monoclonal antibody MX35 (anti-NaPi2b) and its humanized version Rebma200. *PLoS One* 2015;10(5):e0126298. DOI: 10.1371/journal.pone.0126298
- Rubin S.C., Kostakoglu L., Divgi C. et al. Biodistribution and intraoperative evaluation of radiolabeled monoclonal antibody MX 35 in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;51(1):61–6. DOI: 10.1006/gyno.1993.1247
- Wagner C.A. The basics of phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 2023;39(2):190–201. DOI: 10.1093/ndt/gfad188
- Marks J. The role of SLC34A2 in intestinal phosphate absorption and phosphate homeostasis. *Pflugers Arch* 2019;471(1):165–73. DOI: 10.1007/s00424-018-2221-1
- Forster I.C., Loo D.D.F., Eskandari S. Stoichiometry and Na⁺ binding cooperativity of rat and flounder renal type II Na⁺-picotransporters. *Am J Physiol* 1999;276(4):F644–9. DOI: 10.1152/ajprenal.1999.276.4.F644
- Levi M., Gratton E., Forster I.C. et al. Mechanisms of phosphate transport. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(8):482–500. DOI: 10.1038/s41581-019-0159-y
- Forster I.C., Hernando N., Biber J. et al. Phosphate transporters of the SLC20 and SLC34 families. *Mol Aspects Med* 2013;34(2–3):386–95. DOI: 10.1016/j.mam.2012.07.007
- Булатова Л.Ф. Влияние посттрансляционных модификаций на распознавание эпитопа MX35 натрий-зависимого фосфатного транспортера NaPi2b моноклональными антителами. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань, 2022. 26 с. Bulatova L.F. The effect of posttranslational modifications on the recognition of the MX35 epitope of the sodium-dependent phosphate transporter NaPi2b by monoclonal antibodies. Author's abstract. Diss. ... Cand. Biol. Sciences. Kazan, 2022. 26 p. (In Russ.).
- Radanovic T., Wagner C.A., Murer H. et al. Regulation of intestinal phosphate transport I. Segmental expression and adaptation to low-Pi diet of the type IIb Na⁺-Picotransporter in mouse small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288(3):G496–500. DOI: 10.1152/ajpgi.00167.2004
- Hernando N., Wagner C.A. Mechanisms and regulation of intestinal phosphate absorption. *Compr Physiol* 2018;8(3):1065–90. DOI: 10.1002/cphy.c170024
- Xu H., Inouye M., Missey T. et al. Functional characterization of the human intestinal NaPi-IIb cotransporter in hamster fibroblasts and *Xenopus* oocytes. *Biochim Biophys Acta* 2002;1567(1–2):97–105. DOI: 10.1016/S0005-2736(02)00604-1
- Arima K., Hines E.R., Kiela P.R. et al. Glucocorticoid regulation and glycosylation of mouse intestinal type IIb Na-Pi cotransporter during ontogeny. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283(2):G426–34. DOI: 10.1152/ajpgi.00319.2001
- Xu H., Uno J.K., Inouye M. et al. Regulation of intestinal NaPi-IIb cotransporter gene expression by estrogen. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285(6):G1317–24. DOI: 10.1152/ajpgi.00172.2003
- Tang X., Liu X., Liu H. Mechanisms of epidermal growth factor effect on animal intestinal phosphate absorption: a review. *Front Vet Sci* 2021;8:670140. DOI: 10.3389/fvets.2021.670140
- Jennings M.L. Role of transporters in regulating mammalian intracellular inorganic phosphate. *Front Pharmacol* 2023;14:1163442. DOI: 10.3389/fphar.2023.1163442
- Hilfiker H., Hattenhauer O., Traebert M. et al. Characterization of a murine type II sodium-phosphate cotransporter expressed in mammalian small intestine. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95(24):14564–9. DOI: 10.1073/pnas.95.24.14564
- Feild J.A., Zhang L., Brun K.A. et al. Cloning and functional characterization of a sodium-dependent phosphate transporter expressed in human lung and small intestine. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;258(3):578–82. DOI: 10.1006/bbrc.1999.0666
- Yin B.W.T., Kiyamova R., Chua R. et al. Monoclonal antibody MX35 detects the membrane transporter NaPi2b (SLC34A2) in human carcinomas. *Cancer Immun* 2008;8:3.
- Patti M., Fenollar-Ferrer C., Werner A. et al. Cation interactions and membrane potential induce conformational changes in NaPi-IIb. *Biophys J* 2016;111(5):973–88. DOI: 10.1016/j.bpj.2016.07.025
- Jönsson Å.L.M., Bendstrup E., Mogensen S. et al. Eight novel variants in the SLC34A2 gene in pulmonary alveolar microlithiasis. *Eur Respir J* 2020;55(2):1900806. DOI: 10.1183/13993003.00806-2019
- Forster I.C., Hernando N., Biber J. et al. Phosphate transport kinetics and structure-function relationships of SLC34 and SLC20 proteins. *Curr Top Membr* 2012;70:313–56. DOI: 10.1016/B978-0-12-394316-3.00010-7
- Fenollar-Ferrer C., Patti M., Knöpfel T. et al. Structural fold and binding sites of the human Na⁺-phosphate cotransporter NaPi-II. *Biophys J* 2014;106(6):1268–79. DOI: 10.1016/j.bpj.2014.01.043
- Bulatova L., Savenkova D., Nurgalieva A. et al. Toward a topology-based therapeutic design of membrane proteins: validation of NaPi2b topology in live ovarian cancer cells. *Front Mol Biosci* 2022;9:895911. DOI: 10.3389/fmolb.2022.895911
- Коротаева А.В., Булатова Л.Ф., Власенкова Р.А. и др. Распознавание Na-зависимого фосфатного транспортера NAPI2B моноклональными антителами в клетках бактерий и эукариот. *Биотехнология* 2022;38(5):66–72. DOI: 10.56304/S023427582205009X
- Korotaeva A.V., Bulatova L.F., Vlasenkova R.A. et al. Recognition of the Na-dependent phosphate transporter NAPI2B by monoclonal

- antibodies in bacterial and eukaryotic cells. *Biotechnologiya = Biotechnology* 2022;38(5):66–72. (In Russ.). DOI: 10.56304/S023427582205009X
28. Nishimura M., Naito S. Tissue-specific mRNA expression profiles of human solute carrier transporter superfamilies. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008;23(1):22–44. DOI: 10.2133/dmpk.23.22
 29. Kiyamova R., Shyian M., Lyzogubov V.V. et al. Immunohistochemical analysis of NaPi2b protein (MX35 antigen) expression and subcellular localization in human normal and cancer tissues. *Exp Oncol* 2011;33(3):157–61.
 30. Xu Y., Yeung C.H., Setiawan I. Sodium-inorganic phosphate cotransporter NaPi-IIb in the epididymis and its potential role in male fertility studied in a transgenic mouse model. *Biol Reprod* 2003;69(4):1135–41. DOI: 10.1095/biolreprod.103.018028
 31. Frei P., Gao B., Hagenbuch B. et al. Identification and localization of sodium-phosphate cotransporters in hepatocytes and cholangiocytes of rat liver. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 2005;288(4):G771–8. DOI: 10.1152/ajpgi.00272.2004
 32. Huber K., Muscher A., Breves G. Sodium-dependent phosphate transport across the apical membrane of alveolar epithelium in caprine mammary gland. *Comp Biochem Physiology A Mol Integr Physiol* 2007;146(2):215–22. DOI: 10.1016/j.cbpa.2006.10.024
 33. Homann V., Rosin-Steiner S., Stratmann T. et al. Sodium-phosphate cotransporter in human salivary glands: Molecular evidence for the involvement of NPT2b in acinar phosphate secretion and ductal phosphate reabsorption. *Arch Oral Biol* 2005;50(9):759–68. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2005.01.009
 34. Ikegami M., Falcone A., Whitsett J.A. STAT-3 regulates surfactant phospholipid homeostasis in normal lung and during endotoxin-mediated lung injury. *J Appl Physiol* 2008;104(6):1753–60. DOI: 10.1152/japplphysiol.00875.2007
 35. Rangel L.B.A., Sherman-Baust C.A., Wernyj R.P. et al. Characterization of novel human ovarian cancer-specific transcripts (HOSTs) identified by serial analysis of gene expression. *Oncogene* 2003;22(46):7225–32. DOI: 10.1038/sj.onc.1207008
 36. Gryshkova V., Goncharuk I., Gurtovyy V. et al. The study of phosphate transporter NAPI2B expression in different histological types of epithelial ovarian cancer. *Exp Oncol* 2009;31(1):37–42.
 37. Shyian M., Gryshkova V., Kostianets O. et al. Quantitative analysis of SLC34A2 expression in different types of ovarian tumors. *Exp Oncol* 2011;33(2):94–8.
 38. Soares I.C., Simões K., Souza J.E.S. de. et al. *In sulico* analysis and immunohistochemical characterization of NaPi2b protein expression in ovarian carcinoma with monoclonal antibody Mx35. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012;20(2):165–72. DOI: 10.1097/pai.0b013e318228e232
 39. Kopantzev E.P., Monastyrskaya G.S., Vinogradova T.V. et al. Differences in gene expression levels between early and later stages of human lung development are opposite to those between normal lung tissue and non-small lung cell carcinoma. *Lung Cancer* 2008;62(1):23–34. DOI: 10.1016/j.lungcan.2008.02.011
 40. Zhang Z., Ye S., Zhang M. et al. High expression of SLC34A2 is a favorable prognostic marker in lung adenocarcinoma patients. *Tumor Biol* 2017;39(7):1010428317720212. DOI: 10.1177/1010428317720212
 41. Chen D.R., Chien S.Y., Kuo S.J. et al. SLC34A2 as a novel marker for diagnosis and targeted therapy of breast cancer. *Anticancer Res* 2010;30(10):4135–40.
 42. Kim H.S., Kim D.H., Kim J.Y. et al. Microarray analysis of papillary thyroid cancers in Korean. *Korean J Intern Medicine* 2010;25(4):399–407. DOI: 10.3904/kjim.2010.25.4.399
 43. Wang Y., Yang W., Pu Q. et al. The effects and mechanisms of SLC34A2 in tumorigenesis and progression of human non-small cell lung cancer. *J Biomed Sci* 2015;22(1):52. DOI: 10.1186/s12929-015-0158-7
 44. Vlasenkova R., Nurgalieva A., Akberova N. et al. Characterization of SLC34A2 as a potential prognostic marker of oncological diseases. *Biomolecules* 2021;11(12):1878. DOI: 10.3390/biom11121878
 45. Heynemann S., Yu H., Churilov L. et al. NaPi2b expression in a large surgical non-small cell lung cancer (NSCLC) cohort. *Clin Lung Cancer* 2022;23(2):e90–8. DOI: 10.1016/j.clcc.2021.11.005
 46. Jarzab B., Wiench M., Fajarewicz K. et al. Gene expression profile of papillary thyroid cancer: sources of variability and diagnostic implications. *Cancer Res* 2005;65(4):1587–97. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3078
 47. Hakim S.A., Atti R.M.A.E., Faheim R.M. et al. Evaluation of the prognostic value of solute carrier family 34 member 2 “SLC34A2” in papillary thyroid carcinoma: an immunohistochemical study. *Anal Cell Pathol* 2021;3198555. DOI: 10.1155/2021/3198555
 48. Huang F., Wang H., Xiao J. et al. SLC34A2 up-regulation and SLC4A4 down-regulation correlates with invasion, metastasis, and the MAPK signaling pathway in papillary thyroid carcinomas. *J Cancer* 2021;12(18):5439–53. DOI: 10.7150/jca.56730
 49. Hong S., Xie Y., Cheng Z. et al. Distinct molecular subtypes of papillary thyroid carcinoma and gene signature with diagnostic capability. *Oncogene* 2022;41(47):5121–32. DOI: 10.1038/s41388-022-02499-0
 50. Liu L., Yang Y., Zhou X. et al. Solute carrier family 34 member 2 overexpression contributes to tumor growth and poor patient survival in colorectal cancer. *Biomed Pharmacother* 2018;99:645–54. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.124
 51. Ye W., Chen C., Gao Y. et al. Overexpression of SLC34A2 is an independent prognostic indicator in bladder cancer and its depletion suppresses tumor growth via decreasing c-Myc expression and transcriptional activity. *Cell Death Dis* 2017;8(2):e2581. DOI: 10.1038/cddis.2017.13
 52. Li Y., Chen X., Lu H. Knockdown of SLC34A2 inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation and invasion. *Oncol Res Featur Preclin Clin Cancer Ther* 2016;24(6):511–9. DOI: 10.3727/096504016X14719078133483
 53. Zhang L., Guo X., Zhang L. et al. SLC34A2 regulates miR-25-Gsk3 β signaling pathway to affect tumor progression in gastric cancer stem cell-like cells. *Mol Carcinog* 2018;57(3):440–50. DOI: 10.1002/mc.22768
 54. Fisher K.E., Yin-Goen Q., Alexis D. et al. Gene expression profiling of clear cell papillary renal cell carcinoma: comparison with clear cell renal cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2014;27(2):222–30. DOI: 10.1038/modpathol.2013.140
 55. Bao Z., Chen L., Guo S. Knockdown of SLC34A2 inhibits cell proliferation, metastasis, and elevates chemosensitivity in glioma. *J Cell Biochem* 2019;120(6):10205–14. DOI: 10.1002/jcb.28305
 56. Enemark A., Jönsson Å.L.M., Kronborg-White S. et al. Pulmonary alveolar microlithiasis – a review. *Yale J Biol Med* 2021;94(4):637–44.
 57. Баранова А.Н., Абраменко А.В., Георгинова О.А. и др. Экстрапульмональные поражения у пациентов с орфанными заболеваниями легких. *Практическая пульмонология* 2023;2:45–55. DOI: 10.24412/24096636202312878
 - Baranova A.N., Abramenko A.V., Georginova O.A. et al. Extrapulmonary lesions in patients with orphan lung diseases. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology* 2023;2:45–55. (In Russ.). DOI: 10.24412/24096636202312878
 58. Corut A., Senyigit A., Ugur S.A. et al. Mutations in SLC34A2 cause pulmonary alveolar microlithiasis and are possibly associated with testicular microlithiasis. *Am J Hum Genet* 2006;79(4):650–6. DOI: 10.1086/508263
 59. Lituev D.S., Kiyamova R.G. Mutations in the gene of human type IIb sodium-phosphate cotransporter SLC34A2. *Biopolymers Cell* 2010;26(1):13–22. DOI: 10.5167/uzh-44008
 60. Lederer E., Wagner C.A. Clinical aspects of the phosphate transporters NaPi-IIa and NaPi-IIb: mutations and disease associations. *Pflugers Arch* 2019;471(1):137–48. DOI: 10.1007/s00424-018-2246-5

61. Izumi H., Kurai J., Kodani M. et al. A novel SLC34A2 mutation in a patient with pulmonary alveolar microlithiasis. *Hum Genome Var* 2017;4(1):16047. DOI: 10.1038/hgv.2016.47
62. Jönsson Å.L.M., Hilberg O., Simonsen U. et al. New insights in the genetic variant spectrum of SLC34A2 in pulmonary alveolar microlithiasis; a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):130. DOI: 10.1186/s13023-023-02712-7
63. Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Ч. I. Классификация и патогенез. *Нефрология* 2017;21(4):30–9. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-30-39
Egshatyan L.V., Mokrysheva N.G. Ectopic calcification in chronic kidney disease. Part I. Classification and pathogenesis. *Nefrologiya = Nephrology* 2017;21(4):30–9. (In Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-30-39
64. Saki F., Kassae S.R., Salehifar A. et al. Interaction between serum FGF-23 and PTH in renal phosphate excretion, a case-control study in hypoparathyroid patients. *BMC Nephrol* 2020;21(1):176. DOI: 10.1186/s12882-020-01826-5
65. Levin A., Bakris G.L., Molitch M. et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71(1):31–8. DOI: 10.1038/sj.ki.5002009
66. Kestenbaum B., Sampson J.N., Rudser K.D. et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(2):520–8. DOI: 10.1681/ASN.2004070602
67. Ritter C.S., Slatopolsky E. Phosphate toxicity in CKD: the killer among us. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(6):1088–100. DOI: 10.2215/CJN.11901115
68. Волков М.М., Каюков И.Г., Смирнов А.В. Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция. *Нефрология* 2010;14(1):91–103. Volkov M.M., Kayukov I.G., Smirnov A.V. Phosphorus-calcium metabolism and its regulation. *Nefrologiya = Nephrology* 2010;14(1):91–103. (In Russ.).
69. Cozzolino M., Ketteler M., Wagner C.A. An expert update on novel therapeutic targets for hyperphosphatemia in chronic kidney disease: preclinical and clinical innovations. *Expert Opin Ther Targets* 2020;24(5):477–88. DOI: 10.1080/14728222.2020.1743680
70. Gryshkova V.S., Lituyev D.S., Filonenko V.V. et al. Creation of cellular models for the analysis of sodium-dependent phosphate transporter NaPi2b, a potential marker for ovarian cancer. *Biopolymers Cell* 2009;25(2):95–100. DOI: 10.5167/uzh-30771
71. Шнейдер О.В., Камилова Т.А., Голота А.С. и др. Биомаркеры и таргетная терапия при раке легких. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация* 2021;3(1):74–94. DOI: 10.36425/rehab63268
Schneider O.V., Kamilova T.A., Golota A.S. et al. Biomarkers and targeted therapy for lung cancer. *Fizicheskaya i reabilitacionnaya meditsina, meditsinskaya reabilitaciya = Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation* 2021;3(1):74–94. (In Russ.). DOI: 10.36425/rehab63268

Благодарность. Авторы благодарны за инфраструктурную поддержку Программе стратегического академического лидерства ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» («Приоритет-2030»).

Acknowledgement. The authors are grateful for the infrastructural support of the Kazan (Volga Region) Federal University Strategic Academic Leadership Program (“Priority-2030”).

Вклад авторов

Р.Г. Киямова, Л.Ф. Булатова: анализ данных, написание текста статьи, редактирование;

Р.А. Власенкова: анализ *in silico*.

Authors' contributions

R.G. Kiyamova, L.F. Bulatova: data analysis, article writing, editing;

R.A. Vlasenkova: *in silico* analysis.

ORCID авторов / ORCID authors

Р.Г. Киямова / R.G. Kiyamova: <https://orcid.org/0000-0002-2547-2843>

Р.А. Власенкова / R.A. Vlasenkova: <https://orcid.org/0000-0003-0082-6833>

Л.Ф. Булатова / L.F. Bulatova: <https://orcid.org/0000-0001-6696-8477>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда (грант № 23-75-01100, <https://rscf.ru/project/23-75-01100/>).

Funding. The work was supported by the Russian Science Foundation grant (grant No. 23-75-01100, <https://rscf.ru/project/23-75-01100/>).

Статья поступила: 01.04.2024. **Принята к публикации:** 13.05.2024.

Article submitted: 01.04.2024. **Accepted for publication:** 13.05.2024.