

Роль интегринов αv в патогенезе плоскоклеточного рака полости рта

Г.М. Тугузбаева, В.Н. Павлов

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Гульнара Маратовна Тугузбаева gulnaritta@gmail.com

Инициация злокачественного роста карцином связана со значительными нарушениями синтеза макромолекул, контролирующих процессы жизнедеятельности эпителиальных клеток. Известно, что семейство интегриновых рецепторов играет важную роль в обеспечении регенеративных и репаративных свойств эпителия. Помимо реализации физиологических функций некоторые типы интегринов обладают доказанным онкогенным потенциалом. В частности, результаты недавних исследований в области молекулярной онкологии показывают значимость интегриновых рецепторов типа αv в патогенезе карцином, в том числе рака полости рта. В настоящем обзоре проанализированы механизмы участия интегринов αv в ключевых процессах злокачественного роста и метастазирования плоскоклеточного рака полости рта. Продемонстрирована перспективность использования интегринов αv в качестве прогностических молекулярных маркеров и мишеней для разработки новых методов диагностики и лечения злокачественных новообразований челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак полости рта, интегрины αv , метастазирование, опухолевая инвазия, опухолевая миграция, аноикс

Для цитирования: Тугузбаева Г.М., Павлов В.Н. Роль интегринов αv в патогенезе плоскоклеточного рака полости рта. Успехи молекулярной онкологии 2018;5(4):86–93.

DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-4-86-93

The role of integrins αv in the pathogenesis of oral squamous cell carcinoma

G.M. Tuguzbaeva, V.N. Pavlov

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Republic Bashkortostan, Russia

The initiation of carcinoma progression is attributed to significant disorders in the synthesis of macromolecules that affect physiological processes in the epithelial cells of oral mucosa. It is known that the integrin family receptors are crucial for regenerative and reparative functions of the normal epithelium. In addition to their well-established physiological role, some types of integrins are the major determinants of malignant transformations. In particular, the results of recent studies in molecular oncology reveal the importance of αv integrins in the pathogenesis of carcinomas, including oral squamous cell carcinoma. This review aims to analyse the significance of αv integrins in the key processes of malignant growth and metastasis of oral squamous cell carcinoma. The prospects of using αv integrins as prognostic molecular markers and targets for developing novel diagnostic and therapeutic methods in the management of oral cancer are discussed.

Key words: oral squamous cell carcinoma, integrin αv , metastasis, cancer invasion, cancer migration, anoikis

For citation: Tuguzbaeva G.M., Pavlov V.N. The role of integrins αv in the pathogenesis of oral squamous cell carcinoma. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2018;5(4):86–93.

Введение

Злокачественная трансформация — комплексный процесс, обеспечивающий приобретение опухолевыми клетками качественно новых характеристик, отличных от нормальных. Результатом подобных изменений является прогрессирующий рост, инвазия новообразования и колонизация отдаленных органов с формированием вторичных опухолевых очагов [1]. На сегодняшний день известно, что метастазирование в регионарные лимфатические узлы при плоскоклеточном раке полости рта напрямую влияет на выживаемость пациентов с данным диагнозом [2].

Нарастающая совокупность результатов клинических и экспериментальных исследований указывает на ключевую роль интегринов, класса молекул клеточной адгезии, в реализации злокачественного потенциала опухолевых клеток. Интегриновые рецепторы являются гетеродимерами, состоящими из 2 субъединиц — α и β . Всего известно порядка 24 типов интегринов, каждый из которых связывается с такими компонентами внеклеточного матрикса (ВКМ), как коллаген, фибронектин, ламинин и т.д. [3]. Выполняя роль модуляторов внеклеточных и внутриклеточных импульсов, интегрины воздействуют на комплексную систему молекулярных

сигнальных путей, контролирующих экспрессию различных онкогенов [4]. Таким образом, экспрессия интегринов обеспечивает реализацию пролиферативных, миграционных и инвазивных свойств раковых клеток, определяющих злокачественный потенциал опухоли.

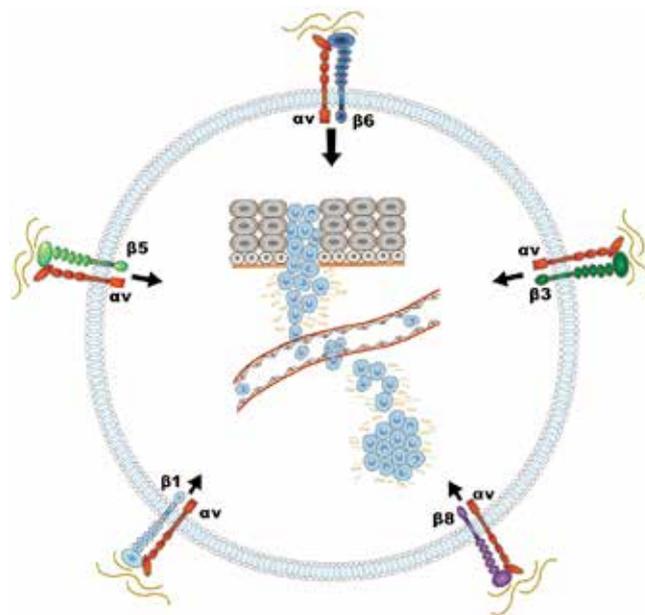
Показано, что прогрессирование плоскоклеточного рака полости рта связано с изменениями экспрессии некоторых типов интегриновых рецепторов. В случае инвазивных и метастатических карцином слизистой оболочки полости рта наблюдается значительный рост уровня интегринов типов $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 5$ и $\alpha 6$ [5]. Повышенная экспрессия интегрина $\beta 1$ выявлена в метастатических образцах по сравнению с неметастатическими опухолями челюстно-лицевой области [6]. Аналогично стабильное увеличение экспрессии интегринов $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 3\beta 1$ и $\alpha 5\beta 1$ характерно для плоскоклеточных карцином языка и нижней губы [7]. Не менее важное значение в развитии новообразований челюстно-лицевой области отведено интегринам $\alpha \nu$. Продукция данных интегринов, ассоциированных с β -субъединицами, значительно возрастает при инвазивном росте плоскоклеточного рака полости рта [8]. Подобная тенденция наблюдается и при раке предстательной железы, для которого продемонстрирована зависимость экспрессии интегрина $\alpha \nu$ от стадии заболевания [9]. Аналогично сверхэкспрессия интегринового рецептора $\alpha \nu$ в тканях назофарингеальной карциномы коррелирует с прогрессией и метастазированием опухоли в лимфатические узлы [10]. Способность меланомы, немелкоклеточного рака легкого и рака молочной железы метастазировать в головной мозг также зависит от уровня интегрина $\alpha \nu$ в опухолевых клетках [11]. Таким образом, имеющиеся данные указывают на перспективность изучения роли интегринового рецептора типа $\alpha \nu$ в прогрессии злокачественных новообразований различного генеза, в том числе карциномы полости рта.

Цель обзора — анализ онкогенного потенциала интегринов $\alpha \nu$ по результатам исследований в области плоскоклеточного рака полости рта. Глубокое понимание механизмов участия интегринов $\alpha \nu$ в опухолевой трансформации при раке полости рта позволит создать платформу для разработки новых методик диагностики и лечения данной патологии.

Экспрессия интегринов $\alpha \nu$ в нормальных кератиноцитах

Прежде чем приступить к оценке роли интегринов $\alpha \nu$ при злокачественной трансформации, остановимся на исследовании их функционального значения для обеспечения процессов жизнедеятельности эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта.

Интегрин $\alpha \nu$ формирует гетеродимеры в комплексе с субъединицами $\beta 1$, $\beta 3$, $\beta 5$, $\beta 6$ и $\beta 8$ (см. рисунок). Отличительной чертой группы интегриновых рецепторов типа $\alpha \nu$ является способность распознавать и связываться со специфической последовательностью



Схематическое изображение механизмов участия интегринов $\alpha \nu$ в процессах злокачественного роста и метастазирования плоскоклеточного рака полости рта

Schematic representation of $\alpha \nu$ integrins' involvement in the key processes of malignant growth and metastasis of oral squamous cell carcinoma

из Arg-Gly-Asp (RGD) в компонентах ВКМ [12]. В норме продукция интегрина $\alpha \nu$ (CD51) и его партнера $\beta 5$ ограничена преимущественно базальным слоем эпителиоцитов и имеет тенденцию к снижению в поверхностных слоях по мере того, как клетки проходят терминальную дифференцировку. При этом установлено, что экспрессия субъединиц $\beta 3$ (CD61) и $\beta 6$ не типична для нормального эпителия слизистой оболочки полости рта [8].

Важно отметить, что характер экспрессии интегринов меняется в ходе заживления эпителиальных ран. Мобилизация репаративного потенциала эпителия слизистой оболочки полости рта сопровождается усиленной клеточной миграцией и синтезом матричных металлопротеиназ (ММП) типа 9. Именно интегину $\alpha \nu$ в комплексе с субъединицей $\beta 6$ отводится ведущая роль в обеспечении указанных процессов [13]. Показано, что во взрослом организме экспрессия эпителиально-специфичного интегрина $\alpha \nu \beta 6$, как правило, отсутствует, в то время как активация данного рецептора наблюдается в ходе процессов тканевого ремоделирования при заживлении ран и канцерогенезе [14]. В этом случае представляет интерес теория Н. Ф. Dvorak, согласно которой «опухоль — это раны, которые не заживают» [15]. Данная концепция как нельзя лучше объясняет идентичный характер изменений экспрессии интегринов $\alpha \nu \beta 6$ в ходе репарации эпителиального покрова и при развитии рака полости рта. Однако в отличие от заживающих ран онкогенез связан с неконтролируемыми процессами клеточной пролиферации, инвазии и метастазирования.

Роль интегриновых рецепторов αv в онкогенезе плоскоклеточного рака полости рта

Тот факт, что под контролем интегринов αv находится целый комплекс онкогенных сигнальных путей, говорит об их несомненной значимости для канцерогенеза, в том числе для развития плоскоклеточного рака челюстно-лицевой области. Результаты недавних исследований подтверждают необходимость интегрин αv для инициации неопластического процесса и инвазии плоскоклеточных карцином. При этом авторами отмечено, что выключение нисходящих сигнальных молекул FAK-p38-p90RSK интегринового каскада подавляет инвазивные свойства опухолевых клеток [16]. Весьма интересные данные получены в ходе экспериментов с трансгенными $\alpha v^{-}/p53^{-}$ -мышами. Показано, что потеря интегрин αv в эпителиальных клетках, лишенных белка-онкосупрессора p53, способствует их злокачественной трансформации в плоскоклеточные карциномы. Однако сочетанное ингибирование p53 и интегрин αv в уже сформированных плоскоклеточных карциномах, наоборот, значительно подавляет их злокачественный рост и блокирует процессы ремоделирования компонентов опухолевого микроокружения. Данное явление носит обратимый характер и ведет к выраженному росту опухоли при реактивации интегрин αv [17]. По-видимому, подобный феномен может быть результатом динамических изменений функциональной активности онкосупрессорного интегрин $\alpha v\beta 5$ и онкогенного $\alpha v\beta 6$ [18, 19]. В связи с этим крайне важным является глубинный анализ специфичной роли каждого из гетеродимеров αv группы интегриновых рецепторов в онкогенезе плоскоклеточного рака челюстно-лицевой области.

Гиперплазию и дисплазию относят к предраковым изменениям эпителия, которые, как правило, могут предшествовать развитию плоскоклеточной карциномы [20]. Известно, что развитие неопластических процессов в эпителии слизистой оболочки полости рта сопровождается стабильным увеличением экспрессии интегрин $\alpha v\beta 6$ [21]. Подобная картина характерна также для лейкоплакии и плоского лишая ротовой полости. Более того, установлено, что в подавляющем большинстве случаев именно $\alpha v\beta 6$ -положительные неопластические изменения эпителия прогрессируют в плоскоклеточный рак [22]. Таким образом, представленные данные наглядно демонстрируют прогностическую значимость интегрин $\alpha v\beta 6$ в качестве маркера злокачественной трансформации слизистой оболочки полости рта.

Функциональное значение интегринов αv в процессах злокачественного роста и метастазирования плоскоклеточного рака полости рта

Очевидно, что интегриновые рецепторы типа αv являются важными модуляторами прогрессии злокачественных новообразований различных локализаций,

в том числе челюстно-лицевой области. Для более детального понимания их роли в инвазивном росте и метастазировании плоскоклеточного рака полости рта необходимо тщательное изучение патогенетических эффектов, реализуемых интегрин αv .

Регуляция клеточной пролиферации αv интегрин αv

Показано, что рост плоскоклеточной карциномы полости рта в трехмерной модели с коллагеном может быть ингибирован с помощью блокирующего антитела против интегрин $\alpha v\beta 6$. Кроме того, авторами установлено, что сочетанное введение лабораторным животным антитела против интегрин $\alpha v\beta 6$ и суспензии раковых клеток значительно предотвращает онкогенез: спустя 10 дней после инъекций в группе, получающей антитела, только у 40 % мышей обнаружены сформированные опухоли [23]. Таким образом, результаты проведенных экспериментов дают основание полагать, что интегрин $\alpha v\beta 6$ поддерживает злокачественный рост плоскоклеточной карциномы полости рта как *in vitro*, так и *in vivo*. По данным литературы, стимулирующий эффект интегринов αv на пролиферацию клеток плоскоклеточного рака полости рта опосредован активацией MEK/ERK-сигнального пути [24].

Механизмы участия интегринов αv в миграции и инвазии плоскоклеточного рака полости рта

Метастазирование карцином — целый комплекс патологических реакций, ключевыми из которых являются опухолевая адгезия к компонентам ВКМ с последующей миграцией и инвазией раковых клеток через стенку кровеносных и лимфатических сосудов (интравасация), их внутрисосудистая циркуляция и экстравазация. Успех каждого из этапов метастатического каскада во многом определяется активностью семейства интегриновых рецепторов [25]. Ряд исследований *in vitro* подтверждает зависимость адгезивных свойств плоскоклеточного рака полости к фибронектину от интегринов $\alpha 5\beta 1$, $\alpha v\beta 1$ и $\alpha v\beta 6$ [23, 26]. Доказано, что опосредованная интегрин αv адгезия опухолевых клеток к фибронектину имеет важное функциональное значение для запуска эпителиально-мезенхимального перехода, ассоциированного с опухолевой прогрессией [27].

Миграционные и инвазивные свойства клеток рака полости рта также находятся под контролем интегриновых рецепторов αv . Так, сверхэкспрессия $\alpha v\beta 6$ в клетках плоскоклеточной карциномы полости рта значительно усиливает их подвижность [28]. Особый интерес представляют недавние свидетельства зависимости коллективной миграции клеток плоскоклеточного рака челюстно-лицевой области от активности интегринов. В ходе экспериментального моделирования ВКМ показано ингибирующее влияние антагониста интегринового рецептора αv на скорость и направленность миграции опухолевых клеток линии CAL33. Аналогичный эффект также отмечен и при блокиро-

вании интегрин $\alpha\beta6$, в то время как использование антитела против интегрин $\alpha\beta5$ не влияет на механику миграции опухолевых клеток [29]. Приведенные результаты дают основание полагать, что среди интегрин αv именно $\alpha\beta6$ отводится одна из главных ролей в регуляции миграционных свойств клеток плоскоклеточного рака полости рта.

Важный механизм, лежащий в основе проинвазивной функции интегрин $\alpha\beta6$, связан с активацией малой ГТФазы Rac1 в клетках плоскоклеточного рака полости рта. По данным M.L. Nystrom и соавт., указанное увеличение активности Rac1-сигнального пути опосредовано через гиперпродукцию циклооксигеназы 2 (COX-2) [21]. Участие интегрин $\alpha\beta6$ в инвазии раковых клеток также предполагает воздействие данного рецептора на продукцию матриксных металлопротеиназ, осуществляющих деградацию компонентов ВКМ. В исследовании G.J. Thomas и соавт. раскрывается MMP-9-опосредованный механизм стимуляции инвазии клеток плоскоклеточного рака полости рта интегрином $\alpha\beta6$. Обнаруженная колокализация MMP-9 и $\alpha\beta6$ на концах филоподий опухолевых клеток также говорит в пользу взаимодействия указанных белков [30]. При экспериментальном моделировании сверхэкспрессии $\beta6$ -субъединицы интегрин в клетках карциномы полости рта показано значительное увеличение уровня секретируемых MMP-3 [31].

Клиническим подтверждением ассоциации интегрин $\alpha\beta6$ и MMP-3 со злокачественным течением новообразований полости рта является работа H.H. Li и соавт., в которой продемонстрирована прогностическая ценность обоих белков в оценке клинического статуса пациентов с данной патологией и вовлеченности лимфатических узлов в опухолевый процесс. Авторами также обнаружено наличие сочетанной экспрессии интегрин $\alpha\beta6$ и MMP-3 на периферии инвазивных опухолевых островков. Более того, установленная корреляция экспрессии MMP-3, $\alpha\beta6$ с выраженностью коллагеновых волокон в строме дает основание рассматривать указанные компоненты в комплексном обеспечении метастазирования плоскоклеточного рака полости рта [32].

Неожиданные данные об ингибирующем влиянии интегрин $\alpha\beta6$ на синтез MMP-13 приводят M. Ylipalosaari и соавт. Результаты изучения взаимной экспрессии $\alpha\beta6$ и MMP-13 *in vitro*, на органотипических моделях, *in vivo* и на клинических образцах плоскоклеточного рака полости рта доказательно демонстрируют обратную зависимость между уровнями данных белков в исследуемых образцах. Тем не менее в дальнейшем авторами показано, что наличие в опухолевых клетках высокого уровня экспрессии $\alpha\beta6$ при сниженной активности MMP-13 не влияет на эффективность расщепления коллагена I и последующей инвазии [33]. Подобный феномен служит указанием на то, что не все изменения функциональной активности матриксных металлопротеиназ, контролируемые интегриновым

рецептором $\alpha\beta6$, одинаково значимы в патогенезе плоскоклеточного рака полости рта.

Роль интегрин αv в обеспечении устойчивости опухолевых клеток к апоптозу

Немаловажной особенностью процессов метастазирования является способность опухолевых клеток к выживанию в условиях циркуляции по кровеносному и лимфатическому руслу [34]. В отличие от нормальных эпителиоцитов раковая клетка при откреплении от базальной мембраны не обречена на гибель благодаря приобретенной резистентности к апоптозу [35]. В работе Y. Zhang и соавт. продемонстрировано, что ингибирование интегрин αv в клетках плоскоклеточного рака полости рта значительно снижает резистентность к апоптозу, т.е. апоптозу, вызванному потерей связи с субстратом. Медиатором данного эффекта выступает транскрипционный фактор p53 [36].

В продолжение изучения молекулярных механизмов αv -опосредованной устойчивости к апоптозу учеными обнаружено, что активация FAK/ERK-сигнального пути непосредственно защищает опухолевые клетки от гибели [37]. Интересно, что одновременные процессы ингибирования интегрин $\alpha\beta5$ и активации $\alpha\beta6$ в плоскоклеточной карциноме наделяют раковые клетки резистентностью к апоптозу [38]. Тенденция снижения уровня $\alpha\beta5$ и, наоборот, увеличения экспрессии интегрин $\alpha\beta6$ по мере прогрессирования опухолевого процесса описывается в ряде исследований [8, 18]. Таким образом, приведенные результаты свидетельствуют о значимой роли интегрин αv в злокачественной трансформации плоскоклеточного рака полости рта.

Механизмы резистентности плоскоклеточного рака полости рта к противоопухолевой терапии, связанные с αv интегрином

Считается, что устойчивость раковых клеток к апоптозу — определяющий фактор развития резистентности к противоопухолевой терапии. Свидетельства участия интегрин в индукции пролиферативных сигналов и обеспечении устойчивости к апоптозу указывают на способность данных рецепторов модулировать восприимчивость опухоли к химио- и радиотерапии [39]. Действительно, различные экспериментальные данные подтверждают интегрин-обусловленную резистентность плоскоклеточного рака челюстно-лицевой области. Одним из важных механизмов развития устойчивости к 5-фторурацилу является взаимодействие между остеопонтином, гликопротеином ВКМ и интегрином $\alpha\beta3$ на поверхности опухолевых клеток карциномы полости рта. Показано, что использование антитела против $\alpha\beta3$ почти полностью подавляет резистентность клеток к 5-фторурацилу. Авторы полагают, что фармакологическое блокирование связи интегрин $\alpha\beta3$ с остеопонтином в сочетании с химиотерапией 5-фторурацилом позволит добиться значительно лучших

результатов в лечении плоскоклеточного рака челюстно-лицевой области [40].

В работе N. Stojanović и соавт. также приводятся аргументы в пользу значимости интегринового рецептора $\alpha\beta 3$ для лекарственной устойчивости к цисплатину, митомицину С, доксорубицину и 5-фторурацилу [41]. В условиях 3D-культивирования плоскоклеточного рака челюстно-лицевой области установлено, что блокирование FAK и нисходящих сигнальных молекул значительно повышает восприимчивость опухоли к терапии [42]. Однако в опубликованном исследовании Н.А. Sansing и соавт. продемонстрировано усиление резистентности клеток плоскоклеточного рака языка к цисплатину при ингибировании интегринсвязанных белков талина и p130Cas. Авторы связывают подобный эффект устойчивости к апоптозу с возможной aberrантной активацией сигнальных путей от фокальных адгезионных контактов, регулирующих пролиферативные процессы в опухолевых клетках [43].

Несмотря на некоторую неоднозначность имеющихся данных, большинство исследователей сходятся во мнении, что интегрины можно рассматривать в качестве мишеней для сенсibilизации опухолевых клеток к химиотерапевтическим средствам и преодоления лекарственной устойчивости [44].

Использование интегринов αv в диагностических и терапевтических целях при плоскоклеточном раке полости рта

На сегодняшний день применение интегринов αv для диагностики и лечения новообразований различного генеза является экспериментально-обоснованной стратегией в молекулярной онкологии [45]. Действительно, результаты доклинических исследований с использованием антагонистов αv -интегриновых рецепторов при раке молочной железы, предстательной железы и мочевого пузыря говорят о перспективности развития данного направления [46–48]. Продemonстрирована возможность оптической визуализации новообразований полости рта с использованием способа, основанного на EPR-эффекте (enhanced permeability and retention) удерживания препаратов, таргетных к интегрину $\alpha\text{v}\beta 3$, в очаге малигнизации за счет увеличения проницаемости сосудов опухолевой ткани [49]. В пользу описанной технологии также говорят результаты исследования по молекулярной детекции краев опухолей челюстно-лицевой области и их отдаленных метастазов с помощью методики, ориентированной на избирательное связывание визуализирующего агента ^{111}In -MSAP-RGD с интегринными $\alpha\text{v}\beta 3$ [50]. Также показана возможность оптической визуализации плоскоклеточной карциномы челюстно-лицевой области с применением $\alpha\text{v}\beta 3$ -специфичного конъюгата QD800-RGD на основе аргинин-глицин-аспарагиновой кислоты и квантовых точек с пиком флуоресценции при 800 нм (QD800) [51].

Несмотря на значительные достижения в области молекулярной терапии новообразований челюстно-лицевой области, данных литературы по использованию потенциала интегриновых рецепторов αv для таргетного воздействия на плоскоклеточный рак полости рта недостаточно. Известен способ ингибирования роста и инвазии плоскоклеточной карциномы языка за счет подавления экспрессии $\alpha\text{v}\beta 6$, MMP-2 и MMP-9 при воздействии гликозида скутелларина, обладающего доказанными противоопухолевыми и антиоксидантными эффектами [52]. Кроме того, перспективным направлением в молекулярной онкологии представляется разработка пептидов, содержащих в своем составе RGD-последовательность и способных избирательно блокировать интегрины αv [53]. Согласно данным экспериментальных исследований, RGD-содержащие пептиды обладают сродством к интегрину $\alpha\text{v}\beta 6$ плоскоклеточного рака области головы и шеи [54]. В связи с этим большой интерес представляет работа J.R. Hsiao и соавт., в которой наглядно демонстрируется высокая селективность циклического пептида 29 (CRGDLASLC) к интегрину $\alpha\text{v}\beta 6$ как в первичной опухоли, так и в метастатических очагах плоскоклеточной карциномы языка. Кроме того, показана способность пептида 29 ингибировать пролиферацию клеток линии HSC-3 в 3D-культурах [55]. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о большом диагностическом и терапевтическом потенциале интегринов αv в молекулярной онкологии челюстно-лицевой области.

Заключение

Модернизация методов диагностики и лечения плоскоклеточного рака полости рта невозможна без глубокого понимания молекулярных механизмов онкогенеза, специфичных для данного типа опухоли. Проведенный анализ результатов многочисленных исследований демонстрирует значимую роль интегринов αv в регуляции патогенетических звеньев, лежащих в основе прогрессирования плоскоклеточного рака полости рта. На сегодняшний день молекулярно-биологические исследования выходят на качественно новый уровень. Значительное внимание уделяется изучению эпигенетических механизмов контроля опухолевой прогрессии, в том числе регуляции экспрессии интегринов αv различными микроРНК [56–58]. Результатом совместной работы врачей-исследователей и онкологов является грамотное внедрение достижений фундаментальной медицины в клиническую практику. Так, усовершенствование диагностики опухолей челюстно-лицевой области путем использования контрастных агентов, специфично связывающихся с интегринными $\alpha\text{v}\beta 3$, позволяет достичь высокоточной визуализации новообразований [59]. Кроме того, научным сообществом обсуждаются меры по оптимизации прогнозирования течения онкологических заболеваний и тактики ведения пациентов в зависимости

от уровня экспрессии определенных биомаркеров, в том числе интегринов αv .

Дальнейшие экспериментальные и клинические исследования позволят расширить понима-

ние роли интегрин αv в патогенезе плоскоклеточного рака полости рта и обеспечить формирование крепкой базы для развития трансляционной медицины.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nguyen D.X., Bos P.D., Massagué J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer* 2009;9(4):274–84. DOI: 10.1038/nrc2622. PMID: 19308067.
- Xing Y., Zhang J., Lin H. et al. Relation between the level of lymph node metastasis and survival in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2016;122(4):534–45. DOI: 10.1002/cncr.29780. PMID: 26554754.
- Desgrosellier J.S., Cheresh D.A. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2010;10(1):9–22. DOI: 10.1038/nrc2748. PMID: 20029421.
- Harburger D.S., Calderwood D.A. Integrin signalling at a glance. *J Cell Sci* 2009;122(Pt 2):159–63. DOI: 10.1242/jcs.018093. PMID: 19118207.
- Shinohara M., Nakamura S., Sasaki M. et al. Expression of integrins in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Correlations with tumor invasion and metastasis. *Am J Clin Pathol* 1999;111(1):75–88. PMID: 9894457.
- Wang D., Müller S., Amin A.R. et al. The pivotal role of integrin $\beta 1$ in metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(17):4589–99. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3127. PMID: 22829201.
- Amaral Pereira A.L., Lopes F.F., da Cruz M.C. et al. Role of integrins in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma of the tongue and lower lip. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2013;21(2):154–8. DOI: 10.1097/PAI.0b013e31825905e5. PMID: 22595951.
- Jones J., Watt F.M., Speight P.M. Changes in the expression of alpha v integrins in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 1997;26(2):63–8. PMID: 9049904.
- Wang W., Otsetov A.G., Wang E. et al. Integrin $\beta 6$ – a potential marker for the early malignant transformation in prostate cancer. *J Urol Nephrol Open Access* 2016;2(1):1–7. DOI: 10.15226/2473-6430/2/1/00113.
- Xuan S.H., Zhou Y.G., Pan J.Q. et al. Overexpression of integrin αv in the human nasopharyngeal carcinoma associated with metastasis and progression. *Cancer Biomark* 2013;13(5):323–8. DOI: 10.3233/CBM-130361. PMID: 24440971.
- Wu Y.J., Pagel M.A., Muldoon L.L. et al. High αv integrin level of cancer cells is associated with development of brain metastasis in athymic rats. *Anticancer Res* 2017;37(8):4029–40. DOI: 10.21873/anticancer.11788. PMID: 28739685.
- Humphries J.D., Byron A., Humphries M.J. Integrin ligands at a glance. *J Cell Sci* 2006;119(19):3901–3. DOI: 10.1242/jcs.03098. PMID: 16988024.
- Thomas G.J., Poomsawat S., Lewis M.P. et al. $\alpha v \beta 6$ Integrin upregulates matrix metalloproteinase 9 and promotes migration of normal oral keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2001;116(6):898–904. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2001.01352.x. PMID: 11407978.
- Thomas G.J., Nyström M.L., Marshall J.F. $\alpha v \beta 6$ integrin in wound healing and cancer of the oral cavity. *J Oral Pathol Med* 2006;35(1):1–10. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2005.00374.x. PMID: 16393247.
- Dvorak H.F. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986;315(26):1650–9. DOI: 10.1056/NEJM198612253152606. PMID: 3537791.
- Duperret E.K., Dahal A., Ridky T.W. Focal-adhesion-independent integrin- αv regulation of FAK and c-Myc is necessary for 3D skin formation and tumor invasion. *J Cell Sci* 2015;128(21):3997–4013. DOI: 10.1242/jcs.175539. PMID: 26359297.
- Savar A., Acin S., Gonzalez C.L. et al. Loss of epithelial p53 and αv integrin cooperate through Akt to induce squamous cell carcinoma yet prevent remodeling of the tumor microenvironment. *Oncogene* 2015;34(4):516–24. DOI: 10.1038/onc.2013.585. PMID: 24469034.
- Jones J., Sugiyama M., Speight P.M. et al. Restoration of $\alpha v \beta 5$ integrin expression in neoplastic keratinocytes results in increased capacity for terminal differentiation and suppression of anchorage-independent growth. *Oncogene* 1996;12(1):119–26. PMID: 8552382.
- Bruss J.M., Gallo J., DeLisser H.M. et al. Expression of the $\beta 6$ integrin subunit in development, neoplasia and tissue repair suggests a role in epithelial remodeling. *J Cell Sci* 1995;108 (Pt 6):2241–51. PMID: 7673344.
- Jones J., Sugiyama M., Watt F.M. et al. Integrin expression in normal, hyperplastic, dysplastic, and malignant oral epithelium. *J Pathol* 1993;169(2):235–43. DOI: 10.1002/path.1711690210. PMID: 8445489.
- Nystrom M.L., McCulloch D., Weinreb P.H. et al. Cyclooxygenase-2 inhibition suppresses $\alpha v \beta 6$ integrin-dependent oral squamous carcinoma invasion. *Cancer Res* 2006;66(22):10833–42. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1640. PMID: 17108119.
- Hamidi S., Salo T., Kainulainen T. et al. Expression of $\alpha v \beta 6$ integrin in oral leukoplakia. *Br J Cancer* 2000;82(8):1433–40. DOI: 10.1054/bjoc.1999.1130. PMID: 10780523.
- Xue H., Atakilit A., Zhu W. et al. Role of the $\alpha v \beta 6$ integrin in human oral squamous cell carcinoma growth *in vivo* and *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;288(3):610–8. DOI: 10.1006/bbrc.2001.5813. PMID: 11676487.
- Hayashido Y., Kitano H., Sakae T. et al. Overexpression of integrin αv facilitates proliferation and invasion of oral squamous cell carcinoma cells via MEK/ERK signaling pathway that is activated by interaction of integrin $\alpha v \beta 8$ with type I collagen. *Int J Oncol* 2014;45(5):1875–82. DOI: 10.3892/ijo.2014.2642. PMID: 25190218.
- Janes S.M., Watt F.M. New roles of integrins in squamous-cell carcinoma. *Nat Rev Cancer* 2006;6(3):175–83. DOI: 10.1038/nrc1817. PMID: 16498442.
- Koivisto L., Grenman R., Heino J. et al. Integrins $\alpha 5 \beta 1$, $\alpha v \beta 1$, and $\alpha v \beta 6$ collaborate in squamous carcinoma cell spreading and migration on fibronectin. *Exp Cell Res* 2000;255(1):10–7. DOI: 10.1006/excr.1999.4769. PMID: 10666329.
- Ramos Gde O., Bernardi L., Lauxen I. et al. Fibronectin modulates cell adhesion and signaling to promote single cell migration of highly invasive oral squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2016;11(3):e0151338. DOI: 10.1371/journal.pone.0151338. PMID: 26978651.
- Thomas G.J., Lewis M.P., Whawell S.A. et al. Expression of the $\alpha v \beta 6$ integrin promotes migration and invasion in squamous carcinoma cells. *J Invest Dermatol* 2001;117(1):67–73. DOI: 10.1046/j.0022-202x.2001.01379.x. PMID: 11442751.
- Gopal S., Veracini L., Grall D. et al. Fibronectin-guided migration of carcinoma

- collectives. *Nat Commun* 2017;8:14105. DOI: 10.1038/ncomms14105. PMID: 28102238.
30. Thomas G.J., Lewis M.P., Hart I.R. et al. $\alpha\beta 6$ integrin promotes invasion of squamous carcinoma cells through up-regulation of matrix metalloproteinase-9. *Int J Cancer* 2001;92(5):641–50. PMID: 11340566.
 31. Ramos D.M., But M., Regezi J. et al. Expression of integrin $\beta 6$ enhances invasive behavior in oral squamous cell carcinoma. *Matrix Biol* 2002;21(3):297–307. PMID: 12009335.
 32. Li H.X., Zheng J.H., Fan H.X. et al. Expression of $\alpha\beta 6$ integrin and collagen fibre in oral squamous cell carcinoma: association with clinical outcomes and prognostic implications. *J Oral Pathol Med* 2013;42(7):547–56. DOI: 10.1111/jop.12044. PMID: 23331428.
 33. Ylipalosaari M., Thomas G.J., Nystrom M. et al. $\alpha\beta 6$ integrin down-regulates the MMP-13 expression in oral squamous cell carcinoma cells. *Exp Cell Res* 2005;309(2):273–83. DOI: 10.1016/j.yexcr.2005.06.008. PMID: 16024014.
 34. Swan E.A., Jasser S.A., Holsinger F.C. et al. Acquisition of anoikis resistance is a critical step in the progression of oral tongue cancer. *Oral Oncol* 2003;39(7):648–55. PMID: 12907203
 35. Guadamillas M.C., Cerezo A., Del Pozo M.A. Overcoming anoikis-pathways to anchorage-independent growth in cancer. *J Cell Sci* 2011;124(Pt 19):3189–97. DOI: 10.1242/jcs.072165. PMID: 21940791.
 36. Zhang Y., Lu H., Dazin P. et al. Squamous cell carcinoma cell aggregates escape suspension-induced, p53-mediated anoikis: fibronectin and integrin αv mediate survival signals through focal adhesion kinase. *J Biol Chem* 2004;279(46):48342–9. DOI: 10.1074/jbc.M407953200. PMID: 15331608.
 37. Kamarajan P., Kapila Y.L. An altered fibronectin matrix induces anoikis of human squamous cell carcinoma cells by suppressing integrin alpha v levels and phosphorylation of FAK and ERK. *Apoptosis* 2007;12(12):2221–31. DOI: 10.1007/s10495-007-0138-9. PMID: 17879163.
 38. Janes S.M., Watt F.M. Switch from $\alpha\beta 5$ to $\alpha\beta 6$ integrin expression protects squamous cell carcinomas from anoikis. *J Cell Biol* 2004;166(3):419–31. DOI: 10.1083/jcb.200312074. PMID: 15289499.
 39. Seguin L., Desgrosellier J.S., Weis S.M. et al. Integrins and cancer: regulators of cancer stemness, metastasis, and drug resistance. *Trends Cell Biol* 2015;25(4):234–40. DOI: 10.1016/j.tcb.2014.12.006. PMID: 25572304.
 40. Nakamura T., Shinriki S., Jono H. et al. Osteopontin-integrin $\alpha\beta 3$ axis is crucial for 5-fluorouracil resistance in oral squamous cell carcinoma. *FEBS Lett* 2015;589(2):231–9. DOI: 10.1016/j.febslet.2014.12.004. PMID: 25497015.
 41. Stojanović N., Brozović A., Majhen D. et al. Integrin $\alpha\beta 3$ expression in tongue squamous carcinoma cells Cal27 confers anticancer drug resistance through loss of pSrc(Y418). *Biochim Biophys Acta* 2016;1863(8):1969–78. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.04.019. PMID: 27108184.
 42. Hehlhans S., Eke I., Cordes N. Targeting FAK radiosensitizes 3-dimensional grown human HNSCC cells through reduced Akt1 and MEK1/2 signaling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(5):e669–76. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.065. PMID: 22483702.
 43. Sansing H.A., Sarkeshik A., Yates J.R. et al. Integrin $\alpha\beta 1$, $\alpha\beta 6$, $\alpha\beta 6$ effectors p130Cas, Src and talin regulate carcinoma invasion and chemoresistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;406(2):171–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.01.109. PMID: 21291860.
 44. Damiano J.S. Integrins as novel drug targets for overcoming innate drug resistance. *Curr Cancer Drug Targets* 2002;2(1):37–43. PMID: 12188919.
 45. Nemeth J.A., Nakada M.T., Trikha M. et al. Alpha-v integrins as therapeutic targets in oncology. *Cancer Invest* 2007;25(7):632–46.
 46. Li Y., Drabsch Y., Pujuguet P. et al. Genetic depletion and pharmacological targeting of αv integrin in breast cancer cells impairs metastasis in zebrafish and mouse xenograft models. *Breast Cancer Res* 2015;17:28. DOI: 10.1186/s13058-015-0537-8. PMID: 25849225.
 47. van der Horst G., van den Hoogen C., Buijs J.T. et al. Targeting of αv -integrins in stem/progenitor cells and supportive microenvironment impairs bone metastasis in human prostate cancer. *Neoplasia* 2011;13(6):516–25. DOI: 10.1593/neo.11122. PMID: 21677875
 48. van der Horst G., Bos L., van der Mark M. et al. Targeting of alpha-v integrins reduces malignancy of bladder carcinoma. *PLoS One* 2014;9(9):e108464. DOI: 10.1371/journal.pone.0108464. PMID: 25247809.
 49. Keereweer S., Mol I.M., Kerrebijn J.D. et al. Targeting integrins and enhanced permeability and retention (EPR) effect for optical imaging of oral cancer. *J Surg Oncol* 2012 Jun;105(7):714–8. DOI: 10.1002/jso.22102. PMID: 21952950.
 50. Bunschoten A., Buckle T., Visser N.L. et al. Multimodal interventional molecular imaging of tumor margins and distant metastases by targeting $\alpha\beta 3$ integrin. *Chem-biochem* 2012;13(7):1039–45. DOI: 10.1002/cbic.201200034. PMID: 22505018.
 51. Huang H., Bai Y.L., Yang K. et al. Optical imaging of head and neck squamous cell carcinoma *in vivo* using arginine-glycine-aspartic acid peptide conjugated near-infrared quantum dots. *Oncotargets Ther* 2013;6:1779–87. DOI: 10.2147/OTT.S53901. PMID: 24324343.
 52. Li H., Huang D., Gao Z. et al. Scutellarin inhibits the growth and invasion of human tongue squamous carcinoma through the inhibition of matrix metalloproteinase-2 and -9 and $\alpha\beta 6$ integrin. *Int J Oncol* 2013;42(5):1674–81. DOI: 10.3892/ijo.2013.1873. PMID: 23546449.
 53. Hatley R.J.D., Macdonald S.J.F., Slack R.J. et al. An αv -RGD integrin inhibitor toolbox: drug discovery insight, challenges and opportunities. *Angew Chem Int Ed Engl* 2018;57(13):3298–321. DOI: 10.1002/anie.201707948. PMID: 28944552.
 54. Nothelfer E.M., Zitzmann-Kolbe S., Garcia-Boy R. et al. Identification and characterization of a peptide with affinity to head and neck cancer. *J Nucl Med* 2009;50(3):426–34. DOI: 10.2967/jnumed.108.058123. PMID: 19223422.
 55. Hsiao J.R., Chang Y., Chen Y.L. et al. Cyclic $\alpha\beta 6$ -targeting peptide selected from biopanning with clinical potential for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2010;32(2):160–72. DOI: 10.1002/hed.21166. PMID: 19572290.
 56. Самсонов Р.Б., Раджабова З.А., Чебуркин Ю.В. и др. Эпигенетические механизмы регуляции генной экспрессии в развитии плоскоклеточного рака головы и шеи: терапевтические перспективы. *Опухоли головы и шеи* 2016;6(4):35–44. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-35-44. [Samsonov R.B., Radzhabova Z.A., Cheburkin Yu.V et al. Epigenetic regulation of gene expression in head and neck squamous cell carcinoma: therapeutic perspectives. *Opukholyi glavy i shei = Head and Neck Tumors* 2016;6(4):35–44 (In Russ.)].
 57. Cai Q.Q., Dong Y.W., Wang R. et al. MiR-124 inhibits the migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells by suppressing integrin αv expression. *Sci Rep* 2017;7:40733. DOI: 10.1038/srep40733. PMID: 28094803.
 58. Yu S., Li L., Tian W. et al. PEP06 polypeptide 30 exerts antitumor effect in colorectal carcinoma via inhibiting epithelial mesenchymal transition. *Br J Pharmacol* 2018;175(11):3111–30. DOI: 10.1111/bph.14352. PMID: 29722931.
 59. Beer A.J., Grosu A.L., Carlsen J. et al. [¹⁸F]galacto-RGD positron emission tomography for imaging of $\alpha\beta 3$ expression on the neovasculature in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2007;13(22 Pt 1):6610–6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0528. PMID: 18006761.

Вклад авторов

Г.М. Тугузбаева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

В.Н. Павлов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

G.M. Tuguzbaeva: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

V.N. Pavlov: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Г.М. Тугузбаева/G.M. Tuguzbaeva: <https://orcid.org/0000-0001-7713-1891>

В.Н. Павлов/V.N. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0003-0132-3269>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.