

УДК 616.33-006:616.15

СИСТЕМА АКТИВАЦИИ ПЛАЗМИНОГЕНА ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКАОгнерубов Н.А.¹, Герштейн Е.С.², Казьмин А.И.¹, Кушлинский Н.Е.²¹Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Воронеж; ²Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Представлен обзор литературы о значении компонентов системы активации плазминогена при злокачественных новообразованиях различной локализации, а также у больных раком желудка. Рассмотрены клиническое значение и роль активаторов плазминогена урокиназного (uPA) и тканевого (tPA) типов, а также их ингибиторов 1 и 2 типа (PAI-1 и PAI-2) в метастазировании и инвазии опухолей. Показано, что увеличение концентрации в опухоли uPA и PAI-1 может быть связано с повышенным риском возникновения метастазов и рецидивов заболевания, и наоборот высокое содержание в опухолевой ткани PAI-2 и tPA коррелирует с благоприятным прогнозом.

Рак желудка – широко распространенное злокачественное новообразование, занимающее одно из первых мест среди онкологических заболеваний. Длительное время это грозное заболевание оставалось ведущей причиной смертности от онкологической патологии во всем мире. В последнее время частота этого заболевания в экономически развитых странах постепенно снижается. В настоящее время рак желудка занимает второе место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужчин (13,4%) и третье место – среди женщин (9,7%) в России [5]. Однако, несмотря на стабильное снижение заболеваемости раком желудка и смертности, проблема раннего его выявления и лечения на сегодняшний день остается актуальной.

В связи с этим не теряет своей значимости разработка новых подходов к общему прогнозу заболевания и выбору наиболее адекватных схем лечения для каждого больного. Большое внимание в этой области уделяется различным молекулярным и клеточным маркерам, характеризующим биологические свойства опухоли. Они могут быть полезны, по крайней мере, в трех ситуациях. Во-первых, для выявления пациентов с очень хорошим прогнозом, для которых осложнения и стоимость адъювантного лечения не будут оправданы имеющимся риском рецидива. Во-вторых, для выявления группы больных с плохим прогнозом, которым требуется более агрессивное адъювантное лечение. И, в-третьих, для определения чувствительности или резистентности больных к конкретным видам терапии. Кроме того, на основании исследований молекулярно-биологических особенностей опухоли может быть создана новая стратегия лечения, непосредственно влияющая на определенные молекулярные и биологические процессы.

Знание специфических биологических характеристик опухоли может помочь и в усовершенствовании существующих схем терапии, а также в разработке новых подходов к лечению и общему прогнозу. К таким биологическим характеристикам злокачественной опухоли относится ее способность к инвазии, основным механизмом которой является разрушение окружающей базальной мембраны и внеклеточного матрикса ассоциированными с опухолью протеазами. Как известно, протеазы также участвуют в процессах метастазирования и неоангиогенеза, центральное место среди которых, безусловно, принадлежит активаторам плазминогена [2,4]. Ведущую роль в них играет сериновая протеаза – активатор плазминогена урокиназного типа (uPA).

За последнее время все большее число публикаций свидетельствует о существенной роли плазминогена в развитии опухолевого процесса, а точнее в инвазии и метастазировании. Считается, что плазмин, который способен уменьшить уровень внеклеточных матричных гликопротеинов и активировать некоторые прометаллопротеазы, например, коллагеназу IV типа, играет решающую роль в процессах инвазии и метастазирования [9,10,19]. При этом в многоступенчатой цепочке протеаз сериновая протеаза активатор плазминогена урокиназного типа (uPA) занимает ключевую позицию, поскольку катализирует образование плазмина из его предшественника плазминогена. Важную роль играет также рецептор uPA, поскольку при связывании uPA с рецептором его способность активировать плазминоген увеличивается [12]. С другой стороны, в тканях могут присутствовать ингибиторы uPA – PAI-1 и PAI-2 [6].

Активаторы плазминогена — высокоспецифичные сериновые протеазы регуляторного типа.

Активаторы обнаружены в крови, других биологических жидкостях и тканях организма человека и животных. Известны два типа активаторов плазминогена:

- активатор плазминогена урокиназного типа (uPA)
- активатор плазминогена тканевого типа (tPA).

По литературным данным uPA играет важную роль в процессах деградации межклеточного вещества соединительной ткани, как в нормальных тканях, так и в опухоли, в то время как tPA участвует в тромболлизе и фибринолизе [21,29].

Некоторые типы клеток обладают специфическими участками для связывания uPA, расположенными на цитоплазматической мембране [18,22,24]. Такие клетки, как моноциты периферической крови, фибробласты, клетки фибросаркомы имеют по 10^5 таких рецепторов на клетку. Для связывания с рецептором не требуется каталитической способности uPA. В свою очередь связанный uPA не диссоциирует быстро с поверхности клеток ($T_{1/2} > 5$ часов), в связи с чем не подвергается в значительной степени эндоцитозу и/или распаду. При этом связанный фермент приобретает способность активировать плазминоген. Таким образом, наличие uPAR дает возможность клеткам расщеплять плазминоген на своей поверхности [13,15,27,30].

Кроме веществ, активирующих протеолиз, в ткани опухоли и в плазме находятся вещества, специфически ингибирующие действие этих ферментов. К ним относятся тканевые ингибиторы металлопротеиназ и ингибиторы активаторов плазминогена. В настоящее время уже известны два ингибитора активаторов плазминогена – PAI-1 и PAI-2. Причем с увеличением уровня 1 типа ингибитора связывают повышенный риск возникновения метастазов и рецидивов опухоли, а повышение содержания PAI-2 в ткани коррелирует с благоприятным прогнозом. Это явление объясняется тем, что PAI-1 защищает саму опухоль от разрушающего действия протеаз [8].

Клинические исследования показали, что уровни uPA и PAI-1 в экстрактах опухолевой ткани молочной железы могут служить прогностическими факторами, так как они сильно коррелируют с показателями выживаемости без признаков заболевания и общей выживаемостью [16,20]. Эти результаты были однозначно подтверждены более чем пятнадцатью различными группами [25].

По некоторым данным, роль ингибиторов, в частности, PAI-1 [11], может сводиться не только к подавлению метастазирования и инвазии (через торможение активации плазминогена и всего следующего протеолитического каскада), но и к

распространению опухолевого процесса (защита опухолевых клеток от протеолиза) [1,23]. Поэтому высокий уровень ингибитора PAI-1 является неблагоприятным прогностическим фактором. Высокие концентрации uPA в тканях считают признаком плохой общей и безрецидивной выживаемости. Высокие значения tPA, наоборот, коррелируют с хорошей общей и безрецидивной выживаемостью, о чем свидетельствует ряд работ, доказывающих прогностическое значение активаторов и ингибиторов активаторов плазминогена в опухолях различной локализации. Так, в ткани злокачественных опухолей яичников содержание uPA и PAI-1 были значительно выше, а tPA - ниже у женщин в более поздних стадиях заболевания [14]. В тканях папиллярной карциномы щитовидной железы содержание uPA было так же повышенным [31]. По данным исследования Lacueva Gomez F.F. [17] в опухоли и нормальной ткани легкого уровни uPA и PAI-1 повышены, тогда как содержание tPA снижено в злокачественной опухоли по сравнению с непораженной опухолевым процессом тканью легкого. В опухолях мозга высокий уровень uPA и отсутствие tPA коррелируют с более агрессивным характером течения опухолевого процесса и низкими показателями выживаемости [7]. Высокий уровень PAI-1 может расцениваться как неблагоприятный прогностический фактор. Также было отмечено, что онкогенез в толстой кишке связан с увеличением активатора плазминогена урокиназного типа (uPA) и уменьшения активатора плазминогена тканевого типа (tPA) [26].

В настоящее время получены предварительные результаты исследования компонентов системы активации плазминогена у больных раком пищевода [3]. При этом концентрации uPA и PAI-1 в опухоли были достоверно выше, чем в неизменной слизистой, а концентрация tPA, напротив, была в неизменной слизистой достоверно выше, чем в ткани рака пищевода. Также обнаружена высоко достоверная прямая корреляция между уровнями uPA и PAI-1 в опухоли ($R=0,89$; $p<0,01$) и концентрацией tPA в ткани рака и неизменной слизистой пищевода ($R=0,89$; $p<0,01$). Следовательно, при раке пищевода отмечается значительное усиление активации плазминогена по урокиназному типу по сравнению с нормальной слизистой, и соответственно рак пищевода может оказаться чувствительным к ингибиторам uPA, обладающим антиметастатическим и антиангиогенным эффектами.

Интересные результаты получены при изучении содержания PAI-1 в опухолевых тканях при раке желудка и колоректальном раке, разделенных макроскопически на 3 части: центральную часть опухоли, периферическую часть, со-

держашую также нормальную слизистую, и непосредственно нормальную слизистую оболочку [28]. При этом самые высокие уровни PAI-1 антигена были обнаружены в центральной части опухоли. И наоборот, PAI-1 антиген не был обнаружен в нормальной слизистой. Содержание PAI-2 в опухолевых и нормальных тканях достоверно не отличалось. И при раке желудка, и при колоректальном раке самое высокое соотношение uPA/totalPA (сумма uPA и tPA) наблюдалось в центральной части опухоли, уменьшалось к периферии, и было самым низким в нормальной слизистой оболочке.

Однако данных по раку желудка недостаточно, поэтому требуются дополнительные исследования клинического значения системы активации плазминогена при раке желудка.

Вышеуказанные изменения в экспрессии отдельных компонентов системы активации плазминогена, в особенности увеличение концентрации uPA и PAI-1, являются практически универсальными для многих типов злокачественных опухолей. Соответственно определение уровня и соотношения экспрессии различных компонентов системы активации плазминогена в опухолевой ткани может служить показателем инвазивной и метастатической активности опухоли, являясь биологически значимым фактором прогноза. В тоже время подавление активации плазминогена на различных уровнях (ингибирование активаторов, торможение их связывания с рецепторами) может стать одним из подходов к разработке новых схем противоопухолевой антиметастатической терапии.

Литература

1. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Система активации плазминогена в оценке прогноза и гормоночувствительности рака молочной железы // Вестник ОНЦ РАМН. - 1999. - №2. - С.52.
2. Герштейн Е.С. Система активации плазминогена как показатель метастатической активности опухолей и потенциальная мишень противоопухолевой терапии. // IV ежегодная Российская онкологическая конференция. Москва. - 2000. - С. 21.
3. Герштейн Е.С., Гончаров Д.Ю., Кушлинский Н.Е., Поддубная И.В. Активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типов и их ингибитор первого типа при раке пищевода (предварительные результаты). // Современная онкология. - 2001. - Т.3, №4. - С.159.
4. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типов и их ингибитор PAI-1 в опухолях человека. Бюлл. эксп. биол. мед., 2001, т.131, №1, с. 81.

5. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ. - М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 2000. - 270с.

6. Andreasen P.A., Georg B., Lund L.R., Riccio A., Stacey S.N. Plasminogen activator inhibitors: hormonally regulated serpins. // Mol. Cell. Endocrinol. - 1990. - Vol.68. - P.1.

7. Bindal A.K., Hamomoud M., Shi W.M., Wu S.Z., Sawaya R., Rao I.S. Prognostic significance of proteolytic enzymes in human brain tumors // J. Neurooncol. - 1994. - Vol.22, №2. - P.101.

8. Constantini V., Sidoni A., Deveglio R. Combined overexpression of urokinase, urokinase receptor, and plasminogen activator inhibitor-1 is associated with breast cancer progression: an immunohistochemical comparison of normal, benign, and malignant breast tissues. // Cancer. - 1996. - Vol.77, №6. - P.1079.

9. Dano K., Andreasen P.A., Grondahi-Hansen J., Kristensen P.I., Nielsen L.S., Skriver L. Plasminogen activators, tissue degradation, and cancer. // Adv. Cancer Res. - 1985. - Vol.44. - P.139.

10. Duffy M.J. The role of proteolytic enzymes in cancer invasion and metastasis. // Clin. Exp. Metastasis. - 1992. - Vol.10. - P.145.

11. Eaton D.L., Scott R.W., Baker J.B. Purification of human fibroblast urokinase proenzyme and analysis of its regulation by proteases and protease nexin. // J.Biol.Chem. - 1984. - Vol.259. - P.6241.

12. Etoh T., Inoue H., Tanaka S., Barnard G.F., Kitano S., Mori M. Angiopoietin-2 is related to tumor angiogenesis in gastric carcinoma: possible in vivo regulation via induction of proteases. // Cancer Res. - 2001. - Vol.61, №5. - P.2145.

13. Graham C.H., Forsdike J., Fitzgerald C.J., Macdonald-Goodfellow S. Hypoxia-mediated stimulation of carcinoma cell invasiveness via upregulation of urokinase receptor expression. // Int.J.Cancer. - 1999. - Vol.80, №4. - P.617.

14. Ho C.H., Yuan C.C., Liu S.M. Diagnostic and prognostic values of plasma levels of fibrinolytic markers in ovarian cancer // Gynecol. Oncol. - 1999. - Vol.75, №3. - P.397.

15. Hoyer-Hansen G., Ploug M., Behrendt N., Ronne E., Dano K. Cell-surface acceleration of urokinase-catalyzed receptor cleavage. // Eur.J.Biochem. - 1997. - Vol.243. - P.21.

16. Janicke F., Schmitt M., Pache L. Urokinase (uPA) and its inhibitor PAI-1 are strong and independent prognostic factors in node-negative breast cancer. // Breast Cancer Res. Treat. - 1993. - Vol.24. - P.195.

17. Lacueva Gomez F.I. The role of plasminogen activators and their specific inhibitor in lung cancer biology (squamous and adenocarcinoma) // Diss.Abstr.Int. - 1993. - Vol.54, №3. - P.802.

18. Lijnen H.R., de Cock F., Collen D. Characterization of the binding of urokinase-type plasminogen activator (uPA) to plasminogen, to plasminogen-activator inhibitor-1 and to the uPA receptor. // *Eur.J.Biochem.* – 1994. – Vol.224. – P.567.
19. Liotta L.A., Tryggvason K., Garbisa S., Hart I., Foltz C.M., Shafie S. Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. // *Nature.* – 1990. – Vol.284. – P.67.
20. Lisboa B.W., Friedrichs K., Riethdorf L. et al. Urokinase plasminogen activator (uPA) and its type-1 inhibitor (PAI-1) are superior to the Nottingham Prognostic Index NPI in predicting relapse in node-negative breast cancer patients. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2000. – Vol.64. – P.40.
21. Pollanen J., Sakseba O., Salonen E.M. et al. Distinct localisation of urokinase-type plasminogen activator and its type 1 inhibitor under cultured human fibroblasts and sarcoma cells // *J.Cell.Biol.* – 1987. – Vol.104. – P.1085.
22. Ragno P., Montuori N., Rossi G. Urokinase-type plasminogen activator/type-2 plasminogen-activator inhibitor complexes are not internalized upon binding to the urokinase-type-plasminogen-activator receptor in THP-1 cells. Interaction of urokinase-type plasminogen activator/type-2 plasminogen-activator inhibitor complexes with the cell surface. // *Eur.J.Biochem.* – 1995. – Vol.233. – P.514.
23. Reilly D., Christensen L., Duch M. et al. Type-1 plasminogen activator inhibitor in human breast carcinomas // *Int. J. Cancer.* – 1992. – Vol.50. – P.208.
24. Romer J., Pyke C., Lund L.R., Eriksen J., Kristensen P., Ronne E., Hoyer-Hansen G., Dano K., Brunner N. Expression of uPA and its receptor by both neoplastic and stromal cells during xenograft invasion. // *Int.J.Cancer.* – 1994. – Vol.57, №4. – P.553.
25. Schmitt M., Thomssen C., Janicke F. et al. Clinical significance of the serine protease uPA (urokinase) and its inhibitor PAI-1 as well as the cysteine proteases cathepsin B and L in breast cancer. // In Calvo F, Crepin M, Magdelenat H, eds. *Breast cancer. Advances in biology and therapeutics.* Montrouge, John Libbey Eurotext. – 1996. – P.191.
26. Sier C.F., Verspaget H.W., Griffioen G., Ganesh S., Vloedgraven H.J., Lamers C.B. Plasminogen activators in normal tissue and carcinomas of the human oesophagus and stomach. // *Gut.* – 1993. – Vol.34, №1. – P.80.
27. Stephens R.W., Nielsen H.J., Christensen I.J., Thorlacius-Ussing O., Sorensen S., Dano K., Brunner N. Plasma urokinase receptor levels in patients with colorectal cancer: relationship to prognosis. // *J.Natl.Cancer Inst.* – 1999. – Vol.91, №10. – P.869.
28. Tanaka N., Fukao H., Ueshima S., Okada K., Yasutomi M., Matsuo O. Plasminogen activator inhibitor 1 in human carcinoma tissues. // *Int.J.Cancer.* – 1991. – Vol.48, №4. – P.481.
29. van Roozendaal C.E.P., Klijn J.G.M., Sieuwerts A.M. Role urokinase plasminogen activator in human breast cancer: Active involvement of stromal fibroblasts. // *Fibrinolysis.* – 1996. – Vol.2. – P.79.
30. Wang J., Mazar A., Quan N., Schneider A., Henkin J. Plasminogen activation by pro-urokinase in complex with its receptor – dependence on a tripeptide Spectrozyme plasmin. // *Eur.J.Biochem.* – 1997. – Vol.247. – P.256.
31. Zanetti A., Stoppacciaro A., Marzullo A., Ciabatta M., Fazioli F., Prat M., Comoglio P.M., Baroni C.D., Roco L.P. Expression of Met protein and urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) in papillary carcinoma of the thyroid // *J. Pathol.* – 1998. – Vol.186, №3. – P.287.

Plasminogen activator system at gastric cancer

N.A. Ognerubov¹, E.S. Gershtein², A.I. Kazmin¹, N.E. Kushlinsky²

¹*N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh;* ²*Russian N.N.Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow*

The review of the literature about meaning of components of plasminogen activator system is submitted at different malignant neoplasm, and also at the patients with gastric cancer. Are considered clinical meaning and role of urokinase-type (uPA) and tissue-type (tPA) plasminogen activators, and also their inhibitors type-1 and type-2 (PAI-1 and PAI-2) in metastases and invasion of tumours. Is shown, that the augmentation of concentration in a tumour uPA and PAI-1 can be connected to the increased risk of occurrence of metastases and relapses of disease, and on the contrary the high contents in a tumoral tissue PAI-2 and tPA correlates with the favorable prognoses.