

УДК 577.156:577.15.072

Г. П. ЛАБУНЕЦ¹, соискатель,
Н. А. ОРЕЛ², зав. лаборатории патоморфологии,
И. Л. ВОВЧУК¹, к.б.н., доцент,

¹Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, кафедра биохимии,

ул. Дворянская 2, Одесса, 65082, Украина. тел: +38 (0482) 68-78-75,
e-mail: irvov@mail.ru;

²Одесский областной онкологический диспансер, лаборатория патоморфологии, ул. Неждановой, 32, Одесса, 65055, Украина,
тел: +38 (0482) 23-43-87

РОЛЬ КАТЕПСИНА Н В НЕОПЛАЗИИ ЧЕЛОВЕКА

В обзоре обобщены данные относительно роли катепсина Н в патогенезе онкопроцесса. Установлено, что активность катепсина Н увеличена в опухолевых тканях различных форм рака человека. Показано, что соотношение катепсина Н и его эндогенных ингибиторов имеет важное значение в прогнозе возможной безрецидивности болезни и выживаемости пациентов.

Ключевые слова: катепсин Н, ингибиторы, цистеиновая протеиназа, протеолиз, опухоль.

Катепсин Н [КФ 3.4.22.16] был впервые выделен Kirschke с соавторами в 1977 году из печени крысы, а затем идентифицирован в печени, почках, селезенке и головном мозге многих млекопитающих [12]. В физиологических условиях катепсин Н практически не секретируется из клеток и обнаруживается внутриклеточно, преимущественно в лизосомах.

Роль катепсина Н в неоплазии человека изучена еще недостаточно. С помощью иммуногистохимических исследований было показано, что катепсин Н принимает участие в деструкции компонентов внеклеточного матрикса и базальной мембраны, тем самым способствуя пролиферации и метастазированию опухолевых клеток [6, 8, 10]. Однако в современной литературе не обобщены результаты экспериментальных и клинических исследований относительно не только роли катепсина Н в пролиферации

© Г. Н. Лабунец, И. Л. Вовчук, Н. А. Орел

и метастазировании опухолей, но и о прогностическом значении определения активности катепсина Н.

В связи с этим, целью работы было обобщить и проанализировать имеющуюся литературу относительно прогностического значения определения активности катепсина Н в сыворотке и опухолевых тканях различных гистологических типов опухолей.

Прогностическое значение определения активности катепсина Н в сыворотке крови. К сожалению, проблема прогностического значения определения активности катепсина Н, как в сыворотке, так и в опухолевой ткани в современной научной литературе освещена недостаточно. Увеличение активности и экспрессия фермента обнаружены в сыворотке крови у больных с меланомой, колоректальным раком, раком легкого [4, 6], опухолями головы и шеи [4, 13]. Так, активность лизосомального катепсина Н обнаружена в плазме и сыворотке крови больных с плоскоклеточными карциномами головы и шеи до и после комбинированного лечения, но не выявлена в плазме здоровых людей [2, 3, 5]. Содержание катепсина Н в сыворотке крови снижалось после операции, причем у больных с отсутствием признаков метастазирования, резекция основного очага опухоли сопровождалась достоверным снижением активности катепсина Н в плазме [2, 3]. Некоторые авторы отмечают, что содержание катепсина Н в сыворотке крови отрицательно коррелирует с гистологическим типом опухоли [2, 3, 5].

Высокое содержание катепсина Н в сыворотке крови больных после операции имело негативное прогностическое значение в анализе безрецидивного и общего выживания больных плоскоклеточной карциномой головы и шеи [2, 5]. Эти результаты свидетельствуют о специфичной роли катепсина Н в процессах инвазии и метастазировании плоскоклеточной карциномы головы и шеи.

Прогностическое значение определения активности катепсина Н в опухолевой ткани. Активность катепсина Н в астроцитах человека, глиомах и глиобластомах значительно выше, чем в нормальном мозге и глиомах с низким уровнем злокачественности [20]. Увеличение в опухоли мозга активности лизосомального цистеинового катепсина Н может быть вызвано увеличением экспрессии энзима на уровне транскрипции и трансляции, изменениями в процессинге, субклеточной локализации или нарушениями регуляции эндогенным ингибитором [17].

В 1990 г. Guinès с соавторами на примере аденокарциномы яичника женщины продемонстрировали, что наиболее высокая активность катепсина Н в тканях опухоли наблюдается в диапазоне pH 5,0–7,0 [9].

Было установлено, что у больных раком легких активность катепсина Н в опухолевой ткани аденокарциномы легких выше, чем у пациентов с доброкачественными заболеваниями легких и эта разница увеличивается у курящих пациентов [4, 18].

Исследование активности катепсина Н в клеточных культурах опухолей. В клеточных культурах опухоли простаты у мышей отмечена высокая активность катепсинов В, L, Н и увеличение отношения катепсины/ингибиторы по сравнению с культурой нормальных клеток [4, 8].

Увеличение экспрессии и секреции цистеиновых протеаз в опухолевых тканях может быть обусловлено изменениями на транскрипционном, трансляционном или посттрансляционном уровнях этих ферментов при злокачественной трансформации [6].

Некоторые опухолевые клетки способны секретировать лизосомальные ферменты во внеклеточную среду в виде предшественников, которые значительно более стабильны и менее подвержены действию эндогенных ингибиторов, чем зрелые ферменты [4].

Ингибиторы цистеиновых катепсинов. В нормальных условиях незначительное количество каталитически активных протеаз, высвобождающихся из лизосом поврежденных и умирающих клеток, эффективно блокируется их эндогенными ингибиторами [4, 11]. Увеличение секреции протеиназ опухолевой тканью происходит на фоне ослабления синтеза или функционирования эндогенных ингибиторов, что вызывает неконтролируемый протеолиз [4, 19]. В настоящее время хорошо изученными являются внеклеточные ингибиторы протеиназ: α 1-антитрипсин, α 1-антихимотрипсин, С1-инактиватор, которые обеспечивают 70–90% антипротеолитической активности плазмы крови млекопитающих [1, 4].

Среди ингибиторов, регулирующих активность цистеиновых протеиназ, наиболее изучены 3 основных семейства: стефины, цистатины, кининогены, которые являются низкомолекулярными белками [4, 14]. У человека наиболее распространенным и сильным ингибитором цистеиновых протеиназ является цистатин С [4, 25].

Некоторые авторы отмечают, что гиперсекреция протеиназ при новообразованиях сопровождается также нарушением соотношения протеиназы/ингибиторы протеиназ и снижение содержания последних ведет к неконтролируемому росту опухоли [4, 25]. Так, у пациентов с раком прямой кишки обнаружена обратная корреляция между уровнем мРНК цистатина С и мРНК катепсина В и Н в опухолевой ткани [4, 7, 24].

В эксперименте на животных показано, что развитие мышинной НА-1-гепатомы, LS-лимфосаркомы и аденокарциномы Льюиса легких сопровождалось снижением содержания ингибиторов — цистатина С и стефина А как в опухолевых клетках, так и в сыворотке крови. Под влиянием противоопухолевой терапии содержание цистатина С **увеличивалось** в сыворотке крови экспериментальных животных, а стефина А в тканях опухоли, а также в органах, которые не были вовлечены в опухолевый процесс [4, 16].

На культуре клеток показано, что в опухолевой линии эмбриональных фибробластов крыс, по сравнению с неопухолевыми фибробластами, наблюдается значительное, в 4–15 раз, снижение содержания ингибиторов цистеиновых протеиназ [4, 21].

Более того, опухолевые клетки с различным метастатическим потенциалом содержат неодинаковое количество ингибиторов. Так, опухолевые клетки молочной железы крыс с низким метастатическим потенциалом содержали почти в 5 раз больше ингибиторов, чем клетки с высоким потенциалом [4, 15].

Роль эндогенных ингибиторов катепсинов — **стефинов А и В** наиболее изучена в исследованиях прогрессии плоскоклеточной карциномы головы и шеи [2, 5, 22, 23].

Установлено, что содержание стефина А было значительно выше в опухоли, по сравнению с нормальной слизистой оболочкой. Высокие концентрации стефинов А и В также положительно коррелировали с более запущенной стадией развития опухоли и наличием метастазов в лимфоузлах [2, 22, 23]. Риск рецидива и онкологическая смертность были значительно выше у пациентов с низкими концентрациями этих ингибиторов в опухоли, по сравнению с группой пациентов с высоким уровнем стефинов в опухоли. В одномерном анализе выживания стандартизированные значения стефинов коррелировали обратно пропорционально с интенсивностью рецидива и смертностью [2, 22]. Многомерный регрессионный анализ показал, что уровень стефина А явился самым сильным независимым прогностическим фактором для определения времени безрецидивной и общей выживаемости. Кроме того, стефин А явился надежным прогностификатором риска рецидива и смертности [2, 23].

Дальнейшие исследования выявили полезность этих маркеров для выбора объема хирургического лечения в подгруппах больных с ПКГШ с клинически определяемыми метастазами в лимфоузлах и без метастазов. Была обнаружена значительная разность внутриопухолевых концентраций стефинов между этими группами пациентов.

Молекулярные механизмы регуляции активности цистеиновых протеиназ их эндогенными ингибиторами при развитии опухоли остаются малоизученными до сих пор. Увеличение или снижение содержания ингибиторов является следствием не только изменения экспрессии мРНК и синтеза белка, но и нарушения их взаимодействия с протеиназами, а посттрансляционные изменения в синтезе протеиназ и нарушение точной локализации фермента может также способствовать изменению чувствительности ферментов к ингибиторам [4].

Таким образом, данные, полученные в клинических исследованиях, на культуре опухолевых клеток и экспериментальных опухолях, свидетельствуют о бесспорном участии катепсина Н в развитии злокачественных новообразований у человека.

Список использованной литературы

1. Зорин Н. А. Универсальный регулятор – α 2-макроглобулин (обзор литературы) / Н. А. Зорин // *Клин. лаб. диагностика*. — 2004. — № 11. — С. 18–22.
2. Клишо Е. В. Прогностическая значимость протеаз у больных плоскоклеточной карциномой головы и шеи / Е. В. Клишо, И. В. Кондракова, Е. Л. Чойнзонов, О. С. Васильева // *Бюллетень СО РАМН*. — 2005. — № 2 (116). — С. 82–91.
3. Попова А. Н. Активность катепсина Н в крови и биоптатах больных с предопухолевыми состояниями и опухолями полости рта / А. Н. Попова, А. А. Жлоба, М. М. Соловьев // *Вопросы онкологии*. — 2001. — Т. 47. — № 5. — С. 590–594.
4. Потеряева О. Н. Иммуноферментный анализ цистатина С и его роль в динамике развития и лечения опухоли / О. Н. Потеряева, О. И. Фаламеева, В. И. Каледин, С. Я. Жанаева, Т. А. Короленко // *Бюллетень СО РАМН*. — 2001. — № 1. — С. 34–37.
5. Budihna M. Prognostic value of cathepsins B, H, L, D and their endogenous inhibitors stefins A and B in head and neck carcinoma / M. Budihna, P. Strojanc, L. Smid, J. Skrk., I. Vrhovec, A. Zuperc, Z. Rudolf, M. Zargi, M. Krasovec, B. Svetic, N. Kopitar-Jerala, J. Kos // *Biol. Chem. Hoppe. Seyler*. — 1996. — Vol. 377, № 6. — P. 385–390.

6. *Chornaya V.* Some physicochemical properties of cathepsin H from human meningioma / V. Chornaya, O. Lyannaya // *Exp. Oncol.* — 2004. — Vol. 26, № 4. — P. 278–281.
7. *Hirai K.* Expression of cathepsin B and cystatin C in human colorectal cancer / K. Hirai, M. Yokoyama, G. Asano, S. Tanaka // *Hum. Pathol.* — 1999. — Vol. 30, № 6. — P. 680–686.
8. *Friedrich B.* Cathepsins B, H, L and cysteine protease inhibitors in malignant prostate cell lines, primary cultured prostatic cells and prostatic tissue / B. Friedrich, K. Yung, M. Lein, I. Turk, B. Rudolph, G. Hampel, D. Schnorr, S. A. Loening // *Eur. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 35. — P. 138–144.
9. *Guinec N.* Digestion in vitro of basal membrane, bovine lens capsule, by human liver lysosome cathepsins B, H and L and ascetic fluid tumor cathepsin B from ovarian adenocarcinoma / N. Guinec, V. Dalet-Fumeron, M. Pagano // *Pathol. Biol. (Paris).* — 1990. — Vol. 38. — P. 988–1092.
10. *Kageshita T.* Biochemical and immunohistochemical analysis of cathepsins B, H, L and D in human melanocytic tumors / T. Kageshita, A. Yoshii, T. Kimura, K. Maruo, T. Ono, M. Himeno, Y. Nishimura // *Arch. Dermatol. Res.* — 1995. — Vol. 287. — P. 266–272.
11. *Keppler D.* Towards novel anti-cancer strategies based on cystatin functions / D. Keppler // *Cancer. Letters.* — 2006. — Vol. 235. — P. 159–176.
12. *Kirschke H.* Cathepsin L. A new proteinase from rat-liver lysosomes / H. Kirschke, J. Langner, B. Wiederanders, S. Ansorge, P. Bohley // *Eur. J. Biochem.* — 1977. — Vol. 1, № 74 (2). — P. 293–301.
13. *Kos J.* Cathepsins and cystatins in extracellular fluids – useful biological markers in cancer / J. Kos, A. Schweiger // *Radiol. Oncol.* — 2002. — Vol. 36. — P. 176–179.
14. *Kos J.* Cysteine proteinases and their inhibitors in extracellular fluids: markers for diagnosis and prognosis in cancer / J. Kos, B. Werle, T. Lah, N. Brunner // *Int. J. Biol. Markers.* — 2000. — Vol. 15, № 1. — P. 84–89.
15. *Neri A.* Differential release of active proteinase inhibitors by two rat mammary adenocarcinoma variants possessing different metastatic

- potentials / A. Neri, O. Bohoslawec, T. D. Anderson, Z. A. Tokes // *Cancer Res.* — 1991. — Vol. 51, № 4. — P. 1318–1325.
16. *Poteryaeva O. N.* Cysteine proteinase inhibitor level in tumor and normal tissues in control and cured mice / O. N. Poteryaeva, O. V. Falameyeva, T. A. Korolenko, V. I. Kaledin, S. J. Djanayeva, J. W. Nowicky, J. Sandula // *Drugs. Clin. Exp. Res.* — 2000. — Vol. 26, № 5–6. — P. 301–306.
17. *Schwartz M. K.* Tissue cathepsins as tumor markers / M. K. Schwartz // *Clin. Chim. Acta.* — 1995. — Vol. 237. — P. 67–78.
18. *Schweiger A.* Cysteine proteinase cathepsin H in tumours and sera of lung cancer patients : relation to prognosis and cigarette smoking / A. Schweiger, A. Staib, B. Werle, M. Krasovec, T. T. Lah, W. Ebert, V. Turk, J. Kos // *Br. J. Cancer.* — 2000. — Vol. 82, № 4. — P. 782–788.
19. *Séronie-Vivien S.* Cystatin C: current position and future prospects / S. Séronie-Vivien, P. Delanaye, L. Piéroni, C. Mariat, M. Froissart, J. P. Cristol // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2008. — Vol. 46, № 12. — P. 1664–1686.
20. *Sivaparvathi M.* Expression and the role of cathepsin H in human glioma progression and invasion / M. Sivaparvathi, R. Sawaya, Z. Gokaslan, S. K. Chintala, J. S. Rao, K. S. Chintala // *Cancer. Lett.* — 1996. — Vol. 104. — P. 121–126.
21. *Sloane B. F.* Cysneine endopeptidases and their inhibitors in malignant progression of rat embryo fibroblasts / B. F. Sloane, J. Rozhin, K. Moin, G. Ziegler, D. Fong, R. J. Muschel // *Biol. Chem. Hoppe. Seyler.* — 1992. — Vol. 373, № 7. — P. 589–594.
22. *Smid L.* Prognostic value of cathepsins B, D and steffins A and B in laryngeal carcinoma / P. Strojjan, M. Budihna, J. Skrk, I. Vrhovec, M. Zargi, J. Kos // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* — 1997. — Vol. 254, № 1. — P. 150–153.
23. *Strojjan P.* Prognostic significance of cysteine proteinases cathepsins B and L and their endogenous inhibitors stefins A and B in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck / P. Strojjan, M. Budihna, L. Smid, B. Svetic, I. Vrhovec, J. Kos, J. Skrk // *Clinical. Cancer. Research.* — 2000. — Vol. 6. — P. 1052–1062.

24. *Tumminello F. M.* Circulating cathepsin K and cystatin C in patients with cancer related bone disease: clinical and therapeutic implications / F. M. Tumminello, C. Flandina, M. Crescimanno, G. Leto // *Biomed. Pharmacother.* — 2008. — Vol. 62, № 2. — P. 130–135.
25. *Turk V.* Cystatins: biochemical and structural properties, and medical relevance / V. Turk, V. Stoka, D. Turk // *Front. Biosci.* — 2008. — Vol. 1, № 13. — P. 5406–5420.

Статья поступила в редакцию 15.03.2012

Г. П. Лабунец¹, Н. А. Орел², І. Л. Вовчук¹,

¹ Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, кафедра біохімії,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65082, Україна, тел.: +38 (0482) 68-78-75,
e-mail: irvov@mail.ru;

² Одеський обласний онкологічний диспансер, лабораторія патоморфології,
вул. Нежданової, 32, Одеса, 65055, Україна, тел.: +38 (0482) 23-43-87

РОЛЬ КАТЕПСИНУ Н В НЕОПЛАЗІЇ ЛЮДИНИ

Резюме

У огляді узагальнені літературні дані відносно ролі катепсину Н в патогенезі онкопроцесу. Встановлено, що активність катепсину Н збільшена в пухлинних тканинах різних форм раку людини. Показано, що співвідношення катепсину Н і його ендogenous інгібіторів має важливе значення в прогнозі безрецидивності хвороби і виживаності пацієнтів.

Ключові слова: катепсин Н, інгібітори, цистеїнова протеїназа, протеоліз, пухлина.

G. P. Labunets¹, N. A. Orel², I. L. Vovchuk¹,

¹Odessa National Mechnikov University, Department of Biochemistry,
2, Dvoryanskaya Str., Odessa, 65082, Ukraine, tel: +38 (0482) 68-78-75,
e-mail: irvov@mail.ru,

²Odessa regional oncologic dispensary, laboratory of patomorphology,
32, Nezdanova str., Odessa, 65055, Ukraine, tel.: +38 (0482) 23-43-87

ROLE OF CATHEPSIN H IN HUMAN NEOPLASES

Summary

In the review the literature data are generalized in relation to the role of cathepsin H in pathogeny of oncoprocess. The activity of cathepsin H is increased in tumour tissues different forms of human. It was discovered that correlation of cathepsin H and its endogenous inhibitors has an important value in the prognosis of term without relapses illness and survivability of patients.

Key words: cathepsin H, inhibitors of cysteine proteinase, proteolysis, tumor.