

DOI: 10.15690/vramn736

А.В. Караулов^{1,2}, Н.Н. Гурина², Д.В. Новиков², С.Г. Фомина², В.В. Новиков²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация

² Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
Нижний Новгород, Российская Федерация

Роль экспрессии белка MUC1 в прогрессии опухоли

MUC1 является полифункциональным белком с высоким структурным разнообразием, позволяющим ему оказывать влияние на разные клеточные события. Этот сильно гликозилированный трансмембранный протеин принимает участие в формировании муциноподобного геля на поверхности эпителиальных клеток, обеспечивая таким образом защиту последних от повреждений. MUC1 через регуляцию работы ряда транскрипционных факторов модулирует обмен веществ и устойчивость к воспалению, вызванному бактериальной инфекцией. В настоящем обзоре представлены данные о связи структурных и функциональных изменений MUC1 с характеристиками раковых клеток. В раковых клетках происходят изменения уровня экспрессии гена MUC1, образование множества структурных форм MUC1, отклонения от нормального гликозилирования белка и изменение его локализации. Изменение свойств MUC1 в раковой клетке приводит к метаболическому перепрограммированию, ассоциированному с пролиферативной активностью, устойчивостью к гипоксии и стимуляцией ангиогенеза, что в конечном итоге влияет на выживаемость раковых клеток. Более того, раковые клетки могут использовать взаимодействие MUC1 с молекулами адгезии для инвазии и метастазирования. Другими словами, MUC1 играет ключевую роль как в гомеостазе эпителиальных клеток, так и в прогрессии опухоли. Понимание роли экспрессии MUC1 в жизнедеятельности опухолевых клеток имеет значение для разработки новых мониторинговых и терапевтических подходов для лечения больных с MUC1-позитивными злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова: MUC1, MUC1-N, MUC1-C, альтернативные формы MUC1, прогрессия опухоли.

(Для цитирования: Караулов А.В., Гурина Н.Н., Новиков Д.В., Фомина С.Г., Новиков В.В. Роль экспрессии MUC1 в прогрессии опухоли. Вестник РАМН. 2016;71(5):392–396. doi: 10.15690/vramn736)

392

Введение

Муцины представляют разнообразное семейство гликопротеинов с высокой молекулярной массой, которые экспрессируются на апикальной поверхности эпителиальных клеток. Аминокислотная последовательность муцинов характеризуется наличием переменного числа тандемных повторов, богатых пролином, серином и треонином. Число повторов определяет неоднородность длины полипептидной цепи, а экстенсивное O-гликозилирование приводит к тому, что на углеводы приходится до 80% общей массы муцина [1]. Полисахариды принимают участие в формировании муцинового

геля на поверхности эпителия, который защищает клетки от высыхания, изменения pH, воздействия загрязняющих веществ и проникновения микроорганизмов [2].

В настоящее время у человека обнаружено более 20 муцинов. Базируясь на структурных особенностях и физиологических функциях, муцины подразделяют на секреторные и ассоциированные с мембранами [3]. Секреторные муцины — основные структурные компоненты муцинового геля. Характерной особенностью секреторных муцинов является способность образовывать гранулы за счет полимеризации молекул. Полимеризация происходит с образованием дисульфидных связей между цистеинбогатыми доменами, расположенными на

A.V. Karaulov^{1,2}, N.N. Gurina², D.V. Novikov², S.G. Fomina², V.V. Novikov²

¹ I.M. Sechenov Moscow State Medical University Ministry of Health of Russia,
Moscow, Russian Federation

² N.I. Lobachevskiy National Research Nizhny Novgorod State University,
Nizhny Novgorod, Russian Federation

Role of MUC1 Expression in Tumor Progression

Mucin 1 (MUC1) is a multistructural and multifunctional protein that is involved in regulating diverse cellular activities. This strongly glycosylated transmembrane protein forms a mucous gel on the surface of epithelial cells that protects the cells from injury. MUC1 acts as a signaling molecule and transcription factor modulating metabolism and resistance to bacterial-induced inflammation. This article presents a review of the relationship between structural and functional changes of the MUC1 and the characteristics of cancer cells. The alteration in MUC1 expression level, a number of structural forms, protein glycosylation and localization occurs in cancer cells. These alterations lead to metabolic reprogramming associated with proliferation, resistance to hypoxia and angiogenesis which affects the survival of cancer cells. Furthermore, cancer cells can take advantage of MUC1 interaction with adhesion molecules for invasion and metastasis. Thus, MUC1 plays a key role both in the homeostasis of epithelial cells and in cancer progression. Understanding the role of MUC1 expression in tumor cells survival is important for the development of new monitoring and therapeutic approaches for the treatment MUC1 positive malignancies.

Key words: MUC1, MUC1-N, MUC1-C, alternative forms of MUC1, cancer progression.

(For citation: Karaulov AV, Gurina NN, Novikov DV, Fomina SG, Novikov VV. Role of MUC1 Expression in Tumor Progression. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(5):392–396. doi: 10.15690/vramn736)

N- или C-концах гликопротеинов [4]. Гидратирование гранул увеличивает объем молекул более чем в 1000 раз, что обеспечивает формирование слизи [5]. Мембранные муцины формируют гликокаликс слизистой поверхности, участвуют во взаимодействиях клеток между собой или с матриксом, а также принимают участие в передаче сигналов внутрь клетки [6]. Мембранные муцины могут протеолитически отщепляться от поверхности клетки и интегрироваться в верхний слой слизи, влияя на его вязкость [7].

Муцин 1 (Mucin, MUC1, так же известный как episialin, PEM, H23Ag, EMA, CA15-3 или MCA) — трансмембранный гликопротеин первого типа, принимающий участие в формировании слоя полисахаридов непосредственно на поверхности эпителиальных клеток. Экспрессия MUC1 регистрируется на эпителиальных клетках пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, матки, простаты, легких, поджелудочной и молочной желез. В раковых клетках регистрируется изменение экспрессии гена *MUC1*, отклонения от нормального гликозилирования белка и изменение внутриклеточной локализации [8]. Изменение свойств MUC1 приводит к метаболическому перепрограммированию клеток и приобретению ими подвижности [9].

В настоящем обзоре особое внимание уделено связи структурных и функциональных изменений MUC1 со свойствами раковых клеток. Понимание роли экспрессии MUC1 в жизнедеятельности опухолевых клеток имеет значение для разработки новых мониторинговых и терапевтических подходов в лечении больных со злокачественными новообразованиями.

Строение и функции MUC1

Ген *MUC1* расположен на первой хромосоме (1q21) и состоит из 7 экзонов и 6 интронов, кодирует полипептидную цепь, которая расщепляется на N-концевую (MUC1-N) и C-концевую (MUC1-C) субъединицы. При фолдинге молекулы происходит аутопротеолитическое расщепление связи между глицином и серином в последовательности G↓SVVV. На мембране клетки MUC1-N и MUC1-C субъединицы образуют гетеродимер за счет стабильных водородных связей. Субъединица MUC1-N содержит большое количество tandemных повторов, состоящих из 20–21 аминокислот. Количество tandemных повторов варьирует у разных людей от 20 до 120, наиболее распространенным является набор из 40–80 повторов [10].

При созревании функциональной молекулы MUC1 гликозилируется. Паттерн гликозилирования MUC1 зависит от набора гликозилтрансфераз в различных тканях [11]. N-гликозилирование происходит по остаткам аспарагина, находящимся вблизи сайтов аутопротеолиза. Четыре из них расположены на MUC1-N и один — на MUC1-C субъединицах. N-гликозилирование необходимо для укладки белка, его секреции и локализации на апикальной поверхности эпителиальных клеток [12]. O-гликозилирование происходит по остаткам серина и треонина, которыми богаты tandemные повторы MUC1-N субъединицы, и приводит к увеличению массы белка на 50–100% в зависимости от количества повторов. В нормальных клетках углеводные звенья предотвращают клатринзависимый эндоцитоз молекулы с поверхности клетки и маскируют белок от протеолитического расщепления внешними ферментами [9].

MUC1-C субъединица состоит из ассоциированного с MUC1-N внеклеточного сегмента (58 а.м.), трансмем-

бранного домена (28 а.м.) и цитоплазматической части (72 а.м.). В зависимости от N-гликозилирования внеклеточного домена молекулярная масса MUC1-C может варьировать от 17 до 25 кДа. Трансмембранный домен и семь остатков тирозина цитоплазматической части MUC1-C высоко консервативны у разных видов, что свидетельствует об их важной функциональной роли. Цитоплазматическая часть MUC1-C служит адаптером, который взаимодействует с факторами роста, киназами и другими белками, принимающими участие в передаче сигналов, регулирующих обмен веществ, пролиферацию, адгезию и апоптоз клеток [13, 14].

MUC1 как часть физиологического барьера защищает эпителиальные клетки от повреждений, вызванных свободными радикалами, низким pH, токсинами и другими факторами стресса, возникающими на границе раздела с внешней средой [8]. Механизмы опосредованных MUC1-защитных реакций изучены недостаточно. Однако показано, что эпителиальные клетки дыхательных путей контролируют вызванное бактериальной инфекцией воспаление за счет гиперпродукции MUC1 в ответ на продукцию фактора некроза опухолей (Tumor necrosis factor, TNF) и интерлейкина (Interleukin, IL) 8. Увеличение экспрессии MUC1, в свою очередь, приводит к подавлению передачи сигналов Toll-like рецепторами и снижению экспрессии IL8 [15]. Также известно, что гетеродимер MUC1 диссоциирует в ответ на продукцию провоспалительных цитокинов (интерферона-гамма или TNF), которые вызывают активацию шеддаз (протеолитических ферментов, срезающих белки с поверхности клеток). К ним относятся TNF-конвертирующие ферменты (TACE, ADAM17) и матричные металлопротеиназы. Эти ферменты вызывают высвобождение во внеклеточное пространство субъединицы MUC1-N, а также катализируют расщепление внеклеточного домена MUC1-C, генерируя тем самым небольшие пептидные фрагменты MUC1* и MUC1-CTF15, которые выступают как регуляторы транскрипции [9]. MUC1 взаимодействует с различными факторами транскрипции и непосредственно с промоторными элементами генов. Его присутствие в транскрипционных комплексах меняет набор и специфичность транскрипционных факторов. MUC1 взаимодействует с p53 и HIF-1 — двумя ключевыми факторами, регулирующими экспрессию генов метаболизма. Кроме того, MUC1 регулирует экспрессию генов, участвующих в процессах поглощения клеткой питательных веществ. Протеолитическое расщепление MUC1 приводит к изменениям в гликолизе, пентозофосфатном пути, цикле трикарбоновых кислот, биосинтезе жирных кислот [3].

Структурные варианты MUC1

В настоящее время описано образование 78 изоформ в результате сплайсинга мРНК MUC1. Выпадение при сплайсинге фрагментов матричной РНК приводит к образованию различных структурных вариантов молекулы MUC1. Изоформа мРНК MUC1/TM кодирует классический белок MUC1 (в некоторых публикациях обозначается как MUC1/REP). Известны изоформы мРНК, кодирующие секреторную форму MUC1/sec, лишенную трансмембранного домена, а также полноразмерные сплайсинг-варианты с добавлением аминокислот в регион tandemных повторов (MUC1/A, MUC1/B и др.) или выпадением аминокислот из региона tandemных повторов (MUC1/X, MUC1/Y, MUC1/Z и др.) [16]. Показано, что некоторые изоформы вовлечены в патогенез воспали-

тельных заболеваний. Например, изоформа MUC1/A часто регистрируется при синдроме сухости глаз. Развитие данной болезни коррелирует с хроническим воспалением. Экспериментально продемонстрирована способность MUC1/A и MUC1/B модулировать индукцию IL1 β и IL8 [17]. Изоформа с выпадением аминокислот из региона тандемных повторов (MUC1/Y) увеличивает онкогенный потенциал клеток рака простаты и ассоциирована с индукцией транскрипции провоспалительных цитокинов. Секретируемая изоформа MUC/sec также способна вызывать избыточную экспрессию цитокинов [18].

В дополнение к этому структурный полиморфизм MUC1 в значительной степени определяется и характером гликозилирования белка, который варьирует в зависимости от функциональной специализации клеток, степени их дифференцировки, а также может изменяться под действием физиологических и патофизиологических сигналов [8].

В раковых клетках происходят транскрипционные и пост-транскрипционные изменения набора структурных вариантов MUC1, приводящие к метаболическому перепрограммированию раковых клеток и приобретению ими подвижности. Вариабельность альтернативных форм мРНК MUC1 описана при воспалительных заболеваниях, доброкачественных изменениях эпителия и злокачественных новообразованиях [9]. Однако функциональное значение структурных вариантов MUC1 остается не до конца понятным.

Строение и функции MUC1 в раковой клетке

При опухолевой трансформации клеток эпителиального происхождения наблюдается как избыточная экспрессия MUC1, так и «молчание» гена. При экспрессии в раковых клетках MUC1 характеризуется гипогликозилированием, выраженным в изменении химической структуры и степени полимеризации гликанов (рис.). Гипогликозилирование открывает белок для протеолитического расщепления внеклеточными ферментами, что приводит к образованию растворимых форм. В норме растворимые

формы MUC1 детектируются методом иммуноферментного анализа в грудном молоке, периферической крови, моче человека. Растворимый MUC1, наряду с раково-эмбриональным антигеном, является одним из основных онкомаркеров при диагностике рака молочной железы (РМЖ). На поверхности MUC1 представлены углеводные антигены (Carbohydrate antigen, CA) 15.3 и 27.29 [19]. Процесс злокачественного роста сопровождается у больных РМЖ повышением уровня CA в сыворотке крови, который коррелирует с размерами опухоли. Однако чувствительность первичной диагностики по уровню CA в сыворотке больных РМЖ составляет 15–35%. Низкое содержание онкомаркера в сыворотке больного не гарантирует отсутствия злокачественного процесса, а повышение может быть связано с воспалительными процессами [20]. В то же время пациенты с прогрессирующим заболеванием при рецидиве и метастазировании имеют устойчиво высокий уровень CA, в связи с чем методы его определения рекомендованы для мониторинговых исследований и прогнозирования течения РМЖ. Следует отметить, что повышение уровня CA в сыворотке крови регистрируется при многих онкологических заболеваниях [21].

В раковых клетках наблюдается изменение локализации MUC1. С потерей полярности, характерной для эпителиальных клеток, MUC1 распределяется по всей клеточной поверхности. Изменение полярности также вызывает перераспределение на клеточной поверхности факторов роста [фактор роста ткани (CTGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF-A и B)], которые в норме сосредоточены на базолатеральной поверхности эпителиальных клеток [22]. Взаимодействие MUC1 с факторами роста привлекает киназы (ZAP-70, PKC-G, GSK-3b и c-Src), которые фосфорилируют аминокислоты цитоплазматической части MUC1 и запускают множественные сигнальные пути. Для MUC1-C субъединицы описана активация сигналов через MAPK, P13K/Akt, Wnt, STAT3 и NF-KB пути. Таким образом, MUC1 влияет на транскрипцию регуляторных генов, ассоциированных с опухолевой инвазивностью, метастазированием, ангиогенезом, пролиферацией, устойчивостью к апоптозу, лекарственной устойчивостью и воспалением [9].

394

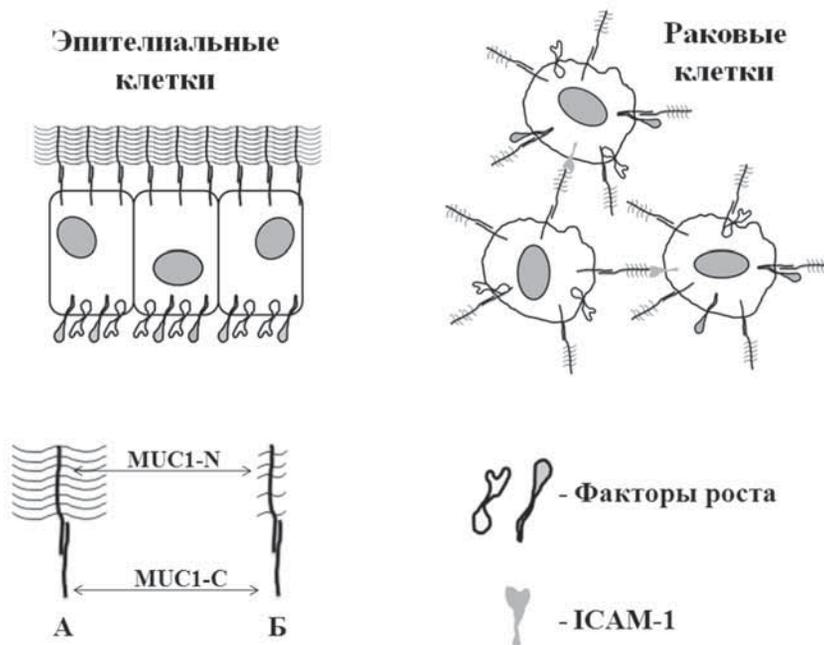


Рис. Схематичное изображение строения и распределения MUC1 на поверхности эпителиальных и раковых клеток: А — гликозилированный MUC1, Б — гипогликозилированный MUC1

Внеклеточная субъединица MUC1-N опосредует подвижность раковых клеток. MUC1-N включает адгезивные повторы, определяющие взаимодействие с молекулой ICAM-1, которая играет ключевую роль в миграции лимфоцитов [23]. ICAM-1 экспрессируется на поверхности различных клеток (например на эндотелиальных клетках сосудов, вилочковой железы, фибробластах и лейкоцитах периферической крови), присутствует в крови в растворимой форме в виде мономеров, гомо- и гетеродимеров [24, 25]. На примере клеток РМЖ показано, что во взаимодействии MUC1 и ICAM-1 немаловажную роль играет кальций. Кальциевые сигналы участвуют в реорганизации цитоскелета, что способствует подвижности раковых клеток [26]. Другая аминокислотная последовательность субъединицы MUC1-N (RYVPPSSTDR) участвует во взаимодействии с белком Src в местах контакта с эндотелиальными клетками, что приводит к передаче сигналов, регулирующих клеточную пролиферацию, адгезию и миграцию [27]. Таким образом, субъединица MUC1-N может управлять межклеточными взаимодействиями, способствуя метастазированию.

Роль MUC1 в ответе на гипоксию

Значение экспрессии MUC1 в прогрессии онкологических заболеваний подтверждают исследования, демонстрирующие роль MUC1 в регуляции метаболизма раковых клеток. Различные структурные варианты MUC1 оказывают влияние на уровень питательных веществ и процесс их обмена в клетках опухоли. Отличительной чертой неопластической клетки является повышенный метаболизм глюкозы, способствующий выживанию и пролиферации клеток в условиях гипоксии [28]. Гипоксией индуцированный фактор HIF-1a регулирует продукцию гликолитических ферментов, необходимых для пролиферирующих раковых клеток. MUC1 действует в качестве регулятора экспрессии, стабильности и активности HIF-1a. MUC1 физически взаимодействует с HIF-1a в качестве стабилизирующего белка. Такое взаимодействие напрямую регулирует поглощение глюкозы и обмен других веществ [22, 29].

Показано, что при гипоксии структурные варианты субъединицы MUC1-C накапливаются в ядре в ассоциации с β -катенином, что приводит к подавлению экспрессии E-кадгерина. Как следствие, происходит перестройка цитоскелета, способствующая уменьшению контактов между раковыми клетками, тем самым увеличивая инвазивный потенциал раковой клетки [28].

В микроокружении опухолевых клеток происходит снижение количества питательных веществ и кислорода. Чтобы выжить в гипоксической среде, раковые клетки адаптируются путем экспрессии проангиогенных факторов и стимуляции ангиогенеза. При гипоксии MUC1 индуцирует экспрессию проангиогенных факторов (CTGF, PDGF-B и фактор роста эндотелия сосудов VEGF-A), что

способствует формированию в опухоли структур, сходных с капиллярами, и прорастанию новых кровеносных сосудов [30, 31]. Такие наблюдения объясняют клинические выводы, которые подчеркивают связь избыточной экспрессии MUC1 с развитием метастазов и плохим прогнозом при раке поджелудочной железы, желчном пузыре, толстой кишки, молочной железы [32].

Заключение

MUC1 является полифункциональным белком, обладает высоким структурным разнообразием, позволяющим ему оказывать влияние на разные клеточные события. Структурные формы MUC1 присутствуют на поверхности клеток, в цитоплазме и ядре. В норме MUC1 через регуляцию работы ряда транскрипционных факторов модулирует обмен веществ и устойчивость к внешним воздействиям. При злокачественной трансформации MUC1 играет важную роль в модуляции транскрипции регуляторных генов, ассоциированных с инвазивностью, метастазированием, ангиогенезом, пролиферацией и устойчивостью к гипоксии, что в конечном итоге влияет на выживаемость раковых клеток. Другими словами, MUC1 является многоликим онкобелком, играющим ключевую роль в опухолевой прогрессии. Понимание роли экспрессии MUC1 в жизнедеятельности опухолевых клеток имеет значение для разработки новых мониторинговых и терапевтических подходов для лечения больных со злокачественными новообразованиями.

395

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (грант №16-14-10179).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов

А.В. Караулов — общий анализ проблематики, разработка общей концепции обзора; Н.Н. Гурина — анализ данных литературы и написание раздела «Строение и функции MUC1», рисунок; Д.В. Новиков — анализ литературного материала и написание раздела «Структурные варианты MUC1», рисунок; С.Г. Фомина — анализ литературы и написание раздела «Строение и функции MUC1 в раковой клетке»; В.В. Новиков — анализ данных литературы и написание раздела «Роль MUC1 в ответе на гипоксию».

ЛИТЕРАТУРА

1. Bergstrom KS, Xia LJ. Mucin-type O-glycans and their roles in intestinal homeostasis. *Glycobiology*. 2013;23(9):1026–1037. doi: 10.1093/glycob/cwt045.
2. Tailford LE, Crost EH, Kavanaugh D, Juge N. Mucin glycan foraging in the human gut microbiome. *Front Genet*. 2015;6:81. doi: 10.3389/fgene.2015.00081.
3. Corfield AP. Mucins: a biologically relevant glycan barrier in mucosal protection. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1850(1):236–252. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.05.003.
4. Ambort D, van der Post S, Johansson ME, et al. Function of the CysD domain of the gel-forming MUC2 mucin. *Biochem J*. 2011;436(1):61–70. doi: 10.1042/BJ20102066.
5. Verdugo P. Supramolecular dynamics of mucus. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(11):a009597. doi: 10.1101/cshperspect.a009597.
6. Jonckheere N, Skrypek N, Van Seuning I. Mucins and pancreatic cancer. *Cancers (Basel)*. 2010;2(4):1794–1812. doi: 10.3390/cancers2041794.
7. Pelaseyed T, Bergstrom JH, Gustafsson JK, et al. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense

- line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunol Rev.* 2014;260(1):8–20. doi: 10.1111/imr.12182.
8. Joshi S, Kumar S, Choudhury A, et al. Altered Mucins (MUC) trafficking in benign and malignant conditions. *Oncotarget.* 2014;5(17):7272–7284. doi: 10.18632/oncotarget.2370.
 9. Nath S, Mukherjee P. MUC1: a multifaceted oncoprotein with a key role in cancer progression. *Trends Mol Med.* 2014;20(6):332–342. doi: 10.1016/j.molmed.2014.02.007.
 10. Levitin F, Stern O, Weiss M, et al. The MUC1 SEA module is a self-cleaving domain. *J Biol Chem.* 2005;280(39):33374–33386. doi: 10.1074/jbc.M506047200.
 11. Hattrup CL, Gendler SJ. Structure and function of the cell surface (tethered) mucins. *Annu Rev Physiol.* 2008;70:431–457. doi: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100659.
 12. Parry S, Hanisch FG, Leir SH, et al. N-Glycosylation of the MUC1 mucin in epithelial cells and secretions. *Glycobiology.* 2006;16(7):623–634. doi: 10.1093/glycob/cwj110.
 13. Raina D, Kosugi M, Ahmad R, et al. Dependence on the MUC1-C oncoprotein in non-small cell lung cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2011;10(5):806–816. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-1050.
 14. Yin L, Kufe D. MUC1-C oncoprotein blocks terminal differentiation of chronic myelogenous leukemia cells by a ROS-mediated mechanism. *Genes Cancer.* 2011;2(1):56–64. doi: 10.1177/1947601911405044.
 15. Kyo Y, Kato K, Park YS, et al. Antiinflammatory role of MUC1 mucin during infection with nontypeable Haemophilus influenzae. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012;46(2):149–156. doi: 10.1165/rcmb.2011-0142OC.
 16. Zhang L, Vlad A, Milcarek C, Finn OJ. Human mucin MUC1 RNA undergoes different types of alternative splicing resulting in multiple isoforms. *Cancer Immunol Immunother.* 2013;62(3):423–435. doi: 10.1007/s00262-012-1325-2.
 17. Imbert-Fernandez Y, Radde BN, Teng Y, et al. MUC1/A and MUC1/B splice variants differentially regulate inflammatory cytokine expression. *Exp Eye Res.* 2011;93(5):649–657. doi: 10.1016/j.exer.2011.08.004.
 18. Ilkovich D, Carrio R, Lopez DM. Mechanisms of antitumor and immune-enhancing activities of MUC1/sec, a secreted form of mucin-1. *Immunol Res.* 2013;57(1–3):70–80. doi: 10.1007/s12026-013-8451-6.
 19. Kirwan A, Utratna M, O'Dwyer ME, et al. Glycosylation-based serum biomarkers for cancer diagnostics and prognostics. *Biomed Res Int.* 2015;2015:490531. doi: 10.1155/2015/490531.
 20. Wang T, Zheng XJ, Ji YL, et al. Tumour markers in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(4):587–591.
 21. Treon SP, Maimonis P, Bua D, et al. Elevated soluble MUC1 levels and decreased anti-MUC1 antibody levels in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2000;96(9):3147–3153.
 22. Sahraei M, Roy LD, Curry JM, et al. MUC1 regulates PDGFA expression during pancreatic cancer progression. *Oncogene.* 2012;31(47):4935–4945. doi: 10.1038/onc.2011.651.
 23. Kufe DW. MUC1-C oncoprotein as a target in breast cancer: activation of signaling pathways and therapeutic approaches. *Oncogene.* 2013;32(9):1073–1081. doi: 10.1038/onc.2012.158.
 24. Новиков В.В., Бабаев А.А., Кравченко Г.А. и др. Растворимые ассоциаты молекул адгезии CD54 и CD18 в сыворотке крови человека // *Иммунология.* — 2008. — Т.29. — №4. — С. 220–223. [Novikov VV, Babayev AA, Kravchenko GA, et al. Soluble associates of adhesion molecules CD54 and CD18 in the human serum. *Immunologiya (Moskva).* 2008;29(4):220–223. (In Russ).]
 25. Новиков В.В., Шумилова С.В., Новиков Д.В. и др. Генетическая нестабильность в локусе RS5498 E469K (A/G) гена ICAM-1 у больных раком толстой кишки и молочной железы // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 2015. — Т.160. — №12. — С. 783–786. [Novikov VV, Shumilova SV, Novikov DV, et al. Geneticheskaya nestabil'nost' v lokuse RS5498 E469K (A/G) gena ICAM-1 u bol'nykh rakom stolstoi kishki i molochnoi zhelez. *Biull Eksp Biol Med.* 2015;160(12):783–786. (In Russ).]
 26. Haddon L, Hugh J. MUC1-mediated motility in breast cancer: a review highlighting the role of the MUC1/ICAM-1/Src signaling triad. *Clin Exp Metastasis.* 2015;32(4):393–403. doi: 10.1007/s10585-015-9711-8.
 27. Bitler BG, Menzl I, Huerta CL, et al. Intracellular MUC1 peptides inhibit cancer progression. *Clin Cancer Res.* 2009;15(1):100–109. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1745.
 28. Chen JQ, Russo J. Dysregulation of glucose transport, glycolysis, TCA cycle and glutaminolysis by oncogenes and tumor suppressors in cancer cells. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1826(2):370–384. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.06.004.
 29. Riganti C, Gazzano E, Polimeni M, et al. The pentose phosphate pathway: an antioxidant defense and a crossroad in tumor cell fate. *Free Radic Biol Med.* 2012;53(3):421–436. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.05.006.
 30. Klinge CM, Radde BN, Imbert-Fernandez Y, et al. Targeting the intracellular MUC1 C-terminal domain inhibits proliferation and estrogen receptor transcriptional activity in lung adenocarcinoma cells. *Mol Cancer Ther.* 2011;10(11):2062–2071. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0381.
 31. Kitamoto S, Yokoyama S, Higashi M, et al. MUC1 enhances hypoxia-driven angiogenesis through the regulation of multiple proangiogenic factors. *Oncogene.* 2013;32(39):4614–4621. doi: 10.1038/onc.2012.478.
 32. Cardaci S, Ciriolo MR. TCA cycle defects and cancer: when metabolism tunes redox state. *Int J Cell Biol.* 2012;2012:161837. doi: 10.1155/2012/161837.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Караулов Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 6351373, **e-mail:** drkaraulov@mail.ru, **SPIN-код:** 4122-5565, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-1930-5424>

Гурина Наталья Николаевна, аспирант кафедры молекулярной биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»
Адрес: 603950, Н. Новгород, ГСП-20, пр. Гагарина, д. 23, **тел/факс:** +7 (831) 419-90-64, **e-mail:** natalydz91@gmail.com, **SPIN-код:** 4902-2708, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8025-7292>

Новиков Дмитрий Викторович, кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник Центра молекулярной биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»
Адрес: 603950, Н. Новгород, ГСП-20, пр. Гагарина, д. 23, **тел/факс:** +7 (831) 419-90-64, **e-mail:** novikov.dv75@mail.ru, **SPIN-код:** 6801-1613, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7049-6935>

Фомина Светлана Григорьевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник Центра молекулярной биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»
Адрес: 603950, Н. Новгород, ГСП-20, пр. Гагарина, д. 23, **тел/факс:** +7 (831) 419-90-64, **e-mail:** svetafor22@mail.ru, **SPIN-код:** 4242-9550, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6610-1774>

Новиков Виктор Владимирович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой молекулярной биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»
Адрес: 603950, Н. Новгород, ГСП-20, пр. Гагарина, д. 23, **тел/факс:** +7 (831) 419-90-64, **e-mail:** mbre@mail.ru, **SPIN-код:** 5492-7871, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2449-7213>