

О.О. Фільченков

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2025.01.013>

## БАЗИГІН ЯК ПУХЛИНО-АСОЦІЙОВАНИЙ ГЛІКОПРОТЕЇН ТА ЙОГО ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

**Ключові слова:** CD147, стійкість до апоптозу, пошкодження ДНК, стовбурові пухлинні клітини, традиційні проти-пухлинні препарати, промонева терапія, прогностичний біомаркер, рідини організму, доклінічні дослідження, клінічні дані.

Базигін (також відомий як TCSF, EMMPRIN, CD147 або HAb18G) є трансмембранним глікопротеїном I типу, що належить до надродини імуноглобулінів. Існують щонайменше чотири ізоформи базигіну людини, які утворюються шляхом альтернативного сплайсингу, з базигіном-2 (BSG) як прототиповою ізоформою. BSG посттрансляційно модифікується через N-глікозилювання та існує у високо- або низькоглікозилюваних формах. На додачу до трансмембранної форми, BSG також вивільняється з клітин у секретованій формі (через відокремлення з поверхні клітин ектодомену після його протеолітичного відщеплення) або у повнорозмірній формі у складі позаклітинних везикулів. Окрім участі у регулюванні широкого спектра фізіологічних процесів, BSG надмірно експресується в багатьох типах злоякісних новоутворень та залучений до ключових шляхів або процесів, пов'язаних з прогресією онкологічного захворювання та розвитком рецидивів. Цей огляд сфокусований на важливому значенні BSG у регуляції проліферації, апоптозу, міграції та інвазії пухлинних клітин, епітеліально-мезенхімального переходу, виживаності пухлинних стовбурових клітин, пухлинному ангиогенезі та лімфангіогенезі, метастатичній дисемінації пухлинних клітин, ухилянні від протипухлинного імунітету та розвитку стійкості до лікувальних заходів. Крім того, коротко обговорюється прогностичне значення як трансмембранних, так й секретованих форм BSG для різних форм злоякісних новоутворень.

Базигін (також відомий як TCSF, EMMPRIN, CD147 або HAb18G) вперше був виявлений та ідентифікований у 80-х роках минулого століття в лабораторії С. Biswas як один із продуктів пухлинних клітин [1, 2]. Надалі білок, що стимулює вироблення колагенази фібробластами, був виділений з клітин раку легені людини й отримав назву TCSF (tumor cell-derived collagenase stimulatory factor) [3]. Пізніше з урахуванням ролі TCSF як одного з індукторів позаклітинних матриксних металопротеїназ (MMP), він був перейменований на EMMPRIN (extracellular matrix metalloproteinase inducer) [4]. Тепер для позначення зазначеного білка використовується офіційне найменування “базигін” (basigin; basic immunoglobulin family), вперше запропоноване в 1990 р. японськими дослідниками [5]. Після VI Міжнародної робочої наради з диференційних антигенів лейкоцитів людини (Кобе, Японія, 1996) білок став також знамим як антиген CD147 [6].

Базигін належить до надродини імуноглобулінів [7, 8] та відрізняється від інших глікопротеїнів плазматичних мембран високим рівнем глікозилювання. Його молекулярна маса (м.м.) коливається від 42,2 до 66,0 кДа залежно від ступеня глікозилювання; м.м. неглікозилюваної форми —

27 кДа [7]. Ген BSG людини локалізований на короткому плечі 19-ї хромосоми, локус 19p13.3. Виявлено щонайменше чотири ізоформи базигіну, що утворюються в результаті альтернативного сплайсингу: базигін-1 (форма, специфічна для клітин епітелію сітківки), базигін-2, базигін-3 й базигін-4. Найбільш поширеною формою є базигін-2, аналізу результатів досліджень якої присвячена дана робота. Тому в подальшому тексті вказана форма позначатиметься як базигін.

Базигін є трансмембранним білком I типу, який здатний утворювати димери як у цис-, так й в транс-положенні [9, 10]. Позаклітинна частина базигіну містить три сайти N-глікозилювання (Asn<sup>44</sup>, Asn<sup>152</sup>, Asn<sup>186</sup>), яке відіграє важливу роль у стимуляції продукції MMP [11, 12]. Внаслідок посттрансляційної модифікації утворюються форми базигіну високого або низького ступеню глікозилювання (~40–60 кДа та ~32 кДа, відповідно). Завдяки трансмембранній ділянці базигіну реалізується його взаємодія з іншими трансмембранними білками, тоді як цитоплазматичний домен CD147 бере участь у передачі різних регуляторних сигналів усередину клітини [7]. Важливим у механізмах дії базигіну є утворення його секретованих форм. Вони вивільняються з клітин у

виділі, повнорозмірної форми базигіну [13] або його функціонального N-кінцевого домену, який утворюється після розщеплення трансмембранної форми CD147 металопроїєїназою MT1-MMP [14]. Альтернативний шлях пов'язаний з вивільненням з пухлинних клітин мікровезикул, що містять повнорозмірну форму базигіну [15]. Показано, що секретований базигін здатен підтримувати проліферацію пухлинних клітин шляхом утворення димерних форм з базигіном плазматичної мембрани [16].

Плейотропні функції базигіну реалізуються шляхом його взаємодії з численними білками-партнерами, серед яких слід зазначити монокарбоксилатні транспортери (MCT), циклофіліни (A та B), інтегрини ( $\alpha_3\beta_1$ ,  $\alpha_6\beta_1$  та  $\alpha_M\beta_2$ ), Р-глікопротеїн, CD44, CD43, CD98,  $\gamma$ -секретаза, NOD2,  $\gamma$ -катенін, тромбоцитарний глікопротеїн VI (GPVI), S100A9, аполіпопротеїн D, кавеолін-1 та анексин A2 [7, 17, 18]. Саме взаємодія базигіну із зазначеними партнерами опосередковує міжклітинний зв'язок та призводить до активації в клітинах різноманітних сигнальних шляхів, включаючи ті, які залучені до злоякісної трансформації й пухлинної прогресії. Приміром, зв'язування базигіну з циклофіліном A (один з природних лігандів базигіну) може прямо чи опосередковано активувати такі онкогенні сигнальні шляхи, як PI3K/AKT, Wnt/ $\beta$ -катенін, MAPK, STAT3, Notch та NF- $\kappa$ B, сприяючи, таким чином, проліферації та інгібуванню апоптозу пухлинних клітин, утворенню метастатичних вогнищ, ангіогенезу, розвитку стійкості до лікарських засобів, та збільшуючи виживаність пухлинних стовбурових клітин (ПСК) [19].

**Мета даного огляду** — аналіз останніх досягнень у галузі вивчення ролі базигіну у розвитку злоякісних новоутворень різної локалізації та генезу, а також перспектив його використання як маркера прогнозу перебігу онкологічного захворювання.

### УЧАСТЬ БАЗИГІНУ У РОЗВИТКУ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ

**Регуляція проліферації та апоптозу пухлинних клітин.** Базигін пов'язаний з регуляцією проліферативної активності пухлинних клітин [20, 21]. Результати імуногістохімічного аналізу у хворих на рак сівового міхура (PCM) показали, що експресія CD147 у тканині пухлин з високим ступенем проліферації (III та IV стадії) суттєво вище за таку у пухлинній тканині з низькою проліферацією клітин (I та II стадії) [20]. На ряді моделей пухлинних клітин (наприклад, гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), раку шлунка (РШ), раку підшлункової залози (РПЗ), раку легень, гострої мієлоїдної лейкемії показано, що пригнічення активності гена *BSG* за допомогою технології РНК-інтерференції супроводжується інгібуванням їх проліфе-

рації [22–26]). Показано залучення до реалізації проліферативної активності CD147 рецептора VEGF-2 [21], PI3K/AKT/MDM2-, ERK1/2- або NF- $\kappa$ B-залежних сигнальних шляхів [22, 23, 26], білка гасдерміну D [20] (сприяє піроптозу клітин шляхом формування отворів в їх цитоплазматичних мембранах [27]). Функція базигіну як стимулятора проліферації клітин може бути пов'язана з регуляцією клітинного метаболізму глюкози [22]. Примітно, що при гіперекспресії мікроРНК miR-890 і miR-485-5p, однією з мішеней яких служить ген *BSG*, відзначено інгібування проліферації та інвазії клітин тричі-негативного раку молочної залози (PM3) та раку товстої та прямої кишки (РТПК), відповідно [28, 29].

Інший механізм базигін-опосередкованої стимуляції проліферації пухлинних клітин пов'язаний з дією циклофіліну A. При цьому попередня обробка клітин антитілами проти CD147 блокує ріст-стимулюючий ефект циклофіліну A, який фосфорилує та активує ERK1/2 та p38 кінази в ініційованих до проліферації клітинах [30].

Механізми антиапоптотичної дії базигіну включають, серед іншого, регуляцію експресії білків родини BCL-2 та пригнічення активності каспаз-3 та -7 [21, 31]. Цікаво, що низькомолекулярна сполука HA-08, яка вибірково пригнічує активність базигіну, здатна індукувати апоптоз пухлинних клітин різного гістогенезу шляхом порушення взаємодії між CD147 й CD44 та пригнічення сигнального шляху JAK/STAT3/BCL-2 [32].

У цьому контексті безперечний інтерес становлять дані про роль базигіну у формуванні стійкості пухлинних клітин до аноїкозу — особливої форми апоптотичної загибелі клітин, що викликається втратою контакту клітин з адгезивним субстратом. На моделі клітин SMMC-7721 ГЦК, адаптованих до росту в суспензійній культурі, показано участь антигену CD147 у забезпеченні їхнього виживання шляхом стимуляції міжклітинних контактів та утворення кластерів [33]. При цьому виявлено залучення кінази AKT до формування CD147-залежної стійкості до аноїкозу клітин ГЦК. В іншому дослідженні вивчали залежність формування агрегатів та виживання клітин PM3 (після їх відкріплення від субстрату) від рівня експресії в них базигіну [34]. Виявилось, що клітини ліній MDA-MB-231 та MDA-MB-436 з високим вмістом CD147 утворюють менш компактні агрегати з більшою площею поверхні та більшою кількістю живих клітин порівняно з такими, у яких рівень експресії CD147 був незначним. Сайленсинг гена *BSG* викликає анаїкоз пухлинних клітин, що підтверджується активацією каспази-3 та підвищенням вмісту фрагментованої ДНК. Встановлено також, що стимульоване базигіном виживання клітин PM3 у складі рухомих агрегатів опосередковується залежним від кінази

ERK1/2 зниженням рівня проапоптотичного білка BIM [34].

**Регуляція інвазивного потенціалу пухлинних клітин.** Інвазія пухлини є багатоетапним та складним процесом, який включає ослаблення міжклітинних контактів, адгезію клітин до позаклітинного матриксу (ПКМ) та їх міграцію. Ключовими молекулами, що беруть участь у ремоделюванні ПКМ, є численні протеази (ММР, катепсини, активатор плазміногену урокіназного типу (uPA), плазмін тощо), які продукуються пухлинними клітинами та/або клітинами стромального мікрооточення. Крім цього, важливу роль у здатності пухлинних клітин до інвазії відіграють зміни пухлинного мікрооточення, які сприяють виживанню та проліферації таких клітин.

Численні дані свідчать про пряму або опосередковану участь базигіну в стимуляції інвазивного потенціалу пухлинних клітин. Так, надекспресія CD147 у пухлинних клітинах була пов'язана зі збільшенням експресії та продукції певних ММР, включаючи ММР-1, -2, -3, -9, -14, або uPA, які сприяють руйнуванню ПКМ [35]. Сайленсинг гена *BSG* в клітинах меланоми змінює клітинну локалізацію  $\beta_1$ -інтегрину, приводить до активації кінази FAK та послаблює адгезивність клітин до колагенів I та IV типів [36]. Результати, нещодавно отримані Р. Дана та співавт. [37], свідчать про те, що індукована надмірна експресія CD147 у клітинах холангіокарциноми зменшує їх здатність до адгезії та підвищує інвазивну активність у порівнянні з клітинами вихідної лінії. При цьому в клітинах із надмірною експресією CD147 експресія молекул адгезії ICAM-1 та Е-кадгерину послаблюється.

У дослідженнях *in vitro* встановлено, що додавання екзогенного CD147 посилює рухову активність клітин меланоми, тоді як сайленсинг гена *BSG* має протилежний ефект [21]. При вивченні механізму такої дії базигіну виявлено його залежність від HIF-2 $\alpha$ -опосередкованої регуляції експресії рецептора VEGFR-2/KDR. Трансфекція клітин плоскоклетинного раку ротової порожнини (ПРРП) вектором, який містить *BSG*, призводить до посилення їх рухомості [38]. Зміну міграційної активності пухлинних клітин автори пов'язують зі здатністю CD147 послаблювати взаємодію Е-кадгерину з  $\beta$ -катеніном (внаслідок інгібування експресії Е-кадгерину), що сприяє потраплянню  $\beta$ -катеніну до ядра. Сайленсинг гена *BSG* у пухлинних клітинах шийки матки приводить до зниження внутрішньоклітинного вмісту нейтральних ліпідів, що супроводжується пригніченням здатності таких клітин до спонтанної міграції [39]. Крім того, показано пряму участь CD147 у процесах перетворення фібробластів на пухлино-асоційовані фібробласти [40]. Так, спільне культивування фібробластів із клітинами РМЗ або обробка фібро-

бластів кондиційованим середовищем клітин РМЗ чи рекомбінантним базигіном сприяють значному підвищенню міграційної активності пухлинних клітин.

На моделях ПРРП *in vitro* показано, що як циклофілін А (ліганд CD147), так й хемокін SDF-1 (ліганд рецептора CXCR4) викликають значне підвищення інвазивного потенціалу пухлинних клітин, і цей ефект суттєво зменшується після додавання антитіл проти CD147 [41, 42]. Інвазивна активність клітин РШ [23] або гліоми [31] значно зменшується після сайленсингу гена *BSG*. Інгібування гена *BSG* у клітинах РШ призводить до пригнічення фосфорилування ERK1/2 (але не інших MAP-кіназ) [23], тоді як у випадку клітин гліоми лінії U251 може знижувати рівень ММР-2 та ММР-9 [31]. Вкрай цікавими є нещодавно отримані відомості щодо критичної ролі CD147 у колективній інвазії пухлинних клітин [43]. Як свідчать отримані результати, посилена експресія CD147 на інвазивному фронті згуртованої багатоклітинної групи клітин ГЦК сприяє їх інвазії через стимуляцію експресії катепсину В.

**Епітеліально-мезенхімальний перехід.** Глікопротеїн CD147 є важливим регулятором епітеліально-мезенхімального переходу (ЕМП). У низці досліджень *in vitro* було переконливо доведено, що підвищення експресії базигіну в пухлинних клітинах різного генезу супроводжується різким зниженням експресії Е-кадгерину (CD324; маркер епітеліальних клітин) та/або навпаки [37, 39, 44–47]. При додаванні екзогенного базигіну до клітин раку стравоходу, що культивуються в умовах гіпоксії (1% O<sub>2</sub>), також відзначається зниження експресії гена та білка Е-кадгерину, на тлі підвищення експресії фібронектину, специфічного для фібробластів білка FSP1,  $\alpha$ -актину гладком'язових клітин ( $\alpha$ -SMA) та фактора транскрипції SNAIL1 [48]. Імуногістохімічний аналіз зразків пухлинної тканини хворих на ГЦК або ПРРП підтверджує зворотну кореляцію між рівнями CD147 та Е-кадгерину [39, 46], що ймовірно пов'язано зі стимуляцією базигіном ендцитозу та деградації Е-кадгерину у лізосомах клітин ГЦК [49]. Обговорюється також роль трансформуючого фактора росту типу  $\beta$  та внутрішньоклітинного сигналіну, що ініціюється цим цитокіном, у реалізації ЕМП пухлинних клітин за участю глікопротеїну CD147 [44, 46].

**Підтримання та функціонування популяції пухлинних стовбурових клітин.** Складаючи лише незначну частину всіх клітинних елементів новоутворення, популяція неопластичних клітин, які отримали назву ПСК, має критичне значення для розвитку злоякісної пухлини, виникненню рецидивів та метастазів [50]. ПСК дають початок більш диференційованим клітинам-нащадкам, які становлять основну масу новоутворення та визначають внутрішньопухлинну гетерогенність. Відомо,

що пухлинні клітини різного генезу з високим рівнем експресії CD147 на клітинній поверхні виявляють властивості ПСК, такі як інвазивна активність, незалежна від закріплення клітин проліферація, утворення сфероїдів, стійкість до терапевтичних засобів, вищий онкогенний потенціал в умовах *in vivo* [51–55]. Важливою особливістю ПСК-подібних клітин різних солідних пухлин з високим рівнем CD147 є коекспресія на цитоплазматичних мембранах інших маркерів ПСК, таких як CD44, CD133, CD243 або CD338 [51–54].

Базигін може грати фундаментальну роль у реалізації властивостей, притаманних ПСК. Показано, наприклад, що моноклональні антитіла (МкАт) проти CD147 інгібують *in vitro* чисельність субпопуляції ПСК в постійних лініях РПЗ та їх здатність формувати сфероїди, а також підвищують чутливість цих клітин до гемцитабіну або іонізуючого опромінення внаслідок блокування передачі регуляторних сигналів через шлях CD44s–pSTAT3 [56]. Сайленсинг гена *BSG* в ПСК-подібних клітинах, отриманих з лінії HT-29 (РТПК), приводить до зниження їх інвазивного потенціалу [57]. Як встановили Y. Meng та співавт., вміст позаклітинного циклофіліну А у кондиційованому середовищі клітин РМЗ, що культивуються після відкріплення від адгезивного субстрату, значно перевищують такий у клітинах, що ростуть у вигляді моношару [58]. При цьому додавання рекомбінантного циклофіліну А до клітин РМЗ сприяє їх перетворенню на ПСК-подібні залежним від CD147 чином.

Як виявилось, базигін може брати участь у підтриманні та функціонуванні популяції лейкоцитних стовбурових клітин (ЛСК) Є дані про високий рівень експресії білка CD147 на цитоплазматичних мембранах клітин всіх проаналізованих підтипів (M1, M2, M3, M5 та M5a) гострої мієлоїдної лейкоїї [59]. Примітно, що в цих клітинах виявлено значущу коекспресію CD147 з антигенами CD34 та CD371, характерними для ЛСК [60]. Ці дані припускають існування у хворих на гостру мієлоїдну лейкоїю субпопуляцій CD34<sup>+</sup>/CD147<sup>+</sup> та CD371<sup>+</sup>/CD147<sup>+</sup> клітин, які здатні проявляти функціональні властивості ЛСК.

**Регуляція пухлинно-асоційованого ангіогенезу та лімфангіогенезу.** Загальновизнано, що утворення нових кровоносних судин з уже наявних, тобто ангіогенез, реалізується шляхом взаємодії між ендотеліальними клітинами, секретованими біорегуляторами та компонентами ПКМ. Відомо кілька механізмів участі базигіну у процесі неопластичного ангіогенезу:

- Глікопротеїн CD147 пухлинних клітин стимулює вироблення фібробластами різних типів MMP, в результаті протеолітичної дії яких із ПКМ вивільняється секретована форма VEGF [61, 62].
- Базигін сприяє продукції пухлинними клітинами *in vitro* та *in vivo* біологічно активного VEGF [63]. При цьому в пухлинах з високим рівнем антигену CD147 зазначено достовірне підвищення щільності мікросудин [63].
- Базигін підвищує рівень експресії рецептора VEGFR-2/KDR на ендотеліоцитах та продукцію ними VEGF, що стимулює проліферацію клітин ендотелію та утворення з них каналоподібних структур [64]. До того, стимулюючи VEGF-опосередковану димеризацію VEGFR-2 і подальшу передачу регуляторного сигналу всередину клітини, CD147 здатний виступати як функціональний корецептор VEGFR-2/KDR [65].
- Базигін стимулює продукцію пухлинними та ендотеліальними клітинами активатора плазміногену uPA та експресію його рецептора uPAR на пухлинних клітинах [66]. Як один з ключових регуляторів протеолізу білків ПКМ, uPA впливає не тільки на проліферацію, але і на міграцію клітин судинної стінки.
- Проангіогенну активність ендотеліальних клітин також здатні індукувати секретовані пухлинними клітинами мембранні мікровезикули, що містять CD147 [67].
- В умовах гіпоксії секреція пухлинними клітинами цитокіну IGF-I (insulin-like growth factor-I), що активує утворення нових кровоносних судин регулюється базигіном [68]. При цьому IGF-I, своєю чергою, стимулює експресію гена та білка CD147 в пухлинних клітинах та ендотеліоцитах.

Питання участі базигіну в пухлинно-асоційованому лімфангіогенезі поки що залишаються мало вивченими. W. Guo зі співавт. [38] нещодавно встановили здатність глікопротеїну CD147 стимулювати лімфангіогенез та ангіогенез при раку шийки матки. Примітно, що зазначені ефекти базигіну опосередковуються через активацію в клітинах пухлинних генів ацетил-КоА-карбоксилази 1 (ACACA) і синтази жирних кислот (FASN) — ферментів, що каталізують ліпогенез. Визначено кореляційний зв'язок між високими рівнями експресії CD147 та щільністю лімфатичних судин у лімфатичних вузлах хворих на меланому [69]. Результати експериментів з використанням клітин ендотелію, одержаних з лімфатичних судин шкіри людини, показали, що рекомбінантний базигін значно посилює лімфангіогенез *in vitro*. До того, після сайленсингу гена *BSG* у клітинах меланоми відзначається суттєве зниження кількості метастатичних вогнищ у лімфатичних вузлах, легенях та печінці тварин-пухлиноносіїв [69]. Таким чином, накопичені дані свідчать про залучення базигіну до механізмів прогресії злоякісних новоутворень, які пов'язані зі стимуляцією як ангіогенезу, так й лімфангіогенезу.

**Формування метастатичних вогнищ.** Загально-визнано, що метастазування пухлини — одна з основних причин неефективності лікування та високої смертності онкологічних хворих. Формування вторинних вогнищ пухлинного росту (метастазів) є складним, багатоетапним процесом, який починається з від'єднання клітин від первинної маси пухлини [70]. Зокрема, внаслідок зниження експресії або повної втрати молекул міжклітинних та клітинно-матриксних контактів утворюється популяція дисемінованих пухлинних клітин (ДПК). CD147 здатний стимулювати формування нових кровоносних та лімфатичних судин з підвищеною проникністю, що створює сприятливі умови для потрапляння пухлинних клітин до кровотоку [71]. Хоча у судинну мережу може потрапляти значна кількість пухлинних клітин (ЦПК) гине. Виживанню ЦПК у таких несприятливих умовах сприяє утворення циркулюючих кластерів, до складу яких входять лише ЦПК або ЦПК та клітини імунної системи. Опосередковані базигіном стимуляція міжклітинних контактів, утворення кластерів та ухилення від загибелі шляхом антоїкозу вважаються важливими елементами підтримки життєздатності пухлинних клітин [33, 34]. У ряді робіт наводяться переконливі аргументи на користь важливої ролі білка CD147 у стимуляції проліферації, незалежної від закріплення до субстрату пухлинних клітин [53, 72]. Крім того, підвищенню виживання, міграції, інвазивного потенціалу пухлинних клітин та, відповідно, утворенню метастазів може сприяти процес ЕМП, регулювання якого базигіном було розглянуто нами вище.

Після вдалої екстравазації пухлинні клітини (які з ЦПК знову перетворюються на ДПК) потрапляють у віддалені тканини та органи, де, залежно від контактів з мікрооточенням, що включає преметастатичні ніші, опиняються у стані метастатичного росту, загибелі або спокою [70]. При цьому контакти інтегринів з білками ПКМ в периваскулярній тканині розглядаються як визначальні для того, чи колонізовані ДПК будуть продовжувати проліферувати або перейдуть в стан спокою [73]. Як показали G. Feigelman та співав. [74], знижена експресія CD147 у клітинах СТ26-KD карциноми товстої кишки миші може обмежувати їх здатність виходити зі стану спокою.

Про значну роль CD147 у метастазуванні пухлин свідчать дані про те, що мРНК базигіну часто активується в клітинах мікрометастазів, що виявляються в кістковому мозку у хворих на рак передміхурової залози або РМЗ [75]. До того, близько 90% мікрометастатичних клітин, виділених з кісткового мозку 55 хворих на РМЗ, виявились CD147-позитивними [76]. Встановлено позитивну кореляцію між рівнем базигіну та ризиком метастазування в лімфатичні

вузли у хворих на недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) та плоскоклітинний рак язика [77, 78]. Відомості про потужну антиметастатичну дію малих інтерферуючих РНК проти гена *BSG*, метузумабу (IgG1 химерне антитіло проти CD147) або сполуки 72 (інгібітор глікозилювання CD147) [79–81] також підтверджують факт безпосередньої участі CD147 в утворенні метастазів.

В останнє десятиліття було розкрито низку інтимних механізмів метастазування пухлин, пов'язаних з особливостями клітин строми органів-мішеней. Встановлено, наприклад, як різні компоненти мікросередовища кісткового мозку сприяють утворенню вторинних пухлинних вузлів у кістках скелета [82]. Отримано дані, що свідчать про участь остеобластів, що секретують цитокін RANKL (ліганд рецептора активатора ядерного фактора NF- $\kappa$ B), у залежному від базигіну літичному ураженні кісткової тканини, спричиненому метастазами раку легені [83]. Примітно, що лептин, який активно продукується адипоцитами кісткового мозку [84], здатний, подібно до RANKL, стимулювати експресію гена *BSG* в пухлинних клітинах [85].

**Порушення протипухлинної імунної відповіді.** Для розуміння ролі CD147 у механізмах “вслизання” пухлини від імунної відповіді важливо відзначити, що спочатку цей глікопротеїн був ідентифікований як антиген, пов'язаний з активацією Т-клітин [86]. Дослідження останнього часу свідчать про безпосередню участь базигіну у створенні імуносупресивного мікрооточення пухлини. Так, X. Li та співавт. [87] виявили кореляцію між змінами популяційного складу лімфоцитів, що інфільтрують пухлину (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs), та експресією CD147 у клітинах пухлин хворих на ГЦК. Зокрема, спостерігалася позитивна кореляція між рівнем експресії базигіну та часткою в популяції CD3<sup>+</sup> TILs регуляторних FOXP3<sup>+</sup> клітин з імуносупресивними властивостями. При цьому рівень експресії антигену CD147 негативно корелював з відсотковим співвідношенням інфільтруючих пухлину природних клітин-кілерів (CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), природних Т-клітин-кілерів (CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) та CD8<sup>+</sup> цитотоксичних Т-лімфоцитів. При вивченні рівня експресії базигіну на CD8<sup>+</sup> TILs у хворих на НДРЛ був нещодавно виявлений достовірний зв'язок між високою частотою CD147<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> TILs та несприятливим прогнозом [88], що автори пов'язують з роллю CD147 як негативного регулятора вмісту та функціонального стану в пухлині CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитів. Оскільки CD147 може опосередковувати взаємодію CD8<sup>+</sup> TILs з пухлинними клітинами, блокаду цього глікопротеїну слід розглядати як перспективний підхід до імунотерапії онкологічних хворих.

**Розвиток стійкості неопластичних клітин до дії протипухлинних лікарських засобів.** Наявність зв'язку між лікарською стійкістю онкологічних

хворих і базигіном підтверджують результати імуногістохімічного аналізу, згідно з якими експресія CD147 була значно вищою в групі хворих на РМЗ, стійких до хіміотерапії, порівняно з групою хворих, чутливих до медикаментозного лікування [89]. Є дані про те, що базигін може змінювати рівень експресії та функціональну активність різних ABC-транспортів. Так, WJ. Wang зі співавт. [90] повідомили про існування фізичної та функціональної взаємодії між Р-гр та CD147 у клітинах MCF7/Adr РМЗ з множинною лікарською стійкістю. Показано, що обробка цих клітин паклітакселом (один із субстратів Р-гр) призводить до агрегації Р-гр та CD147 на цитоплазматичних мембранах. Крім того, інгібування тунікамідом N-глікозилювання білків Р-гр та CD147 сприяє їх убівітин-залежній деградації в протеосомах, а також підвищує чутливість клітин MCF7/Adr до цитотоксичної дії доксорубіцину [90].

Як відомо, на відміну від так званих повних транспортів ABCB1 і ABCC1, білок ABCG2 містить по одному трансмембранному та АТР-зв'язуючому домену, тобто є неповним транспортером, тому його функціональна активність залежить від утворення димерних чи олігомерних форм. Після котрансфекції кДНК *BSG* і *ABCG2* клітини MCF7 РМЗ стають більш стійкими до дії епірубіцину (субстрат ABCG2) порівняно з клітинами MCF-7, що несуть лише кДНК *BSG* [89]. Базигін виявився здатним регулювати димеризацію транспортера ABCG2 та його перехід із цитоплазми на поверхневі мембрани клітин лінії MCF7.

Унікальною особливістю транспортера ABCG2 слід вважати його характеристику як маркера ПСК при нейробластомі, дрібноклітинному раку легені, РПЗ, раку шийки матки, раку яєчника, раку передміхурової залози, ГЦК, остеогенній саркомі [91]. Враховуючи наведені вище відомості про те, що CD147 може опосередковувати лікарську стійкість через транспортер ABCG2, а також антиапопто-тичну активність базигіну [92], резонно припустити участь білка CD147 у забезпеченні виживання популяції ПСК у хворого після медикаментозного впливу. У даному контексті безперечний інтерес представляють дані про те, що сайленсинг гена *BSG* в ПСК-подібних клітинах стабільної лінії НТ-29 РТПК призводить до значного підвищення їх чутливості до ряду лікарських засобів (гемцитабіну, цисплатину й доцетакселу) [57].

Y. Zhou та співавт. нещодавно показали, що вміст мРНК та білка CD147 у гемцитабін-резистентних клітинах R1 та R2 РПЗ значно підвищено порівняно з чутливими до цього препарату клітинами вихідної лінії CFPAC-1 [93]. При цьому зазначено значне зростання рівня апоптотичної загибелі клітин сублінії R1, індукованої гемцитабіном, після додаткової обробки МкАт НАВ18 або 6Н8 проти CD147. Інші приклади залучення базигіну до розвитку стійкості пухлинних клітин до широко вживаних хіміотерапевтичних засобів наведено у *табл. 1*.

На сьогодні схарактеризовано ряд механізмів, що опосередковують формування в пухлинних клітинах стійкості до таргетної терапії, у тому

Таблиця 1

## Можливі механізми участі базигіну у формуванні лікарської стійкості клітинами пухлин різного генезу

| Тип пухлини                       | Препарат     | Клас препарату                  | Механізм участі CD147 у формуванні ЛС                                                                                        | Посилання |
|-----------------------------------|--------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| РМЗ                               | Доцетаксел   | Цитостатики з групи таксанів    | Регулює трансмембранний градієнт рН шляхом впливу на експресію та активність АТФази вакуолярного типу                        | [94]      |
| РМЗ                               | 5-фторурацил | Антиметаболіти                  | Підвищує виживаність пухлинних клітин шляхом активації MAPK/ERK сигналіngu                                                   | [47]      |
| ГЦК                               | Етопозид     | Інгібітори ДНК-топоізомерази II | Сприяє виживанню пухлинних клітин через посилення експресії шаперона BiP                                                     | [95]      |
| ГЦК                               | Цисплатин    | ДНК-алкілюючі агенти            | Утворення комплексу CD147 з G3BP1 пригнічує активність mTOR, що сприяє розвитку цитопро-текторній аутофагії пухлинних клітин | [96]      |
| НДРЛ, рак яєчника                 | Паклітаксел  | Цитостатики з групи таксанів    | Регулює стабільність та динаміку мікротрубочок шляхом взаємодії з білком RapBP1                                              | [97]      |
| Плоскоклітинний рак голови та шиї | Цисплатин    | ДНК-алкілюючі агенти            | Взаємодіє з рецептором активатора плазміногену урокіназного типу                                                             | [98]      |
| Плоскоклітинний рак голови та шиї | Гемцитабін   | Антиметаболіти                  | Підвищує виживаність пухлинних клітин шляхом активації MAPK/ERK сигналіngu                                                   | [99]      |
|                                   | Доцетаксел   | Цитостатики з групи таксанів    |                                                                                                                              |           |
|                                   | Цисплатин    | ДНК-алкілюючі агенти            |                                                                                                                              |           |
|                                   | 5-фторурацил | Антиметаболіти                  |                                                                                                                              |           |

| Тип пухлини                 | Препарат     | Клас препарату                    | Механізм участі CD147 у формуванні ЛС                                           | Посилання |
|-----------------------------|--------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| PCM                         | Цисплатин    | ДНК-алкілюючі агенти              | Регулює експресію транспортерів лактату МСТ1 та МСТ4                            | [100]     |
| Гліома                      | Темозоломід  | ДНК-алкілюючі агенти              | Пригнічує продукцію АФК шляхом інгібування деградації фактора транскрипції Nrf2 | [101]     |
| Хронічна мієлоїдна лейкемія | Доксорубіцин | Цитостатики антрациклінового ряду | Регулює рівень транспортера Р-gp у лейкоцитних клітинах                         | [102]     |

АФК — активні форми кисню; ГЦК — гепатоцелюлярна карцинома; ЛС — лікарська стійкість; НДРЛ — недрібноклітинний рак легені; РМЗ — рак молочної залози; PCM — рак сечового міхура.

числі за участю базигіну. Встановлено, наприклад, що сайленсинг гена *BSG* посилює *in vitro* та *in vivo* ефекти трастузумабу — препарату, який широко використовується в лікуванні хворих на HER2-позитивні форми РМЗ [103]. Як показали С. Таболаці та співавт., секретована форма CD147 може брати участь у розвитку в клітинах меланоми стійкості до вемурафенібу (інгібітор BRAF-кінази), що призначається як препарат першої лінії для пацієнтів із неоперабельною або метастатичною меланою, в клітинах якої виявлено мутацію *BRAF*<sup>V600E</sup> [104].

**Формування радіорезистентності пухлинних клітин.** Накопичено переконливі докази участі базигіну у формуванні стійкості до дії іонізуючого випромінювання у клітинах пухлин стравоходу, шийки матки, гортані та печінки [105–108]. Результати нещодавніх експериментів *in vitro* та *in vivo* свідчать про те, що стійкість клітин плоскоклітинного раку стравоходу до рентгенівського випромінювання тісно пов'язана з підвищеною експресією фукозилтрансферази 8 (FUT8; КФ 2.4.1.68) [105]. Пошук можливих механізмів формування стійкого до опромінення фенотипу у клітин пухлин стравоходу з високим рівнем експресії FUT8 показав, що одним із ключових субстратів цього ферменту є глікопротеїн CD147, а сайленсинг гена *BSG* підвищує чутливість пухлинних клітин до рентгенівського випромінювання в дозах 4 або 8 Гр [105].

Як відомо, вплив іонізуючого випромінювання на живі клітини призводить до структурних пошкоджень ДНК, з яких визначальне значення у формуванні відповіді на опромінення відіграють двониткові розриви ДНК. Одним із найпоширеніших маркерів двониткових розривів ДНК вважається формування скупчень (фокусів) фосфорильованої форми гістону H2AX ( $\gamma$ -H2AX) [109]. Згідно з даними, представленими Х. Жу зі співавт. [106], рівень  $\gamma$ -H2AX в культурі клітин SiHa раку шийки матки починає зростати протягом 30 хв після одноразового променевого впливу в дозі 10 Гр, але ледве виявляється через 6 і 24 год. Проте у клітинах SiHa-1575, позбавлених активності гена *BSG*, рівень  $\gamma$ -H2AX збільшується через 30 хв

після опромінення та продовжує залишатися на високому рівні до 24 год. Аналіз розподілу пухлинних клітин шийки матки за фазами мітотичного циклу показав суттєве збільшення частки опромінених SiHa-1575 клітин у G<sub>2</sub>/М стадіях порівняно з такою CD147<sup>+</sup> клітин SiHa. Оскільки зупинка клітинного циклу у фазах G<sub>2</sub>/М вважається характерною реакцією клітини на опромінення [109], наведені вище дані свідчать про те, що блокада мітотичного циклу та порушення репарації двониткових розривів ДНК у клітинах раку шийки матки є важливими механізмами участі білка CD147 у формуванні радіорезистентності.

Альтернативний механізм дії базигіну, спрямований на зниження радіочутливості пухлинних клітин, пов'язаний з його здатністю утворювати функціонально активні комплекси з  $\beta_1$ -інтегрином [107, 108]. Слід зазначити, що локалізація  $\beta_1$ -інтегрину в ліпідних мікродоменах (рафтах) цитоплазматичних мембран виявилася критичною умовою для розвитку радіорезистентності у клітинах раку гортані [108]. З погляду перспектив використання в терапевтичній практиці препаратів, що інгібують активність базигіну, важливим є визначення на моделях ГЦК можливості підвищення ефективності променевого лікування за допомогою МкАт проти CD147 [108].

Білки родини шаперонів давно привертають увагу як ефекторні молекули, які серед іншого регулюють виживання клітин. Хоча представники цієї родини одержали первісну назву “білки теплового шоку” (HSP), тепер відомо, що вони активуються не лише у відповідь на гіпертермію, але й під впливом цитотоксичних препаратів та іонізуючого випромінювання. Найбільш вивченим серед молекулярних шаперонів вважається HSP90. Інгібітори HSP-90 (гелданаміцин, гербіміцин А, радицикол тощо) зазвичай пригнічують активність цього шаперона шляхом дестабілізації ряду залежних від нього білків (так званих “білків-клієнтів” HSP-90), серед яких є й базигін [110]. Q. Song та співавт. показали, що для клітин раку шийки матки з нокдауном *BSG* характерним є знижене утворення колоній під впливом рентгенівського випромінювання, тоді як опромінені

клітини з надлишковою експресією CD147, навіпаки, здатні до посиленого утворення подібних колоній [110]. У радіорезистентних клітинах раку шийки матки за дії препарату 17-AGG (модифікована для перорального приймання форма гелданаміцину) відбувається поліубіквітування та деградація CD147 у протеасомах, що сприяє підвищенню чутливості пухлинних клітин до опромінення. Важливо зазначити, що в умовах надмірної експресії CD147 радіосенсибілізуючі ефекти, викликані 17-AAG, певною мірою скасовуються як *in vitro*, так й *in vivo* [110].

### ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ БАЗИГІНУ ПРИ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Аналізу можливостей використання в онкологічній практиці базигіну як прогностичного молекулярного маркера присвячений вичерпний огляд [8]. Зокрема, при дослідженні більш ніж 20 типів злоякісних новоутворень різного гістогенезу та локалізації виявлено високий вміст базигіну в тканині пухлини, і його гіперекспресія розглядається як несприятлива прогностична ознака, включаючи асоціацію з коротшими термінами загальної виживаності (ЗВ) та/або безрецидивної виживаності (БВ) хворих. За останні роки окрім одноцентрових клінічних досліджень було про-

ведено кілька метааналізів, у яких були проаналізовані результати кількох однорідних досліджень різних авторів щодо визначення прогностичного значення експресії базигіну у пухлинних клітинах різного походження.

Результати статистичного аналізу об'єднаних даних продемонстрували наявність кореляційних зв'язків між рівнем експресії базигіну та клініко-патологічними показниками й результатами лікування хворих на РШ, РМЗ, РТПК, РСМ, рак передміхурової залози, нирково-клітинний рак, рак стравоходу, НДРЛ, ГЦК та гліоми (табл. 2). У всіх досліджуваних випадках встановлена пряма кореляція між високим рівнем експресії базигіну та несприятливим прогнозом перебігу захворювання.

Біоінформатичний аналіз тисяч зразків пухлинних тканин онкологічних хворих із кількох загальнодоступних баз даних показав, що експресія *BSG* була асоційована з гіршими показниками виживаності при гліомі головного мозку низького ступеня злоякісності, аденокарциномі легені та карциносаркомі матки та з довшим часом виживання при папілярній нирково-клітинній карциномі [121]. Крім того, високий рівень експресії *BSG* також був фактором ризику для хворих на інвазивний РМЗ. Проте підвищена експресія *BSG*

Таблиця 2

#### Результати метааналізу кореляційних зв'язків між високим рівнем експресії базигіну та клініко-патологічними показниками й результатами лікування онкологічних хворих

| Тип пухлини    | Кількість хворих | Клініко-патологічні показники                                                                                            | Результати лікування                          | Посилання |
|----------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------|
| РШ             | 2496             | Розмір пухлини, глибина інвазії, наявність метастазів у ЛВ, стадія захворювання                                          | ↓ ЗВ, ↓ виживаність без прогресування         | [111]     |
| РМЗ            | 1014*            | Стадія захворювання, наявність метастазів у ЛВ, молекулярний підтип РМЗ, мутації <i>TP53</i>                             | НД                                            | [112]     |
| РШ, РТПК       | 1993             | Стадія захворювання, глибина інвазії, наявність метастазів у ЛВ та віддалених метастазів                                 | ↓ ЗВ, ↓ виживаність без прогресування         | [113]     |
| РСМ            | 2493*            | Стадія захворювання, глибина інвазії, ступінь диференціації пухлини                                                      | ↓ ЗВ, ↓ БВ                                    | [114]     |
| РПЗ            | 12591            | Стадія захворювання, ступінь диференціації пухлини, показник Глісона, наявність метастазів у ЛВ та віддалених метастазів | НД                                            | [115]     |
| НКР            | 1392*            | Розмір пухлини, стадія захворювання, ступінь диференціації пухлини, наявність метастазів у ЛВ                            | ↓ ЗВ (як коротко-, так й довгострокова)       | [116]     |
| Рак стравоходу | 1140             | Стадія захворювання, глибина інвазії, наявність метастазів у ЛВ                                                          | ↓ 3- та 5-річна виживаність                   | [117]     |
| НДРЛ           | 1605             | Стадія захворювання, наявність метастазів у ЛВ                                                                           | ↓ ЗВ                                          | [118]     |
| ГЦК            | 880              | Стадія захворювання, глибина інвазії                                                                                     | ↓ БВ                                          | [119]     |
| Гліома         | 1806             | Розмір пухлини, стадія захворювання                                                                                      | ↓ ЗВ, ↑ ризик рецидиву, ↓ 5-річна виживаність | [120]     |

БВ — безрецидивна виживаність; ГЦК — гепатоцелюлярна карцинома; ЗВ — загальна виживаність; ЛВ — лімфатичний вузол; НДРЛ — недрібноклітинний рак легені; НД — не досліджували; НКР — нирково-клітинний рак; РМЗ — рак молочної залози; РПЗ — рак передміхурової залози; РСМ — рак сечового міхура; РТПК — рак товстої та прямої кишки; РШ — рак шлунка.

\* Загальна кількість хворих + контроль.

була асоційована зі сприятливим прогнозом у випадках РПЗ або тимоми.

Як згадувалося вище, функціональна активність базигіну реалізується не лише шляхом активації трансмембранної форми, але й утворення його секретованих структур. Вони вивільняються з клітин у біологічні рідини організму у концентраціях, достатніх для їх кількісного аналізу. Хоча біопсія тканини дає більш точне розуміння морфологічних особливостей пухлини та її мікрооточення, дослідження біомаркерів, виявлених у зразках біологічних рідин, може мати додаткову діагностичну та/або прогностичну цінність. Найчастіше з цією метою використовуються зразки периферичної крові (плазма або сироватка). Наприклад, Х. Qiao та співавт. встановили, що зміни концентрації базигіну у сироватці крові хворих на НДКРЛ під час хіміотерапії на основі препаратів платини тісно пов'язані з результатом лікування [122]. А саме: якщо концентрація базигіну знижується або залишається без змін, то це вказує на повну відповідь, часткову відповідь або стабілізацію захворювання, проте підвищення концентрації CD147 свідчить про прогресію захворювання. Хоча чутливість тесту на вміст базигіну у сироватці крові була помітно вищою за його специфічність, додавання до тесту одночасного виявлення рівня секретованої MMP-9 значно підвищило специфічність аналізу. Як вважають дослідники, комбіноване визначення вмісту секретованих форм базигіну та MMP-9 у сироватці крові має значну прогностичну цінність щодо ефективності хіміотерапії у хворих на НДКРЛ [122].

Автори іншої роботи встановили значно підвищені рівні базигіну у плазмі крові у хворих на інвазивний РМЗ з локально поширеними метастазами в лімфатичних вузлах та високим ризиком рецидиву захворювання [123]. Високі рівні базигіну у плазмі крові хворих на ГЦК виявилися асоційованими з ранньою летальністю пацієнтів та дозволяють достовірно передбачити прогресування захворювання протягом 90 діб [124]. При цьому у випадках різних хронічних захворювань печінки жодної кореляції між строками виживання та вмістом базигіну у плазмі крові встановлено не було. Тож ідентифікація за допомогою тесту на вміст секретованого базигіну пацієнтів із прогресуючою ГЦК й прогнозованою високою летальністю може дозволити уникнути для таких хворих проведення неефективної терапії та пов'язаних з нею побічних ефектів.

За останні кілька років завдяки технологічним інноваціям спостерігається значний прогрес у напрямку, в межах якого здійснюються дослідження позаклітинних везикул (ПВ) як ключових посередників міжклітинної комунікації. Як відомо, ПВ являють собою невеликі пухирці, вкриті подвійною ліпідною мембраною. У випадку онкологічних хворих ПВ вивільняються з пухлинних

клітин у біологічні рідини організму та можуть слугувати пухлиноасоційованими маркерами, які виявляються за допомогою технології рідинної біопсії. В контексті нашого огляду важливо зазначити, що ПВ несуть на своїй поверхні маркери, специфічні для клітини їхнього походження. При виборі об'єкта дослідження ПВ, які походять з пухлинних клітин, слід враховувати, що у периферичну кров вивільняється велика кількість ПВ з клітин здорових органів та тканин. Тому ідентифікація ПВ, які походять саме з пухлинних клітин, є досить складним завданням, може потребувати додаткових етапів дослідження та, відповідно, додаткових витрат. Проте біологічні рідини організму, які безпосередньо контактують зі злоякісним новоутворенням, можуть містити значно більшу концентрацію пухлинних ПВ у порівнянні з ПВ, що вивільняються нетрансформованими клітинами. Наприклад, для сечі характерним є високий вміст ПВ, пов'язаних з РСМ [125], для слини — ПВ з клітин злоякісних новоутворень ротової порожнини [126], а для спинномозкової рідини — ПВ з пухлинних клітин мозку [127].

Іншим перспективним джерелом пухлинних ПВ, збір якого є неінвазивним, простим та не потребує спеціальних навичок чи складних маніпуляцій, виявилися калові маси у випадку хворих на РТПК. Повідомлялося, що кількісний аналіз вмісту CD147-позитивних ПВ у зразках фекалій дозволяє відрізнити хворих на РТПК від умовно здорових людей, а одночасне визначення вмісту ПВ, які експресують CD147 у комбінації з A33 (трансмембранний глікопротеїн A33 виявляється в 95% випадків РТПК) забезпечує клінічну чутливість тесту близько 89% [128]. Цікаво, що достовірної різниці між рівнями CD147 або A33 у зразках ПВ, отриманих з плазми крові хворих на РТПК та умовно здорових людей, виявлено не було. При дослідженні можливого прогностичного значення визначення вмісту CD147- або A33-позитивних ПВ у зразках калу встановлено, що середні рівні CD147 і A33 були значно нижчими у хворих на РТПК після хірургічного втручання у порівнянні з тими ж хворими до проведення операції.

## ЗАКЛЮЧЕННЯ

Вже понад 40 років минуло відтоді, як вперше в експериментальних дослідженнях був виявлений та ідентифікований базигін. Його пряма або опосередкована участь у розвитку злоякісних новоутворень різної локалізації та генезу давно перестала бути предметом дискусії. Результати численних експериментальних та клінічних досліджень доводять значну роль базигіну у регуляції ключових процесів злоякісного росту та прогресії онкологічного захворювання. Наявність значущої позитивної кореляції між рівнем експресії базигіну в клітинах пухлинної тканини або в біологічних

рідин організму та прогресією захворювання, розвитком рецидивів, коротшими термінами виживання хворих з різними видами пухлин дозволяє оцінити базигін як перспективний фактор прогнозу перебігу захворювання та результатів застосованого лікування. Розроблено декілька нових технологій, які дозволяють неінвазивно та безпечно для хворого отримувати в масштабі реального часу об'єктивну інформацію щодо рівнів базигіну у клітинах пухлинної тканини та ПВ, що вивільняються такими клітинами [129–133]. Розпочато клінічне випробування технологій, спрямованих на візуалізацію солідних пухлин за допомогою позитронно-емісійної томографії з використанням різних базигін-специфічних зондів (NCT04841421, NCT06646952, NCT06720298; <https://classic.clinicaltrials.gov>). Є всі підстави очікувати, що подальша розробка та впровадження у лабораторну практику автоматизованих технологій оцінки рівнів базигіну буде сприяти покращенню онкологічної допомоги населенню.

Робота виконувалася в рамках НДР “Гормонально-рецепторний статус клітин пухлинного мікрооточення як фактор модуляції онкогенезу в ендометрії та молочній залозі” (№ держреєстрації 0123U100100; керівник — д.б.н., проф. Л.Г. Бучинська).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Biswas C. Tumor cell stimulation of collagenase production by fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1982; **109** (3): 1026–34. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(82\)92042-3](https://doi.org/10.1016/0006-291x(82)92042-3).
2. Biswas C. Collagenase stimulation in cocultures of human fibroblasts and human tumor cells. *Cancer Lett* 1984; **24** (2): 201–7. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(84\)90137-x](https://doi.org/10.1016/0304-3835(84)90137-x).
3. Ellis SM, Nabeshima K, Biswas C. Monoclonal antibody preparation and purification of a tumor cell collagenase-stimulatory factor. *Cancer Res* 1989; **49** (12): 3385–91. PMID: 2541902.
4. Biswas C, Zhang Y, DeCastro R, et al. The human tumor cell-derived collagenase stimulatory factor (renamed EMMPRIN) is a member of the immunoglobulin superfamily. *Cancer Res* 1995; **55** (2): 434–9. PMID: 7812975.
5. Miyauchi T, Kanekura T, Yamaoka A, et al. Basigin, a new, broadly distributed member of the immunoglobulin superfamily, has strong homology with both the immunoglobulin V domain and the beta-chain of major histocompatibility complex class II antigen. *J Biochem* 1990; **107** (2): 316–23. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a123045>.
6. Koch C, Majdic O, Prager E, et al. In: Kishimoto T, Kikutani H, von dem Borne AEGK, eds. *Leukocyte Typing VI: White Cell Differentiation Antigens*. New York & London: Garland Publishing, Inc., 1997: 760–3.
7. Muramatsu T. Basigin (CD147), a multifunctional transmembrane glycoprotein with various binding partners. *J Biochem* 2016; **159** (5): 481–90. <https://doi.org/10.1093/jb/mvv127>.
8. Landras A, Reger de Moura C, Jouenne F, et al. CD147 is a promising target of tumor progression and a prognostic biomarker. *Cancers (Basel)* 2019; **11** (11): 1803. <https://doi.org/10.3390/cancers11111803>.
9. Yoshida S, Shibata M, Yamamoto S, et al. Homo-oligomer formation by basigin, an immunoglobulin superfamily member, via its N-terminal immunoglobulin domain. *Eur J Biochem* 2000; **267** (14): 4372–80. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01482.x>.
10. Schmidt R, Bültmann A, Fischel S, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) is a novel receptor on platelets, activates platelets, and augments nuclear factor kappaB-dependent inflammation in monocytes. *Circ Res* 2008; **102** (3): 302–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.157990>.
11. Li R, Huang L, Guo H, et al. Basigin (murine EMMPRIN) stimulates matrix metalloproteinase production by fibroblasts. *J Cell Physiol* 2001; **186** (3): 371–9. [https://doi.org/10.1002/1097-4652\(2000\)9999:999<000::AID-JCP1042>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-4652(2000)9999:999<000::AID-JCP1042>3.0.CO;2-8).
12. Sun J, Hemler ME. Regulation of MMP-1 and MMP-2 production through CD147/extracellular matrix metalloproteinase inducer interactions. *Cancer Res* 2001; **61** (5): 2276–81. PMID: 11280798.
13. Taylor PM, Woodfield RJ, Hodgkin MN, et al. Breast cancer cell-derived EMMPRIN stimulates fibroblast MMP2 release through a phospholipase A(2) and 5-lipoxygenase catalyzed pathway. *Oncogene* 2002; **21** (37): 5765–72. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205702>.
14. Egawa N, Koshikawa N, Tomari T, et al. Membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP/MMP-14) cleaves and releases a 22-kDa extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) fragment from tumor cells. *J Biol Chem* 2006; **281** (49): 37576–85. <https://doi.org/10.1074/jbc.M606993200>.
15. Zhang W, Zhao P, Xu XL, et al. Annexin A2 promotes the migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells *in vitro* by regulating the shedding of CD147-harboring microvesicles from tumor cells. *PLoS One* 2013; **8** (8): e67268. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067268>.
16. Knutti N, Kuepper M, Friedrich K. Soluble extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN, EMN) regulates cancer-related cellular functions by homotypic interactions with surface CD147. *FEBS J* 2015; **282** (21): 4187–200. <https://doi.org/10.1111/febs.13414>.
17. Grass GD, Toole BP. How, with whom and when: An overview of CD147-mediated regulatory networks influencing matrix metalloproteinase activity. *Biosci Rep* 2015; **36** (1): e00283. <https://doi.org/10.1042/BSR20150256>.
18. Heinzmann D, Noethel M, Ungern-Sternberg SV, et al. CD147 is a novel interaction partner of integrin  $\alpha_M\beta_2$  mediating leukocyte and platelet adhesion. *Biomolecules* 2020; **10** (4): 541. <https://doi.org/10.3390/biom10040541>.
19. Han JM, Jung HJ. Cyclophilin A/CD147 interaction: A promising target for anticancer therapy. *Int J Mol Sci* 2022; **23** (16): 9341. <https://doi.org/10.3390/ijms23169341>.
20. Peng J, Jiang H, Guo J, et al. CD147 expression is associated with tumor proliferation in bladder cancer via GSDMD. *Biomed Res Int* 2020; **2020**: 7638975. <https://doi.org/10.1155/2020/7638975>.
21. Bougattef F, Menashi S, Khayati F, et al. EMMPRIN promotes melanoma cells malignant properties through a HIF-2alpha mediated up-regulation of VEGF-receptor-2. *PLoS One* 2010; **5** (8): e12265. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012265>.
22. Huang Q, Li J, Xing J, et al. CD147 promotes reprogramming of glucose metabolism and cell proliferation in HCC cells by inhibiting the p53-dependent signaling pathway. *J Hepatol* 2014; **61** (4): 859–66. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.04.035>.
23. Chen L, Pan Y, Gu L, et al. ERK1/2 signalling pathway is involved in CD147-mediated gastric cancer cell line

- SGC7901 proliferation and invasion. *Exp Biol Med* (Maywood) 2013; **238** (8): 903–12. <https://doi.org/10.1177/1535370213493706>.
24. **Schneiderhan W, Scheler M, Holzmann KH, et al.** CD147 silencing inhibits lactate transport and reduces malignant potential of pancreatic cancer cells in *in vivo* and *in vitro* models. *Gut* 2009; **58** (10): 1391–8. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.181412>.
  25. **Zhang N, Liu Z, Lai X, et al.** Silencing of CD147 inhibits cell proliferation, migration, invasion, lipid metabolism dysregulation and promotes apoptosis in lung adenocarcinoma via blocking the Rap1 signaling pathway. *Respir Res* 2023; **24** (1): 253. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02532-0>.
  26. **Zou S, Parfenova E, Vrdoljak N, et al.** Pseudolaric acid B targets CD147 to selectively kill acute myeloid leukemia cells. *Int J Mol Sci* 2024; **25** (12): 6517. <https://doi.org/10.3390/ijms25126517>.
  27. **Kesavardhana S, Malireddi RKS, Kanneganti TD.** Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis. *Annu Rev Immunol* 2020; **38**: 567–95. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-073119-095439>.
  28. **Wang C, Xu C, Niu R, et al.** MiR-890 inhibits proliferation and invasion and induces apoptosis in triple-negative breast cancer cells by targeting CD147. *BMC Cancer* 2019; **19** (1): 577. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5796-9>.
  29. **Pan Y, Sun H, Hu X, et al.** The inhibitory role of miR-485-5p in colorectal cancer proliferation and invasion via targeting of CD147. *Oncol Rep* 2018; **39** (5): 2201–8. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6309>.
  30. **Li M, Zhai Q, Bharadwaj U, et al.** Cyclophilin A is overexpressed in human pancreatic cancer cells and stimulates cell proliferation through CD147. *Cancer* 2006; **106** (10): 2284–94. <https://doi.org/10.1002/cncr.21862>.
  31. **Yin H, Shao Y, Chen X.** The effects of CD147 on the cell proliferation, apoptosis, invasion, and angiogenesis in glioma. *Neurol Sci* 2017; **38** (1): 129–36. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2727-2>.
  32. **Fu ZG, Wang Y, Wang S, et al.** Synthesis and evaluation of a novel small-molecule compound as an anticancer inhibitor of CD147. *Biomed Environ Sci* 2019; **32** (9): 673–86. <https://doi.org/10.3967/bes2019.086>.
  33. **Ke X, Li L, Dong HL, Chen ZN.** Acquisition of anoikis resistance through CD147 upregulation: A new mechanism underlying metastasis of hepatocellular carcinoma cells. *Oncol Lett* 2012; **3** (6): 1249–54. <https://doi.org/10.3892/ol.2012.658>.
  34. **Yang JM, O'Neill P, Jin W, et al.** Extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) confers resistance of breast cancer cells to anoikis through inhibition of Bim. *J Biol Chem* 2006; **281** (14): 9719–27. <https://doi.org/10.1074/jbc.M508421200>.
  35. **Guindolet D, Gabison EE.** Role of CD147 (EMMPRIN/basigin) in tissue remodeling. *Anat Rec (Hoboken)* 2020; **303** (6): 1584–9. <https://doi.org/10.1002/ar.24089>.
  36. **Nishibaba R, Higashi Y, Su J, et al.** CD147-targeting siRNA inhibits cell-matrix adhesion of human malignant melanoma cells by phosphorylating focal adhesion kinase. *J Dermatol* 2012; **39** (1): 63–7. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2011.01304.x>.
  37. **Dana P, Kariya R, Vaeteewoottacharn K, et al.** Upregulation of CD147 promotes metastasis of cholangiocarcinoma by modulating the epithelial-to-mesenchymal transitional process. *Oncol Res* 2017; **25** (7): 1047–59. <https://doi.org/10.3727/096504016X14813899000565>.
  38. **Guo W, Abudumijiti H, Xu L, et al.** CD147 promotes cervical cancer migration and invasion by up-regulating fatty acid synthase expression. *Int J Clin Exp Pathol* 2019; **12** (12): 4280–8. PMID: 31933828.
  39. **Min A, Xiong H, Wang W, et al.** CD147 promotes proliferation and migration of oral cancer cells by inhibiting junctions between E-cadherin and  $\beta$ -catenin. *J Oral Pathol Med* 2020; **49** (10): 1019–29. <https://doi.org/10.1111/jop.13088>.
  40. **Xu J, Lu Y, Qiu S, et al.** A novel role of EMMPRIN/CD147 in transformation of quiescent fibroblasts to cancer-associated fibroblasts by breast cancer cells. *Cancer Lett* 2013; **335** (2): 380–6. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.02.054>.
  41. **Takahashi M, Suzuki S, Ishikawa K.** Cyclophilin A-EMMPRIN interaction induces invasion of head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2012; **27** (1): 198–203. <https://doi.org/10.3892/or.2011.1474>.
  42. **Toyoma S, Suzuki S, Kawasaki Y, et al.** SDF-1/CXCR4 induces cell invasion through CD147 in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Oncol Lett* 2020; **20** (2): 1817–23. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11744>.
  43. **Wang SJ, Chao D, Wei W, et al.** CD147 promotes collective invasion through cathepsin B in hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; **39** (1): 145. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01647-2>.
  44. **Wu J, Ru NY, Zhang Y, et al.** HAb18G/CD147 promotes epithelial-mesenchymal transition through TGF- $\beta$  signaling and is transcriptionally regulated by Slug. *Oncogene* 2011; **30** (43): 4410–27. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.149>.
  45. **Fang F, Li Q, Wu M, et al.** CD147 promotes epithelial-mesenchymal transition of prostate cancer cells via the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Exp Ther Med* 2020; **20** (4): 3154–60. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9058>.
  46. **Suzuki S, Toyoma S, Tsuji T, et al.** CD147 mediates transforming growth factor- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition and cell invasion in squamous cell carcinoma of the tongue. *Exp Ther Med* 2019; **17** (4): 2855–60. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7230>.
  47. **Li F, Wang J, Yan YQ, et al.** CD147 promotes breast cancer migration and invasion by inducing epithelial-mesenchymal transition via the MAPK/ERK signaling pathway. *BMC Cancer* 2023; **23** (1): 1214. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11724-2>.
  48. **Wu X, Qiao B, Liu Q, et al.** Upregulation of extracellular matrix metalloproteinase inducer promotes hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in esophageal cancer. *Mol Med Rep* 2015; **12** (5): 7419–24. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4410>.
  49. **Lu M, Wu J, Hao ZW, et al.** Basolateral CD147 induces hepatocyte polarity loss by E-cadherin ubiquitination and degradation in hepatocellular carcinoma progress. *Hepatology* 2018; **68** (1): 317–32. <https://doi.org/10.1002/hep.29798>.
  50. **Phichenkov A, Dubrovskaya A.** Cancer stem cells as a therapeutic target: Current clinical development and future prospective. *Stem Cells* 2024; **42** (3): 173–99. <https://doi.org/10.1093/stmcls/sxad092>.
  51. **Dai L, Guinea MC, Slomiany MG, et al.** CD147-dependent heterogeneity in malignant and chemoresistant properties of cancer cells. *Am J Pathol* 2013; **182** (2): 577–85. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.10.011>.
  52. **Kang MJ, Kim HP, Lee KS, et al.** Proteomic analysis reveals that CD147/EMMPRIN confers chemoresistance in cancer stem cell-like cells. *Proteomics* 2013; **13** (10–11): 1714–25. <https://doi.org/10.1002/pmic.201200511>.
  53. **Liu Y, Cui P, Chen J, et al.** Isolation and phenotypic characterization of side population cells in oral squamous cell carcinoma. *Mol Med Rep* 2015; **11** (5): 3642–6. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.3133>.
  54. **Mohanta S, Siddappa G, Valiyaveedan SG, et al.** Cancer stem cell markers in patterning differentiation and in prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Tumour Biol*

- 2017; **39** (6): 1010428317703656. <https://doi.org/10.1177/1010428317703656>.
55. **Jiang Y, Liang R, Li L, et al.** Studies on the effect and mechanism of CD147 on melanoma stem cells. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2024; **52** (1): 71–8. <https://doi.org/10.15586/aei.v52i1.1018>.
56. **Fan XY, He D, Sheng CB, et al.** Therapeutic anti-CD147 antibody sensitizes cells to chemoradiotherapy via targeting pancreatic cancer stem cells. *Am J Transl Res* 2019; **11** (6): 3543–54. PMID: 31312365.
57. **Chen J, Pan Y, He B, et al.** Inhibition of CD147 expression by RNA interference reduces proliferation, invasion and increases chemosensitivity in cancer stem cell-like HT-29 cells. *Int J Oncol* 2015; **47** (4): 1476–84. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3138>.
58. **Meng Y, Fan XY, Yang LJ, et al.** Detachment activated CyPA/CD147 induces cancer stem cell potential in non-stem breast cancer cells. *Front Cell Dev Biol* 2020; **8**: 543856. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.543856>.
59. **Spinello I, Saulle E, Quaranta MT, et al.** The small-molecule compound AC-73 targeting CD147 inhibits leukemic cell proliferation, induces autophagy and increases the chemotherapeutic sensitivity of acute myeloid leukemia cells. *Haematologica* 2019; **104** (5): 973–85. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.199661>.
60. **Ivanivska TS, Sklyarenko LM, Zavelevich MP, et al.** Immunophenotypic features of leukemic stem cells and bulk of blasts in acute myeloid leukemia. *Exp Oncol* 2019; **41** (3): 207–9. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-3.13492>.
61. **Bergers G, Brekken R, McMahon G, et al.** Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat Cell Biol* 2000; **2** (10): 737–44. <https://doi.org/10.1038/35036374>.
62. **Fang J, Shing Y, Wiederschain D, et al.** Matrix metalloproteinase-2 is required for the switch to the angiogenic phenotype in a tumor model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; **97** (8): 3884–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.8.3884>.
63. **Tang Y, Nakada MT, Kesavan P, et al.** Extracellular matrix metalloproteinase inducer stimulates tumor angiogenesis by elevating vascular endothelial cell growth factor and matrix metalloproteinases. *Cancer Res* 2005; **65** (8): 3193–9. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3605>.
64. **Bougatef F, Quemener C, Kellouche S, et al.** EMMPRIN promotes angiogenesis through hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$ -mediated regulation of soluble VEGF isoforms and their receptor VEGFR-2. *Blood* 2009; **114** (27): 5547–56. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-217380>.
65. **Khayati F, Pérez-Cano L, Maouche K, et al.** EMMPRIN/CD147 is a novel coreceptor of VEGFR-2 mediating its activation by VEGF. *Oncotarget* 2015; **6** (12): 9766–80. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2870>.
66. **Quemener C, Gabison EE, Naïmi B, et al.** Extracellular matrix metalloproteinase inducer up-regulates the urokinase-type plasminogen activator system promoting tumor cell invasion. *Cancer Res* 2007; **67** (1): 9–15. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2448>.
67. **Millimaggi D, Mari M, D'Ascenzo S, et al.** Tumor vesicle-associated CD147 modulates the angiogenic capability of endothelial cells. *Neoplasia* 2007; **9** (4): 349–57. <https://doi.org/10.1593/neo.07133>.
68. **Chen Y, Gou X, Ke X, et al.** Human tumor cells induce angiogenesis through positive feedback between CD147 and insulin-like growth factor-I. *PLoS One* 2012; **7** (7): e40965. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040965>.
69. **Reger de Moura C, Landras A, Khayati F, et al.** CD147 promotes tumor lymphangiogenesis in melanoma via PROX-1. *Cancers (Basel)* 2021; **13** (19): 4859. <https://doi.org/10.3390/cancers13194859>.
70. **Riggio AI, Varley KE, Welm AL.** The lingering mysteries of metastatic recurrence in breast cancer. *Br J Cancer* 2021; **124** (1): 13–26. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01161-4>.
71. **Philchenkov AA.** Molecular mechanisms of the metastasizing process. *Oncology (Kyiv)* 1999; **1** (2): 122–35 (in Russian).
72. **Sidhu SS, Nawroth R, Retz M, et al.** EMMPRIN regulates the canonical Wnt/beta-catenin signaling pathway, a potential role in accelerating lung tumorigenesis. *Oncogene* 2010; **29** (29): 4145–56. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.166>.
73. **Hamidi H, Ivaska J.** Every step of the way: Integrins in cancer progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2018; **18** (9): 533–48. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0038-z>.
74. **Feigelman G, Simanovich E, Brockmeyer P, et al.** EMMPRIN promotes spheroid organization and metastatic formation: Comparison between monolayers and spheroids of CT26 colon carcinoma cells. *Front Immunol* 2024; **15**: 1374088. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1374088>.
75. **Klein CA, Seidl S, Petat-Dutter K, et al.** Combined transcriptome and genome analysis of single micrometastatic cells. *Nat Biotechnol* 2002; **20** (4): 387–92. <https://doi.org/10.1038/nbt0402-387>.
76. **Reimers N, Zafrakas K, Assmann V, et al.** Expression of extracellular matrix metalloproteases inducer on micrometastatic and primary mammary carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 2004; **10** (10): 3422–8. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-03-0610>.
77. **Liu B, Wan Z, Sheng B, et al.** Overexpression of EMMPRIN is associated with lymph node metastasis and advanced stage of non-small cell lung cancer: A retrospective study. *BMC Pulm Med* 2017; **17** (1): 214. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0540-1>.
78. **Suzuki S, Honda K, Nanjo H, et al.** CD147 expression correlates with lymph node metastasis in T1-T2 squamous cell carcinoma of the tongue. *Oncol Lett* 2017; **14** (4): 4670–6. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6808>.
79. **Li F, Zhang J, Guo J, et al.** RNA interference targeting CD147 inhibits metastasis and invasion of human breast cancer MCF-7 cells by downregulating MMP-9/VEGF expression. *Acta Biochim Biophys Sin* 2018; **50** (7): 676–84. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmy062>.
80. **Wang M, Zhang S, Sun Q, et al.** Dual effects of an anti-CD147 antibody for esophageal cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 2019; **20** (12): 1443–52. <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1647052>.
81. **Li W, Wang D, Ge Y, et al.** Discovery and biological evaluation of CD147 N-glycan inhibitors: A new direction in the treatment of tumor metastasis. *Molecules* 2020; **26** (1): 33. <https://doi.org/10.3390/molecules26010033>.
82. **Liu C, Zhao Q, Yu X.** Bone marrow adipocytes, adipocytokines, and breast cancer cells: Novel implications in bone metastasis of breast cancer. *Front Oncol* 2020; **10**: 561595. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.561595>.
83. **Liao CG, Yao L, Xie W, et al.** Basigin-2 upregulated by receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand enhances lung cancer-induced osteolytic lesions. *Cancer Cell Int* 2016; **16**: 28. <https://doi.org/10.1186/s12935-016-0302-9>.
84. **Philchenkov AA.** Bone marrow adipocytes and multiple myeloma. *Oncohematology* 2019; **14** (1): 60–75. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2019-14-1-60-75>.
85. **Perera CN, Chin HG, Duru N, et al.** Leptin-regulated gene expression in MCF-7 breast cancer cells: Mechanistic insights into leptin-regulated mammary tumor growth and progression. *J Endocrinol* 2008; **199** (2): 221–33. <https://doi.org/10.1677/JOE-08-0215>.

86. Kasinrerker W, Fiebiger E, Stefanová I, *et al.* Human leukocyte activation antigen M6, a member of the Ig superfamily, is the species homologue of rat OX-47, mouse basigin, and chicken HT7 molecule. *J Immunol* 1992; **149** (3): 847–54. PMID: 1634773.
87. Li X, Zhang Y, Ma W, *et al.* Enhanced glucose metabolism mediated by CD147 contributes to immunosuppression in hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2020; **69** (4): 535–48. <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02457-y>.
88. Chen Y, Xu J, Wu X, *et al.* CD147 regulates antitumor CD8<sup>+</sup> T-cell responses to facilitate tumor-immune escape. *Cell Mol Immunol* 2021; **18** (8): 1995–2009. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00570-y>.
89. Zhou S, Liao L, Chen C, *et al.* CD147 mediates chemoresistance in breast cancer via ABCG2 by affecting its cellular localization and dimerization. *Cancer Lett* 2013; **337** (2): 285–92. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.04.025>.
90. Wang WJ, Li QQ, Xu JD, *et al.* Interaction between CD147 and P-glycoprotein and their regulation by ubiquitination in breast cancer cells. *Chemotherapy* 2008; **54** (4): 291–301. <https://doi.org/10.1159/000151225>.
91. Gluzman DF, Philchenkov AA, Ivanovskaya TS. Cell surface molecular markers for identification of cancer stem cell populations (systematic review). *Probl Oncol* 2020; **66** (4): 336–45. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-336-345>.
92. Zhao S, Wu L, Kuang Y, *et al.* Downregulation of CD147 induces malignant melanoma cell apoptosis via the regulation of IGFBP2 expression. *Int J Oncol* 2018; **53** (6): 2397–408. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4579>.
93. Zhou Y, Zheng M, Liu Z, *et al.* CD147 promotes DNA damage response and gemcitabine resistance via targeting ATM/ATR/p53 and affects prognosis in pancreatic cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; **528** (1): 62–70. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.005>.
94. Kuang Y, Wang S, Tang L, *et al.* Cluster of differentiation 147 mediates chemoresistance in breast cancer by affecting vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase expression and activity. *Oncol Lett* 2018; **15** (5): 7279–90. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8199>.
95. Tang J, Guo YS, Zhang Y, *et al.* CD147 induces UPR to inhibit apoptosis and chemosensitivity by increasing the transcription of Bip in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Differ* 2012; **19** (11): 1779–90. <https://doi.org/10.1038/cdd.2012.60>.
96. Qian M, Wan Z, Liang X, *et al.* Targeting autophagy in HCC treatment: Exploiting the CD147 internalization pathway. *Cell Commun Signal* 2024; **22** (1): 583. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01956-5>.
97. Nan G, Zhao SH, Wang T, *et al.* CD147 supports paclitaxel resistance via interacting with RanBP1. *Oncogene* 2022; **41** (7): 983–96. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-02143-3>.
98. Huang Z, Wang L, Wang Y, *et al.* Overexpression of CD147 contributes to the chemoresistance of head and neck squamous cell carcinoma cells. *J Oral Pathol Med* 2013; **42** (7): 541–6. <https://doi.org/10.1111/jop.12046>.
99. Ma C, Wang J, Fan L, *et al.* Inhibition of CD147 expression promotes chemosensitivity in HNSCC cells by deactivating MAPK/ERK signaling pathway. *Exp Mol Pathol* 2017; **102** (1): 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2017.01.002>.
100. Afonso J, Santos LL, Miranda-Gonçalves V, *et al.* CD147 and MCT1-potential partners in bladder cancer aggressiveness and cisplatin resistance. *Mol Carcinog* 2015; **54** (11): 1451–66. <https://doi.org/10.1002/mc.22222>.
101. Bu X, Qu X, Guo K, *et al.* CD147 confers temozolomide resistance of glioma cells via the regulation of  $\beta$ -TrCP/Nrf2 pathway. *Int J Biol Sci* 2021; **17** (12): 3013–23. <https://doi.org/10.7150/ijbs.60894>.
102. Sommo A, Anuchapreeda S, Chruewkamlow N, *et al.* Involvement of CD147 on multidrug resistance through the regulation of P-glycoprotein expression in K562/ADR leukemic cell line. *Leuk Res Rep* 2016; **6**: 33–8. <https://doi.org/10.1016/j.lrr.2016.08.001>.
103. Xiong L, Ding L, Ning H, *et al.* CD147 knockdown improves the antitumor efficacy of trastuzumab in HER2-positive breast cancer cells. *Oncotarget* 2016; **7** (36): 57737–51. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10252>.
104. Tabolacci C, Cordella M, Mariotti S, *et al.* Melanoma cell resistance to vemurafenib modifies inter-cellular communication signals. *Biomedicines* 2021; **9** (1): 79. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010079>.
105. Shen L, Xia M, Deng X, *et al.* A lectin-based glycomic approach identifies FUT8 as a driver of radioresistance in oesophageal squamous cell carcinoma. *Cell Oncol (Dordr)* 2020; **43** (4): 695–707. <https://doi.org/10.1007/s13402-020-00517-5>.
106. Ju X, Liang S, Zhu J, *et al.* Extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147/BSG/EMMPRIN)-induced radioresistance in cervical cancer by regulating the percentage of the cells in the G<sub>2</sub>/M phase of the cell cycle and the repair of DNA double-strand breaks (DSBs). *Am J Transl Res* 2016; **8** (6): 2498–511. PMID: 27398135.
107. Li L, Dong X, Peng F, *et al.* Integrin  $\beta$ 1 regulates the invasion and radioresistance of laryngeal cancer cells by targeting CD147. *Cancer Cell Int* 2018; **18**: 80. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0578-z>.
108. Wu J, Li Y, Dang YZ, *et al.* HAB18G/CD147 promotes radioresistance in hepatocellular carcinoma cells: A potential role for integrin  $\beta$ 1 signaling. *Mol Cancer Ther* 2015; **14** (2): 553–63. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0618>.
109. Domina EA, Philchenkov A, Dubrovskaya A. Individual response to ionizing radiation and personalized radiotherapy. *Crit Rev Oncol* 2018; **23** (1–2): 69–92. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2018026308>.
110. Song Q, Wen J, Li W, *et al.* HSP90 promotes radioresistance of cervical cancer cells via reducing FBXO6-mediated CD147 polyubiquitination. *Cancer Sci* 2022; **113** (4): 1463–74. <https://doi.org/10.1111/cas.15269>.
111. Zheng HC, Gong BC. CD147 expression was positively linked to aggressiveness and worse prognosis of gastric cancer: A meta and bioinformatics analysis. *Oncotarget* 2017; **8** (52): 90358–70. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20089>.
112. Shi S, Ma HY, Sang YZ, *et al.* CD147 expression as a clinicopathological and prognostic indicator in breast cancer: A meta-analysis and bioinformatics analysis. *BMC Cancer* 2024; **24** (1): 1429. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-13202-9>.
113. Huang X, Shen W, Xi H, *et al.* Prognostic role of extracellular matrix metalloproteinase inducer/CD147 in gastrointestinal cancer: A meta-analysis of related studies. *Oncotarget* 2016; **7** (49): 81003–11. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12745>.
114. Li H, Xu Y, Li H. CD147 as a novel biomarker for predicting the prognosis and clinicopathological features of bladder cancer: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017; **8** (37): 62573–88. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19257>.
115. Peng F, Li H, Ning Z, *et al.* CD147 and prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; **11** (9): e0163678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163678>.
116. Li H, Wu D, Shi S, *et al.* Expression and clinical significance of CD147 in renal cell carcinoma: A meta-analysis. *Oncol*

- target 2017; **8** (31): 51331–44. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17376>.
117. Li H, Jiang C, Wu D, *et al.* The prognostic and clinicopathologic characteristics of CD147 and esophagus cancer: A meta-analysis. PLoS One 2017; **12** (7): e0180271. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180271>.
  118. Zhang X, Tian T, Zhang X, *et al.* Elevated CD147 expression is associated with shorter overall survival in non-small cell lung cancer. Oncotarget 2017; **8** (23): 37673–80. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16948>.
  119. Peng F, Li H, You Q, *et al.* CD147 as a novel prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. Biomed Res Int 2017; **2017**: 5019367. <https://doi.org/10.1155/2017/5019367>.
  120. Li H, Xi Z, Dai X, *et al.* CD147 and glioma: A meta-analysis. J Neurooncol 2017; **134** (1): 145–56. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2499-4>.
  121. Huang T, He WY. Pan-cancer analysis, reveals COVID-19-related BSG as a novel marker for treatment and identification of multiple human cancers. Front Cell Dev Biol 2022; **10**: 876180. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.876180>.
  122. Qiao X, Gu Y, Yu J, *et al.* The combination of CD147 and MMP-9 serum levels is identified as novel chemotherapy response markers of advanced non-small-cell lung cancer. Dis Markers 2020; **2020**: 8085053. <https://doi.org/10.1155/2020/8085053>.
  123. Kuang YH, Liu YJ, Tang LL, *et al.* Plasma soluble cluster of differentiation 147 levels are increased in breast cancer patients and associated with lymph node metastasis and chemoresistance. Hong Kong Med J 2018; **24** (3): 252–60. <https://doi.org/10.12809/hkmj176865>.
  124. Lee A, Rode A, Nicoll A, *et al.* Circulating CD147 predicts mortality in advanced hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2016; **31** (2): 459–66. <https://doi.org/10.1111/jgh.13148>.
  125. Boddu VK, Zamzow P, Kramer MW, *et al.* Targeting cancer-derived extracellular vesicles by combining CD147 inhibition with tissue factor pathway inhibitor for the management of urothelial cancer cells. Cell Commun Signal 2024; **22** (1): 129. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01508-x>.
  126. Leung LL, Qu X, Chen B, *et al.* Extracellular vesicles in liquid biopsies: There is hope for oral squamous cell carcinoma. Extracell Vesicles Circ Nucl Acids 2024; **5** (4): 639–59. <https://doi.org/10.20517/evcna.2024.29>.
  127. Jackson HK, Mitoko C, Linke F, *et al.* Extracellular vesicles potentiate medulloblastoma metastasis in an EMMPRIN and MMP-2 dependent manner. Cancers (Basel) 2023; **15** (9): 2601. <https://doi.org/10.3390/cancers15092601>.
  128. Zhang Z, Liu X, Yang X, *et al.* Identification of faecal extracellular vesicles as novel biomarkers for the non-invasive diagnosis and prognosis of colorectal cancer. J Extracell Vesicles 2023; **12** (1): e12300. <https://doi.org/10.1002/jev2.12300>.
  129. Ma X, Liu T, Guo R, *et al.* Radioiodinated nanobody immunoPET probe for *in vivo* detection of CD147 in pan-cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2025; **52** (4): 1406–21. <https://doi.org/10.1007/s00259-024-06985-3>.
  130. Moyano A, Serrano-Pertierra E, Duque JM, *et al.* Magnetic lateral flow immunoassay for small extracellular vesicles quantification: Application to colorectal cancer biomarker detection. Sensors (Basel) 2021; **21** (11): 3756. <https://doi.org/10.3390/s21113756>.
  131. Pérez-Ginés V, Torrente-Rodríguez RM, Montero-Calle A, *et al.* Tackling CD147 exosome-based cell-cell signaling by electrochemical biosensing for early colorectal cancer detection. Biosensors & Bioelectronics: X 2022; **11**: 100192. <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2022.100192>.
  132. Gu C, Shang A, Liu G, *et al.* Identification of CD147-positive extracellular vesicles as novel non-invasive biomarkers for the diagnosis and prognosis of colorectal cancer. Clin Chim Acta 2023; **548**: 117510. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117510>.
  133. Ono M, Zhang H, Sone H, *et al.* Multiplex quantification of exosomes via multiple types of nanobeads labeling combined with laser scanning detection. Anal Chem 2023; **95** (42): 15577–84. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.3c02374>.

## BASIGIN AS A TUMOR-ASSOCIATED GLYCOPROTEIN WITH PROGNOSTIC VALUE

A.A. Philchenkov

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Summary.** *Basigin (alias TCSF, EMMPRIN, CD147 or HAB18G) is a type I transmembrane glycoprotein belonging to the immunoglobulin superfamily. There are at least four isoforms of human basigin generated by alternative splicing with basigin-2 (BSG) as prototypical isoform. BSG is post-translationally modified through N-glycosylation and exists in highly or low glycosylated forms. In addition to transmembrane form, BSG is also released from cells in soluble form (through proteolytic shedding of its ectodomain) or full-length form in extracellular vesicles. Apart from regulating a wide variety of physiological processes, BSG is overexpressed in many types of cancers and involved in key pathways or processes linked to tumor progression*

*and recurrence. This review focuses on the essential roles of BSG in regulating the proliferation, apoptosis, migration, and invasion of tumor cells, epithelial-mesenchymal transition, CSC maintenance, tumor angiogenesis and lymphangiogenesis, metastatic dissemination, immune evasion, and treatment resistance. Furthermore, the prognostic value of both surface-bound and secreted forms of BSG for a wide spectrum of neoplasms is briefly discussed.*

**Keywords:** CD147, anoikis resistance, DNA damage, cancer stem cells, conventional anti-cancer drugs, radiotherapy, prognostic biomarker, body fluids, pre-clinical studies, clinical findings.

**Адреса для листування:**

Фільченков О.О.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: apoclub@i.ua

Одержано: 30.05.2025