

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Клаудин перспективный биомаркер проницаемости кишечной стенки

Хавкин А. И.¹, Цепилова М. О.²

- ¹ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, (ул. Большая Серпуховская, 62, Москва, 115093, Россия)
- ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Россия)

Резюме

На сегодняшний день имеется достаточное количество информации об изменениях уровня белков плотных контактов (БПК) при различных заболеваниях. Наибольший интерес представляет изучение клаудина в связи с многочисленными исследованиями, подтверждающими важную роль данного белка в развитии патологий. Из-за недостаточной выработки клаудина возникает глухота, изменения поведения, нарушение нервной проводимости. Клаудин участвует в поддержании клеточной полярности в связи с апикальным расположением в клетке. При возникновении патологических процессов клаудин может подвергаться фосфорилированию, приводящему к изменению клеточной полярности и нарушению регуляции уровня БПК. Одной из возможных причин нарушения регуляции уровня клаудина служит синдром раздраженного кишечника. При данной патологии происходит снижение экспрессии клаудина-1. Кроме

того, клаудины играют различную роль в разных опухолевых тканях, и один и тот же белок может по-разному экспрессироваться при различных формах рака. Экспрессия клаудина-4 повышается по мере прогрессирования заболевания при колоректальном раке (CRC), плоскоклеточном раке пищевода, и его повышенная регуляция связана со снижением инвазивности и метастатического потенциала, что положительно коррелирует с улучшением прогноза. Напротив, сверхэкспрессия CLDN 4 при раке молочной железы (РМЖ) и раке поджелудочной железы (РПЖ) положительно коррелирует с инвазией, метастазированием, ангиогенезом и плохим прогнозом.

Цель: систематизация имеющихся сведений о биологической роли и клиническом значении клаудина.

Материалы: обзор русской и иностранной литературы с 2013 по 2023 год.

Ключевые слова: клаудин, лямблиоз, СРК, ВЗК, кишечный барьер, рак желудка, колоректальный рак

Для цитирования: Хавкин А. И., Цепилова М. О. Клаудин перспективный биомаркер проницаемости кишечной стенки. Архив педиатрии и детской хирургии. 2024; 2(2):76–79. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-76-79

REVIEW

Claudin is a promising biomarker of intestinal wall permeability

A. I. Khavkin¹, M. O. Tsepilova²

- ¹ Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russia)
- ² St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia)

Информация об авторах / Information about authors

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А. В. Мазурина, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней

✉ Цепилова Мария Олеговна, студентка 4 курса; e-mail: maryolegovna74@mail.ru

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the department of gastroenterology and dietology named after A. V. Mazurin, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology and Hepatology; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases; ORCID: 0000-0001-7308-7280

✉ Maria O. Tsepilova, 4th year student; e-mail: maryolegovna74@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6640-2155

Financial support

No financial support has been provided for this work

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest

Summary

To date, sufficient information is available on changes in the levels of tight contact proteins (TCPs) in various diseases. Of greatest interest is the study of claudin due to numerous studies confirming the important role of this protein in the development of pathologies. Deafness, behavioural changes, and nerve conduction disorders occur due to insufficient claudin production. Claudin is involved in the maintenance of cell polarity due to its apical location in the cell. When pathological processes occur, claudin may undergo phosphorylation, leading to changes in cell polarity and impaired regulation of APC levels. Irritable bowel syndrome is one of the possible causes of impaired regulation of claudin levels. In this pathology there is a decrease in claudin-1 expression. In addition, claudins play

different roles in different tumour tissues, and the same protein may be differentially expressed in different forms of cancer. Claudin-4 expression is upregulated as disease progresses in colorectal cancer (CRC), oesophageal squamous cell carcinoma, and its upregulation is associated with decreased invasiveness and metastatic potential, which is positively correlated with improved prognosis. In contrast, overexpression of CLDN 4 in breast cancer (BC) and pancreatic cancer (PC) is positively correlated with invasion, metastasis, angiogenesis and poor prognosis.

Aim: systematisation of available data on the biological role and clinical significance of claudin.

Materials: review of Russian and foreign literature from 2013–2023.

Keywords: claudin, giardiasis, IBS, ICD, intestinal barrier, gastric cancer, colorectal cancer

For citation: Khavkin A. I., Tsepilova M. O. Claudin is a promising biomarker of intestinal wall permeability. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024; 2(2):76–79. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-76-79

Введение

Белок клаудина (CLND) состоит из короткой внутриклеточной аминокислотной последовательности, за которой следует большая внеклеточная петля из 60 остатков, короткая внутриклеточная петля из 20 остатков, еще одна внеклеточная петля из 24 остатков и карбоксиконцевого цитоплазматического хвоста. На данный момент известно порядка 24 различных видов клаудинов. Весь спектр функций клаудина неизвестен и продолжает изучаться. В одном из исследований *Lal-Nag* и *M. Morin* изучили функции нескольких видов клаудинов, используя опыты на мышах [1]. У мышей с выключением из действия CLND1 возникло обезвоживание в следствие трансдермальной потери воды [2]. В случае дефицита

клаудина-11 и 14 наблюдалось развитие глухоты из-за исчезновения плотных контактов из базальных клеток сосудистой полоски. Нехватка клаудина-19 на мышинной модели привело к поведенческим нарушениям, которые могут быть обусловлены исчезновением плотных контактов из шванновских клеток. В результате возникает нарушение нервной проводимости по периферическим миелинизированным волокнам. Дисфункцию CLND5 ученые связывают с нейродегенеративными и невровоспалительными заболеваниями. Кроме того, существуют работы, показывающие изменения уровня различных клаудинов при синдроме раздраженного кишечника и раковых заболеваниях.

Синдром раздраженного кишечника (СРК)

СРК является комплексом функциональных нарушений, включающим в себя боли в животе, уменьшающиеся после акта дефекации и отмечающиеся не менее трех дней в месяц на протяжении последних трех месяцев, при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев [3]. Было проведено ряд исследований, выявивших изменения уровня клаудина у пациентов с данной патологией [4, 5]. Nathalie Bertiaux-Vandaële и Stéphanie Beutheu Youmba в своей работе обнаружили сниженную экспрессию клаудина-1 у пациентов с преобладанием диареи в клинической картине СРК [4]. Уровень белка измерялся методом обратной транскриптазно-полимеразной цепной реакции. В изменениях уровня клаудина при СРК играют важную роль некоторые цитокины – TNF- α и INF- γ , которые способствуют деградации плотных контактов путем воздействия на клаудины. Эти цитокины зачастую обнаруживаются в анализах пациентов с СРК.

Плоскоклеточный рак пищевода (ESCC)

Исследования показали статистически значимое повышение уровня CLND1 в ядрах клеток при плоскоклеточном раке. Например, *Wu J.* и *Gao F.* выявили, что CLDN1 индуцирует аутофагию в клетках ESCC посредством

Таким образом, цитокины участвуют в изменениях эпителиального барьера путем воздействия на клаудин [4].

Исследование *Ivashkin V.* и *Poluektov Y.* демонстрирует изменения цитокинов и клаудинов при СРК [6]. В работе были использованы гастроскопы и колоноскопы для взятия кишечных биопсий, а для окраски препаратов был взят гематоксилин. Из полученных данных было сделано ряд выводов: при СРК выявляется статистически значимое увеличение экспрессии провоспалительного цитокина TNF- α и цитокина IL-2, содержание противовоспалительного цитокина IL-10 в биоптате было значительно понижено, как и содержание CLND [3, 5, 7, 8]. Авторы предполагают, что уровень клаудинов понижается из-за дегрануляции тучных клеток за счет высвобождения триптазы. Кроме того, дегрануляция вызывает высвобождение медиаторов воспаления и активирует лимфоциты, что приводит к дисбалансу цитокинов [9].

активации экспрессии киназы 1 (ULK1) через АМР-активируемую протеинкиназу (АМРК). Это приводит к пролиферации и метастазированию плоскоклеточного рака пищевода [10].

Колоректальный рак

Роль экспрессии клаудинов при колоректальном раке продолжает активно изучаться и на сегодняшний день остается спорной. *Wang DW* провел ряд исследований и определил высокую экспрессию CLDN при метастатической форме данной патологии. CLDN усиливал регуляцию молекулы ZEB-1 [11]. Это приводило к снижению экспрессии Е-кадгерина в клетках рака толстой кишки

и увеличению их инвазивной активности путем уменьшения апоптоза.

Противоположное мнение высказал *Chen W* в своей экспериментальной работе. Он выявил снижение экспрессии CLND в тканях при колоректальном раке, который снижал клеточную адгезию и увеличивал клеточную пролиферацию. Раковые клетки обладали повышенной способностью к миграции [12].

Рак желудка

Одной из наиболее частых форм онкологических заболеваний с высокой летальностью является рак желудка. В процессе инвазии опухоли происходит деструкция плотных соединений, что приводит к ряду последствий. Исследователи *Wang DW* и *Zhang WH* в своей статье продемонстрировали злокачественный потенциал CLDN1 путем регуляции сигнального пути Wnt [11]. Данный путь контролирует дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей. Во многих исследованиях рассматривалась также взаимосвязь экспрессии CLND4 и риска развития рака желудка. Группа авторов в своей работе проанализировали данные 72 пациентов с раком

желудка и обнаружил высокую выживаемость пациентов при избыточной экспрессии CLND4. Однако существует противоположное мнение. В своем исследовании *Liu Jx.* и *Wei Zy.*, обнаружили снижение выживаемости у пациентов с высокой экспрессией CLND4 [8]. Авторы проанализировали 1119 пациентов и выявили метастазирование в лимфоидные узлы при повышенном содержании CLND.

Таким образом, CLND4 участвует в патогенезе рака желудка, разрушая плотные соединения, что впоследствии приводит к изменению инвазивности некоторых видов рака [12, 13, 14].

Рак поджелудочной железы

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одним из наиболее злокачественных заболеваний у людей из-за своей высокой инвазивности, частых метастазов и рецидивов. Кроме того, из-за низкого уровня ранней диагностики, быстрого прогрессирования заболевания и плохого прогноза большинство пациентов с РПЖ находятся на поздних стадиях рака к моменту постановки диагноза [15]. Различные виды клаудина имеют неодинаковое распределение и экспрессию при раке поджелудочной железы. В ряде исследований было продемонстрировано, что снижение регуляции CLDN1 при раке поджелудочной железы приводит к фосфорилированию тирозинкиназы, что в дальнейшем способствует инвазии клеток, миграции и метастазированию опухоли [16]. *Wang C.* и *Wu N.* в своей

работе показали, что экспрессия CLND18.2 увеличивалась в высоко и умеренно дифференцированных клетках РПЖ и положительно коррелировала с неблагоприятным прогнозом для пациентов [17]. Кроме того, авторы отмечают более высокую экспрессию этого белка в сравнении с экспрессией раннего маркера опухолей поджелудочной железы – муцина 5AC (MUC5AC), что говорит о потенциальной возможности использования CLND18.2 в клинической практике в качестве раннего маркера опухоли поджелудочной железы [18]. Недавние исследования по поводу рака поджелудочной железы демонстрируют повышенную экспрессию CLND12. При этом, нокдаун данного белка ингибирует пролиферацию раковых клеток, а понижающая регуляция CLND12 ограничивает миграцию и инвазию [19].

Рак молочной железы

При раке молочной железы уровни экспрессии CLDN1 варьируют в зависимости от подтипов патологии [20]. Они называются люминалом А, люминалом В, обогащенным HER-2 и тройным негативным раком молочной железы (TNBC). Кроме того существует пятый подтип – рак молочной железы с низким уровнем клаудина. Снижение уровня CLDN1 чаще коррелирует с более высокой инвазивностью и плохим прогнозом для пациента [21]. Авторы *Fatima Z.* и *Riaz SK* в своем исследовании оценили экспрессию CLND 3, 4 и 7 у соответствующих пациен-

тов с раком молочной железы [22]. Экспрессию CLND оценивали с помощью количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Авторы выявили повышение экспрессии CLND 3, 4 и 7 во всех образцах раковых биоптатов. Кроме того, было обнаружено, что уровень клаудина 3 значительно высок среди низкодифференцированных опухолей [23, 24, 25]. Авторы также связали высокую экспрессию CLND3 и 4 с большим размером опухоли, 3 и 4 стадиями ракового процесса и метастазированием.

Заключение

Таким образом, данные о функциях некоторых видов CLND весьма противоречивы и нуждаются в более детальном изучении. Однако дифференциальная экспрессия белков делает CLND потенциальным диагностическим маркером для раннего выявления различных видов рака.

Кроме того, клаудин может являться специфическим прогностическим показателем для классификации рака. Специалистам следует обратить внимание на измерение уровня CLND при патологиях в связи с высоким диагностическим значением.

Литература | References

1. Lal-Nag M., Morin P.J. The claudins. *Genome Biol.* 2009 Aug 26;10:235. doi: 10.1186/gb-2009-10-8-235.
2. Sugawara T., Iwamoto N., Akashi M., Kojima T., Hisatsune J., Sugai M., Furuse M. Tight junction dysfunction in the stratum granulosum leads to aberrant stratum corneum barrier function in claudin-1-deficient mice. *J Dermatol Sci.* 2013 Apr;70(1):12–8. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.01.002.
3. Ivashkin V., Poluektov Y., Kogan E. et al. Disruption of the pro-inflammatory, anti-inflammatory cytokines and tight junction proteins expression, associated with changes of the composition of the gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2021 Jun 11;16(6): e0252930. doi: 10.1371/journal.pone.0252930.
4. Thuijls G., Derikx J.P., de Haan J.J. et al. Urine-based detection of intestinal tight junction loss. *J Clin Gastroenterol.* 2010 Jan;44(1): e14–9. doi: 10.1097/MCG.0b013e31819f5652.
5. Wouters M.M., Vicario M., Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut.* 2016. Jan;65(1):155–68. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309151.
6. Choghakhori R., Abbasnezhad A., Hasanvand A., Amani R. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life. *Cytokine.* 2017. May; 93:34–43. doi: 10.1016/j.cyto.2017.05.005.
7. Barbalho S.M., Goulart R.A., Araújo A.C., Guiguer É.L., Bechara M.D. Irritable bowel syndrome: a review of the general aspects and the potential role of vitamin D. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(4):345–359. doi: 10.1080/17474124.2019.1570137.
8. Liu J.X., Wei Z.Y., Chen J.S., Lu H.C., Hao L., Li W.J. Prognostic and clinical significance of claudin-4 in gastric cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2015 Jun 25;13:207. doi: 10.1186/s12957-015-0626-2.
9. Resnick M.B., Gavilanez M., Newton E. et al. Claudin expression in gastric adenocarcinomas: a tissue microarray study with prognostic correlation. *Hum Pathol.* 2005 Aug;36(8):886–92. doi: 10.1016/j.humpath.2005.05.019.
10. Wu J., Gao F., Xu T. et al. CLDN1 induces autophagy to promote proliferation and metastasis of esophageal squamous carcinoma through AMPK/STAT1/ULK1 signaling. *J Cell Physiol.* 2020 Mar; 235(3):2245–59. doi: 10.1002/jcp.29133.
11. Wang D.W., Zhang W.H., Danil G., Yang K., Hu J.K. The role and mechanism of claudins in cancer. *Front Oncol.* 2022 Dec 22;12:1051497. doi: 10.3389/fonc.2022.1051497.
12. Jung H., Jun K.H., Jung J.H., Chin H.M., Park W.B. The expression of claudin-1, claudin-2, claudin-3, and claudin-4 in gastric cancer tissue. *J Surg Res.* 2011 May 15;167(2): e185–91. doi: 10.1016/j.jss.2010.02.010.
13. Resnick M.B., Gavilanez M., Newton E. et al. Claudin expression in gastric adenocarcinomas: a tissue microarray study with prognostic correlation. *Hum Pathol.* 2005 Aug;36(8):886–92. doi: 10.1016/j.humpath.2005.05.019.
14. Kwon M.J., Kim S.H., Jeong H.M. et al. Claudin-4 overexpression is associated with epigenetic derepression in gastric carcinoma. *Lab Invest.* 2011 Nov;91(11):1652–67. doi: 10.1038/labinvest.2011.117.
15. Wang C., Wu N., Pei B., Ma X., Yang W. Claudin and pancreatic cancer. *Front Oncol.* 2023 Mar 7;13:1136227. doi: 10.3389/fonc.2023.1136227.
16. Liu M., Yang J., Zhang Y. et al. ZIP4 Promotes Pancreatic Cancer Progression by Repressing ZO-1 and Claudin-1 through a ZEB1-Dependent Transcriptional Mechanism. *Clin Cancer Res.* 2018 Jul 1;24(13):3186–3196. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0263.
17. Wang C., Wu N., Pei B., Ma X., Yang W. Claudin and pancreatic cancer. *Front Oncol.* 2023 Mar 7;13:1136227. doi: 10.3389/fonc.2023.1136227.
18. Bertiaux-Vandaele N., Youmba S.B., Belmonte L., Lecleire S., Antoniotti M., Gourcerol G. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol.* 2011 Mar 14;106(12):2165–73. doi: 10.1038/ajg.2011.257.
19. Zhang Y., Fang Y., Ma L., Xu J., Lv C., Deng L., Zhu G. LINC00857 regulated by ZNF460 enhances the expression of CLDN12 by sponging miR-150-5p and recruiting SRSF1 for alternative splicing to promote epithelial-mesenchymal transformation of pancreatic adenocarcinoma cells. *RNA Biol.* 2022 Dec;19(1):548–559. doi: 10.1080/15476286.2021.1992995.
20. Kolokytha P., Yiannou P., Keramopoulos D., Kolokythas A., Nonni A., Patsouris E., Pavlakis K. Claudin-3 and claudin-4: distinct prognostic significance in triple-negative and luminal breast cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2014;22(2):125–31. doi: 10.1097/PAI.0b013e31828d9d62.
21. Lu S., Singh K., Mangray S., Tavares R., Noble L., Resnick M.B., Yakirevich E. Claudin expression in high-grade invasive ductal carcinoma of the breast: correlation with the molecular subtype. *Mod Pathol.* 2013 Apr;26(4):485–95. doi: 10.1038/modpathol.2012.187.
22. Fatima Z., Riaz S.K., Khan J.S., Haq F., Malik M.F.A. Dysregulated claudin expression significantly effect breast cancer disease progression. *J Cancer Res Ther.* 2022 Oct-Dec;18(6):1771–1775. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_427_20.
23. Ismagilov A.H., Khuzina D.R., Vanesyan A.S., Zaitseva V.V. The role of biomarkers in the early diagnosis of breast cancer. *Tumors of the female reproductive system.* 2020;16(4):35–40. (In Russ.) doi: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-35-40.
- Исмагилов А.Х., Хузина Д.Р., Ванесян А.С., Зайцева В.В. Роль биомаркеров в ранней диагностике рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2020;16(4):35–40. doi: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-35-40.
24. Molchanov O.E., Maystrenko D.N., Stanzhevskii A.A. The-ranostics of triple negative breast cancer: a review. *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2023;14(2):15–30. (In Russ.) doi: 10.22328/2079-5343-2023-14-2-15-30.
- Молчанов О.Е., Майстренко Д.Н., Станжевский А.А. Терагностика трижды негативного рака молочной железы: обзор. Лучевая диагностика и терапия. 2023;14(2):15–30. doi: 10.22328/2079-5343-2023-14-2-15-30.
25. Popova O.P., Kuznetsova A.V., Bogomazova S.Yu., Ivanov A.A. Is there a “low-claudine” phenotype of breast cancer? *Archive of pathology.* 2022;84(1):45–49. (In Russ.) doi: 10.17116/patol20228401145.
- Попова О.П., Кузнецова А.В., Богомазова С.Ю., Иванов А.А. Существует ли «низкоклаудиновый» фенотип рака молочной железы? Архив патологии. 2022;84(1):45–49. doi: 10.17116/patol20228401145.

XOWEJO

