

Роль E-кадгерина в неопластической эволюции эпителиальных клеток

Н.А. Глушанкова, И.Ю. Житняк, Д.В. Айолло, С.Н. Рубцова

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Наталья Александровна Глушанкова natglu@hotmail.com

Трансмембранные белки кадхерины обеспечивают межклеточную адгезию через взаимодействие внеклеточных доменов. На протяжении многих лет эпителиальный E-кадгерин считался опухолевым супрессором и рассматривался в качестве прогностического маркера у онкологических больных. Угнетение экспрессии E-кадгерина наблюдали во многих карциномах. В последние несколько лет пересматриваются представления о супрессирующей роли E-кадгерина. Показано, что протоковые карциномы молочной железы, карциномы толстой кишки, карциномы полости рта, плоскоклеточные карциномы головы и шеи могут сохранять экспрессию E-кадгерина. При иммуногистохимическом окрашивании с использованием панели моноклональных антител во многих опухолях была выявлена мембранная локализация E-кадгерина. В трансформированных эпителиоцитах *in vitro* были обнаружены динамичные межклеточные адгезионные контакты, образованные E-кадхерином, которые важны для эффективной коллективной миграции клеток.

Ключевые слова: неопластическая трансформация, карциномы, E-кадгерин, клеточная миграция

The role of E-cadherin in neoplastic evolution of epithelial cells

N.A. Gloushankova, I. Yu. Zhitnyak, D. V. Ayollo, S.N. Rubtsova

Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center",
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Interaction of the extracellular domains of the transmembrane proteins cadherins provides cell-cell adhesion. For many years epithelial E-cadherin was regarded as a tumor suppressor and was used as a prognostic marker in cancer. Suppression of E-cadherin expression was observed in many carcinomas. During recent years, the tumor suppressor function of E-cadherin is being reconsidered. It has been shown that ductal breast carcinomas, colorectal carcinomas, oral cavity carcinomas, and squamous cell carcinomas of the head and neck can retain E-cadherin expression. Immunohistochemical staining with a panel of monoclonal antibodies revealed membrane localization of E-cadherin in many tumors. It was shown that transformed epithelial cells *in vitro* form dynamic adherens junctions that are essential for the effective collective migration of these cells.

Key words: neoplastic transformation, carcinomas, E-cadherin, cell migration

Белки межклеточной адгезии кадхерины

Классические кадхерины, или кадхерины первого типа (E- (epithelial), N- (neuronal), P-, R-, H-, EP-кадгерин), являются трансмембранными белками и обеспечивают межклеточную адгезию за счет образования транс-димеров двух соседних клеток в составе межклеточных адгезионных контактов (АК) (рис. 1) [1]. Кадхерины опосредуют Ca^{2+} -зависимую гомофильную адгезию клеток через взаимодействие внеклеточных доменов. Цитоплазматический домен кадхеринов, состоящий из примембранного домена и катенин-связывающей последовательности, определяет латеральный кластеринг молекул кадхеринов и их взаимодействие с актиновым цитоскелетом. При образовании АК ключевым событием является взаимодействие катенин-связывающей последовательности кадхерина с белками подмембранной адгезионной бляшки β - и γ -катенином, которые через α -катенин формируют связь с актиновыми филаментами. Помимо структурного значения β -катенин является также компонентом Wnt-сигнально-

го пути, регулирующего процессы дифференцировки и канцерогенеза [2]. С примембранным доменом молекулы кадхерина взаимодействуют N-cadherin и p120-катенин. p120-катенин играет важную роль в стабилизации кадхеринов на клеточной поверхности и участвует в регуляции сборки АК малыми ГТФ-азами семейства Rho [3–5]. В состав АК также входят различные адаптерные белки, обеспечивающие взаимодействие белков адгезионной бляшки со структурами актинового цитоскелета.

E-кадгерин – опухолевый супрессор

Ключевым компонентом межклеточных АК в эпителиальных тканях, обеспечивающим стабильную межклеточную адгезию, является E-кадгерин [6]. На протяжении многих лет E-кадгерин рассматривался в качестве опухолевого супрессора [7]. Это связано прежде всего с тем, что при иммуногистохимических исследованиях образцов различных типов карцином во многих из них наблюдалось уменьшение, а иногда и полное исчезно-

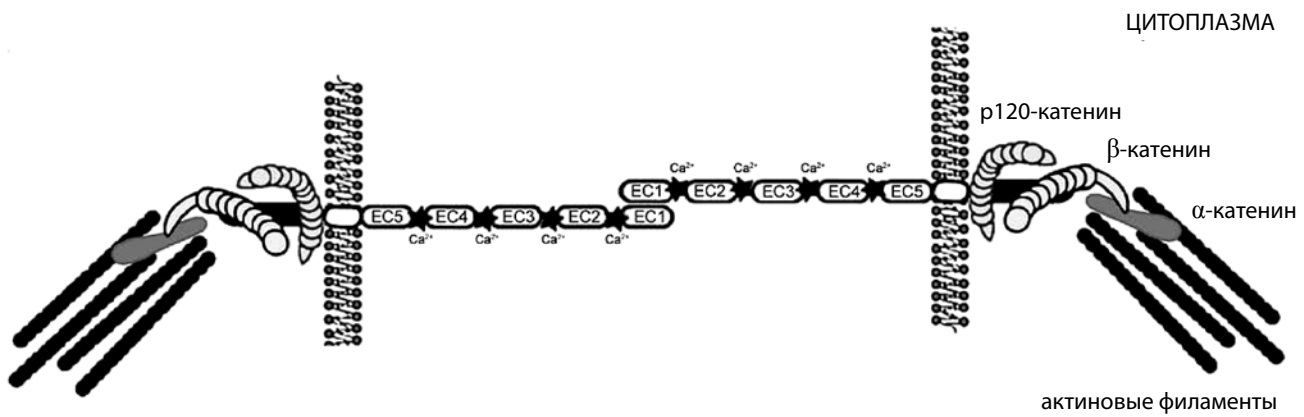


Рис. 1. Молекулярная организация АК. Внеклеточный домен молекулы трансмембранного кадгерина состоит из пяти субдоменов, связывающих ионы Ca^{2+} . Эктодомены EC1 двух молекул кадгерина участвуют в образовании транс-димера. Цитоплазматический домен кадгерина связывается с белками адгезионной бляшки. Основными белками адгезионной бляшки являются p120-катенин и β -катенин, непосредственно взаимодействующие с цитоплазматическим доменом кадгерина, а также α -катенин, который способен связываться с β -катенином и актиновыми филаментами

вление окрашивания E-кадгерина. Нарушения межклеточной адгезии характерны для большинства злокачественных опухолей эпителиального происхождения [8]. Утрата экспрессии E-кадгерина наблюдалась почти в 85 % случаев дольчатого рака молочной железы [9, 10]. Резкое снижение экспрессии E-кадгерина наблюдалось также в карциномах пищевода и желудка, гепатокарциномах [11–13].

Для плоскоклеточного рака головы и шеи, немелкоклеточного рака легких, рака предстательной железы, рака толстой кишки описано сохранение экспрессии E-кадгерина в медленно растущих более доброкачественных вариантах и резкое угнетение в более продвинутых, злокачественных формах [14–17]. Считается, что угнетение или утрата экспрессии E-кадгерина коррелирует с инвазивностью опухоли, формированием отдаленных метастазов и неблагоприятным клиническим прогнозом [18, 19].

На модели рака поджелудочной железы мышей было показано, что единственная мутация гена E-кадгерина может отвечать за переход от аденомы к карциноме [20]. Следствием утраты E-кадгерина опухолевыми клетками может стать появление у них способности к инвазии. Супрессия адгезивных свойств E-кадгерина антителами к внеклеточному домену существенно образом меняла морфологию трансформированных эпителиальных клеток в культуре, стимулировала их миграцию на субстрате [21]. Напротив, экспрессия экзогенного E-кадгерина в клетках трансформированных эпителиальных линий снижала их инвазивные свойства и частично восстанавливала эпителиальный фенотип [22, 23].

E-кадгерин в эпителиальных клетках выполняет не только адгезивную функцию. Выявлено также его взаимодействие с рецепторными тирозинкиназами, в частности с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR) [24]. E-кадгерин, входящий в состав межклеточных АК, в комплексе с опухолевым супрессором NF2/мерлином секвестрирует EGFR на мемб-

ране и тем самым ингибирует EGFR-сигналинг [25]. При снижении экспрессии E-кадгерина в опухолевых клетках наблюдалась активация EGFR-сигнального пути, также активировались MAPK и Wnt-катениновый сигналинг, инактивировался сигнальный путь Hippo, регулирующий контактное торможение пролиферации [26].

Угнетение экспрессии E-кадгерина при неопластической трансформации

Принято считать, что основным механизмом прогрессии опухолей эпителиального происхождения (рака или карцином) является эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) [27]. В ходе ЭМП эпителиальные клетки утрачивают клеточную полярность, теряют стабильную межклеточную адгезию, начинают экспрессировать мезенхимальные маркеры (N-кадгерин, виментин), приобретают миграционную активность и способность к инвазии в соседние ткани за счет выработки матриксных металлопротеаз (ММП) [28].

Разрушение стабильной межклеточной адгезии в ходе ЭМП во многих случаях связано с угнетением экспрессии E-кадгерина. Молекулярные механизмы подавления экспрессии E-кадгерина в опухолях достаточно подробно исследованы и связаны прежде всего с транскрипционной репрессией или мутацией гена E-кадгерина *CDH1*, гиперметилированием промотора гена *CDH1*, угнетением трансляции мРНК E-кадгерина посредством микроРНК [8, 29]. В клетках ряда карцином (рак молочной железы, рак желудка, гепатокарцинома и др.) выявлена потеря гетерозиготности по локусу гена *CDH1*. Для рака желудка и молочной железы также описаны различные мутации гена *CDH1*. Известен ряд наследственных форм некоторых опухолей, в частности рака желудка, которые связаны с мутацией гена E-кадгерина [30]. Гиперметилирование промотора *CDH1*, приводящее к его сайленсингу, характерно для клеток рака желудка, рака молочной железы и гепатокарцином [8]. Во многих опухолях функ-

циональная утрата E-кадгерина происходит за счет факторов транскрипции, подавляющих экспрессию гена *CDH1*. Повышенная экспрессия транскрипционных репрессоров *Snail1* и *Snail2* обнаружена в клетках рака молочной железы и рака яичников [31]. Для клеток рака молочной железы показана корреляция уровня экспрессии транскрипционного репрессора *Twist* с уровнем метастазирования [32]. В клетках рака желудка и толстого кишечника выявлено подавление экспрессии E-кадгерина факторами *ZEB1* и *ZEB2*, играющими важную роль в нарушении межклеточной адгезии [33, 34].

Кроме того, известно, что E-кадгерин на мембране ассоциирован с рядом рецепторных тирозинкиназ (*EGFR*, *ErbB2*, *Met*, *IGF1R*) [29]. Активация рецепторных тирозинкиназ, так же как и активация киназы *Src*, приводит к фосфорилированию E-кадгерина, его связыванию с убиквитин-лигазой *Nakai* и лизосомальной деградации [35–37].

Подавление экспрессии E-кадгерина при развитии опухолей также может быть связано с нарушениями в различных сигнальных каскадах. Так, активация *TGFβ*-сигнального каскада в опухолях может приводить к повышению уровня экспрессии *Snail1* и *Snail2* [38]. Этот каскад активирован, в частности, в клетках рака молочной железы [39].

Вклад E-кадгерина в опухолевую прогрессию

Долгое время E-кадгерин считался опухолевым супрессором и рассматривался в качестве прогностического маркера у онкологических больных. В последние несколько лет постепенно пересматриваются представления о супрессирующей роли E-кадгерина в ряде опухолей. Прежде всего, показано, что ряд карцином человека, в частности протоковые карциномы молочной железы, карциномы толстой кишки, карциномы полости рта, плоскоклеточные карциномы головы и шеи, могут сохранять экспрессию E-кадгерина, что свидетельствует о существовании механизмов запуска инвазии, не связанных с угнетением экспрессии E-кадгерина [40–42].

Кроме того, было показано, что при неопластической трансформации в результате генетических, эпигенетических и протеолитических модуляций молекулы E-кадгерина может нарушаться связывание кадгерина с моноклональным антителом, узнающим определенный эпитоп [41, 43]. В работе E.A. Rakha et al. [41] были использованы два моноклональных антитела к внеклеточному и внутриклеточному домену E-кадгерина для анализа коллекции ранее (в 90-е годы) обследованных иммуногистохимически образцов протокового рака молочной железы человека. Было обнаружено, что более чем в 90 % карцином, диагностированных ранее как E-кадгерин-негативные, выявляется мембранное окрашивание E-кадгерина, при этом окрашивание на β -катенин и p120 подтверждает полноценную сборку АК на мембране.

Эктопическое включение экспрессии E-кадгерина было обнаружено в карциномах яичников вне зависимости от гистологического типа опухоли и от степени ее дифференцировки, при этом высокий уровень экспрессии E-кадгерина сохранялся также и в метастазах опухолей яичника [44–46]. Существенное увеличение экспрессии E-кадгерина также описано для отечно-инфильтративного рака молочной железы – агрессивной формы рака, для которой характерна выраженная лимфоваскулярная инвазия с формированием микроэмболов опухолевых клеток в лимфатические сосуды [47]. В культуре клеток линии отечно-инфильтративного рака молочной железы экспрессия доминантно-негативного мутанта E-кадгерина приводила к снижению инвазивной активности трансформированных клеток [48]. Кроме того, известно, что некоторые глиобластомы могут экспрессировать E-кадгерин, при этом эктопическая экспрессия E-кадгерина в опухоли коррелирует с пониженной выживаемостью пациентов [49]. При исследовании клеток линии глиомы человека SF767 в зонах межклеточных контактов был обнаружен E-кадгерин, при этом супрессия E-кадгерина *shRNA* существенно угнетала пролиферацию и миграцию клеток.

Молекулярные и клеточные механизмы стимулирующего влияния E-кадгерина на онкогенный потенциал остаются неясными. В качестве возможного механизма рассматривается *EGFR*-опосредованная активация E-кадгерином *PI3K/АКТ* сигналинга в опухолевых клетках в отсутствие ингибирующих сигналов от *NF2/мерлина* [50]. Кроме того, обсуждается возможный вклад в разрушение межклеточных контактов и активацию миграции и инвазии клеток опухолей фрагментов протеолитического расщепления E-кадгерина металлопротеазами или γ -секретазой посредством активации *ERK* сигналинга через *EGFR* [51]. По другой модели металлопротеаза отщепляет от E-кадгерина C-концевой фрагмент массой 38 kDa (*CTF1*). Этот фрагмент далее расщепляется γ -секретазой с образованием цитоплазматического фрагмента массой 33 kDa (*CTF2*), который может взаимодействовать с β -катенином и регулировать *Wnt*-сигнальный путь [52].

В последнее время обсуждается возможная вовлеченность E-кадгерина наряду с другими кадгеринами в коллективную инвазию опухолевых клеток [53]. При гистохимических исследованиях опухолевых образцов было обнаружено, что опухоли могут не только инвазировать одиночными клетками, но и распространяться целыми группами или цепочками клеток. Коллективная миграция опухолевых клеток была также описана при исследовании эксплантатов колоректальной карциномы и меланомы *in vitro* [54, 55]. Характерной особенностью коллективной миграции является сохранение контактов между клетками. По модели P. Friedl и D. Gilmour [56] за поддержание контактов между опухолевыми клетками во время коллективной миграции может отвечать N-кадгерин. Вместе с тем при исследовании перемещений клеток карциномы

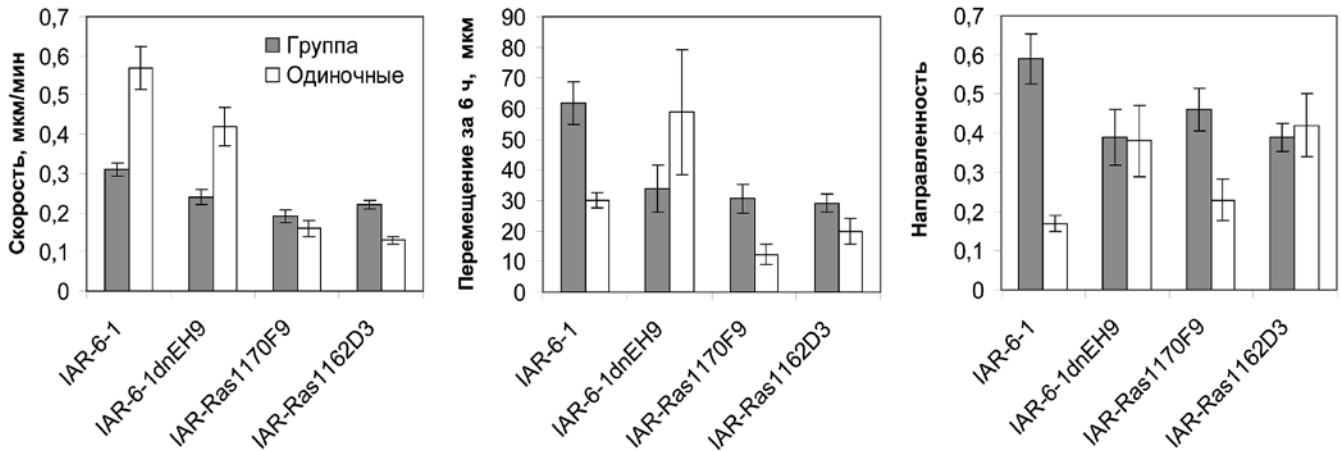


Рис. 2. Анализ миграционной активности трансформированных эпителиальных клеток IAR

А-431 в 3D-матриксе было показано, что коллективная миграция клеток карциномы существует только при сохранении в клетках E- или P-кадгерина и катенина p120, регулирующего эндоцитоз кадхеринов [57]. Тем не менее данные об участии E-кадгерина в поддержании миграционной и инвазивной активности опухолевых клеток остаются противоречивыми. В литературе имеются сообщения об угнетении миграции и инвазии трансформированных клеток в результате индукции экспрессии E-кадгерина [58].

Значение динамических адгезионных контактов, образованных E-кадхерином, для миграции неопластических клеток

При исследовании культур эпителиоцитов линий IAR, трансформированных мутантным онкогеном *RAS* и химическими канцерогенами, мы обнаружили, что эпителиальные клетки, сохранившие экспрессию E-кадгерина при неопластической трансформации, были способны аккумулировать E-кадгерин в АК на границах между клетками [59]. В отличие от стабильных АК нормальных эпителиоцитов АК трансформированных эпителиоцитов являлись динамичными структурами, их образование зависело от контрактильности актина-миозина. Оказалось также, что, несмотря на сохранение клетками возможности образования E-кадгерин-содержащих АК, трансформированные эпителиоциты утрачивали контактный паралич псевдоподиальной активности на межклеточных границах, что стимулировало их миграционную активность.

Присутствие E-кадгерина в АК трансформированных эпителиоцитов существенным образом влияло на характер их миграции [60]. Клетки IAR1170 и IAR-6-1, сохранившие E-кадгерин в АК, могли мигрировать как индивидуально, так и коллективно, тогда как клетки IAR1162, утратившие экспрессию E-кадгерина, были способны лишь к индивидуальной миграции. Клетки IAR-6-1, трансфицированные экзогенной конструкцией E-кадгерина с заменой Trp156 на Ala, что приводило к нарушению формирования

адгезивных транс-димеров и препятствовало сборке АК (клон IAR-6-1dnEH9), также мигрировали только индивидуально. Коллективная миграция может быть более эффективным способом перемещения трансформированных клеток (рис. 2). Так, для клеток, образующих E-кадхериновые АК, направленность движения клеток в группе была существенно выше, чем направленность одиночных клеток. Мы также обнаружили, что экспрессия экзогенного E-кадгерина в клетках IAR1162 частично восстанавливала эпителиальный фенотип, а также способствовала появлению у клеток способности к коллективной миграции.

При исследовании миграции трансформированных клеток в камерах с фильтрами, имеющими поры диаметром 8 мкм (миграционных камерах), также бы-

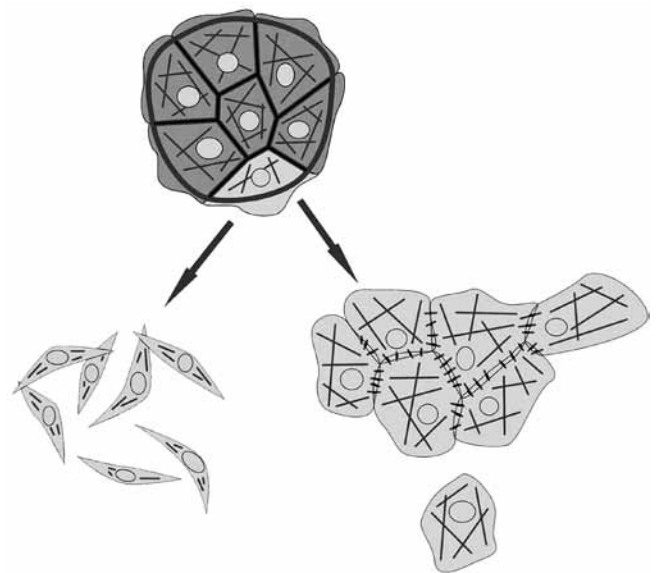


Рис. 3. Два типа неопластической трансформации эпителиальных клеток: 1) ЭМП; 2) морфологическая трансформация, при которой клетки частично сохраняют эпителиальные характеристики и формируют динамичные E-кадхерин-содержащие АК

ло показано, что трансформированные клетки IAR, экспрессирующие E-кадгерин, мигрировали через поры на нижнюю поверхность фильтров лучше, чем клетки, утратившие экспрессию E-кадгерина в результате трансформации. Можно предположить, что коллективная миграция через узкие поры клеток, связанных E-кадхерином в цепочки, более эффективна, нежели миграция одиночных разобщенных клеток.

Таким образом, неопластическая трансформация эпителиальных клеток может вызывать два типа морфологических изменений: 1) классический ЭМП, при котором эпителиальные клетки приобретают фибро-

бластоподобный фенотип и утрачивают экспрессию E-кадгерина; 2) морфологическую трансформацию, при которой клетки частично сохраняют эпителиальные характеристики и формируют E-кадгерин-содержащие АК (рис. 3). Динамичные АК трансформированных эпителиоцитов, образованные E-кадхерином, с одной стороны, позволяют неопластическим клеткам реализовать способность к индивидуальной миграции, с другой стороны, важны для их эффективной коллективной миграции.

Работа поддержана грантом РФФИ № 13-04-01423.

ЛИТЕРАТУРА

- Meng W., Takeichi M. Adherens junction: molecular architecture and regulation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009;1:a002899.
- Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell* 2006;127:469–80.
- Reynolds A.B., Daniel J., McCrea P.D. et al. Identification of a new catenin: the tyrosine kinase substrate p120cas associates with E-cadherin complexes. *Mol Cell Biol* 1994;14:8333–42.
- Ishiyama N., Lee S.H., Liu S. et al. Dynamic and static interactions between p120 catenin and E-cadherin regulate the stability of cell-cell adhesion. *Cell* 2010;141:117–28.
- Anastasiadis P.Z., Reynolds A.B. Regulation of Rho GTPases by p120-catenin; *Curr Opin Cell Biol* 2001;13:604–10.
- Van Roy F., Bex G. The cell–cell adhesion molecule E-cadherin. *Cell Mol Life Sci* 2008;65:3756–88.
- Cavallaro U., Christofori G. Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer. *Nat Rev Cancer* 2004;4:118–32.
- Bex G., Van Roy F. Involvement of members of the cadherin superfamily in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009;1:a003129.
- Bex G., Van Roy F. The E-cadherin/catenin complex: an important gatekeeper in breast cancer tumorigenesis and malignant progression. *Breast Cancer Res* 2001;3:289–93.
- Cowin P., Rowlands T.M., Hatsell S.J. Cadherins and catenins in breast cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2005;17:499–508.
- Ling Z.Q., Li P., Ge M.H. et al. Hypermethylation-modulated down-regulation of CDH1 expression contributes to the progression of esophageal cancer. *Int J Mol Med* 2011;27:625–35.
- Mayer B., Johnson J.P., Leitl F. et al. E-cadherin expression in primary and metastatic gastric cancer: down-regulation correlates with cellular dedifferentiation and glandular disintegration. *Cancer Res* 1993;53:1690–5.
- Zhai B., Yan H.X., Liu S.Q. et al. Reduced expression of E-cadherin/catenin complex in hepatocellular carcinomas. *World J Gastroenterol* 2008;14(37):5665–73.
- Schipper J.H., Frixen U.H., Behrens J. et al. E-cadherin expression in squamous cell carcinomas of head and neck: inverse correlation with tumor dedifferentiation and lymph node metastasis. *Cancer Res* 1991;51:6328–37.
- Bohm M., Totzeck B., Birchmeier W. et al. Differences of E-cadherin expression levels and patterns in primary and metastatic human lung cancer. *Clin Exp Metastasis* 1994;12:55–62.
- Umbas R., Schalken J.A., Aalders T.W. et al. Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high-grade prostate cancer. *Cancer Res* 1992;52:5104–9.
- Schuhmacher C., Becker I., Oswald S., et al. Loss of immunohistochemical E-cadherin expression in colon cancer is not due to structural gene alterations. *Virchows Arch* 1999;434:489–95.
- Hirohashi S. Inactivation of the E-cadherin-mediated cell adhesion system in human cancers. *Am J Pathol* 1998;153:333–9.
- Heimann R., Lan F., McBride R. et al. Separating favorable from unfavorable prognostic markers in breast cancer: the role of E-cadherin. *Cancer Res* 2000;60:298–304.
- Perl A.K., Wilgenbus P., Dahl U. et al. A causal role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma. *Nature* 1998;392:190–3.
- Behrens J., Mareel M.M., Van Roy F.M. et al. Dissecting tumor cell invasion: epithelial cells acquire invasive properties after the loss of uvomorulin-mediated cell-cell adhesion. *J Cell Biol* 1989;108:2435–47.
- Frixen U.H., Behrens J., Sachs M. et al. E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. *J Cell Biol* 1991;113:173–85.
- Luo J., Lubaroff D.M., Hendrix M.J. Suppression of prostate cancer invasive potential and matrix metalloproteinase activity by E-cadherin transfection. *Cancer Res* 1999;59:3552–6.
- Qian X., Karpova T., Sheppard A.M. et al. E-cadherin-mediated adhesion inhibits ligand-dependent activation of diverse receptor tyrosine kinases. *EMBO J* 2004;23:1739–48.
- Curto M., Cole B.K., Lallemand D. et al. Contact-dependent inhibition of EGFR signaling by Nf2/Merlin. *J Cell Biol* 2007;177:893–903.
- Kim N.G., Koh E., Chen X., Gumbiner B.M. E-cadherin mediates contact inhibition of proliferation through Hippo signaling-pathway components. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:11930–5.
- Guarino M., Rubino B., Ballabio G. The role of epithelial-mesenchymal transition in cancer pathology. *Pathology* 2007;39(3):305–18.
- Huang R.Y., Guilford P., Thiery J.P. Early events in cell adhesion and polarity during epithelial-mesenchymal transition. *Journal of Cell Science* 2012;125(19):4417–22.
- Vasioukhin V. Adherens Junctions and Cancer; Harris T. (Ed.) *Adherens Junctions: From Molecular Mechanisms to Tissue Development and Disease*; Springer, 2012, VI, 379–413.
- Pinheiro H., Bordeira-Carriço R., Seixas S. et al. Allele-specific CDH1 downregulation and hereditary diffuse gastric cancer. *Hum Mol Genet* 2010;19:943–52.
- Elloul S., Elstrand M.B., Nesland J.M. et al. Snail, Slug, and Smad-interacting protein 1 as novel parameters of disease aggressiveness in metastatic ovarian and breast carcinoma. *Cancer* 2005;103:1631–43.
- Martin T.A., Goyal A., Watkins G. et al. Expression of the transcription factors snail, slug, and twist and their clinical significance in human breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:488–96.
- Rosivatz E., Becker I., Specht K. et al. Differential expression of the epithelial-

- mesenchymal transition regulators Snail, SIP1, and Twist in gastric cancer. *Amer J Pathol* 2002;161:1881–91.
34. Spaderna S., Schmalhofer O., Wahlbuhl M. et al. The transcriptional repressor ZEB1 promotes metastasis and loss of cell polarity in cancer. *Cancer Res* 2008;68:537–44.
35. Serrels A., Canel M., Brunton V.G. et al. Src/FAK-mediated regulation of E-cadherin as a mechanism for controlling collective cell movement. *Insights from in vivo imaging. Cell Adh Migr* 2011;5(4):360–5.
36. Fujita Y., Krause G., Scheffner M. et al. Hakai, a c-Cbl-like protein, ubiquitinates and induces endocytosis of the E-cadherin complex. *Nat Cell Biol* 2002;4:222–31.
37. Shen Y., Hirsch D.S., Sasiela C.A. et al. Cdc42 regulates E-cadherin ubiquitination and degradation through an epidermal growth factor receptor to Src-mediated pathway. *J Biol Chem* 2008;283:5127–37.
38. Padua D., Massagué J. Roles of TGFbeta in metastasis. *Cell Res* 2009;19:89–102.
39. Gomis R.R., Alarcon C., Nadal C. et al. C/EBPbeta at the core of the TGFbeta cytostatic response and its evasion in metastatic breast cancer cells. *Cancer Cell* 2006;10:203–14.
40. Gillett C.E., Miles D.W., Ryder K. et al. Retention of the expression of E-cadherin and catenins is associated with shorter survival in grade III ductal carcinoma of the breast. *J Pathol*, 2001, 193, 33–41.
41. Rakha E.A., Teoh T.K., Lee A.H.S. et al. Further evidence that E-cadherin is not a tumour suppressor gene in invasive ductal carcinoma of the breast: an immunohistochemical study. *Histopathology* 2013;62:695–701.
42. Vered M., Allon I., Buchner A. et al. E-cadherin in oral SCC: An analysis of the confusing literature and new insights related to its immunohistochemical expression. *Histol Histopathol* 2012;27:141–50.
43. de Moraes R.V., Oliveira D.T., Landman G. et al. E-cadherin abnormalities resulting from CPG methylation promoter in metastatic and nonmetastatic oral cancer. *Head Neck* 2008;30:85–92.
44. Darai E., Scoazec J.Y., Walker-Combrouze F. et al. Expression of cadherins in benign, borderline, and malignant ovarian epithelial tumors: a clinicopathologic study of 60 cases. *Hum Pathol* 1997;28:922–8.
45. Sundfeldt K., Piontekewitz Y., Ivarsson K. et al. E-cadherin expression in human epithelial ovarian cancer and normal ovary. *Int J Cancer* 1997;74:275–80.
46. Hudson L.G., Zeineldin R., Stack M.S. Phenotypic Plasticity of Neoplastic Ovarian Epithelium: Unique Cadherin Profiles in Tumor Progression. *Clin Exp Metastasis* 2008;25(6):643–55.
47. Kleer C.G., van Golen K.L., Braun T. et al. Persistent E-cadherin expression in inflammatory breast cancer. *Mod Pathol* 2001;14:458–64.
48. Dong H.M., Liu G., Hou Y.F. et al. Dominant-negative E-cadherin inhibits the invasiveness of inflammatory breast cancer cells in vitro. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007;133:83–92.
49. Lewis-Tuffin L.J., Rodriguez F., Giannini C. et al. Misregulated E-cadherin expression associated with an aggressive brain tumor phenotype. *PLoS One* 2010;5:e13665.
50. Rodriguez F.J., Lewis-Tuffin L.J., Anastasiadis P.Z. E-cadherin's dark side: Possible role in tumor progression. *Biochimica et Biophysica Acta* 2012;1826:23–31.
51. Najy A.J., Day K.C., Day M.L. The ectodomain shedding of E-cadherin by ADAM15 supports ErbB receptor activation. *J Biol Chem* 2008;283:18393–401.
52. Marambaud P., Shioi J., Serban G. et al. A presenilin-1/gamma-secretase cleavage releases the E-cadherin intracellular domain and regulates disassembly of adherens junctions. *EMBO J* 2002;21:1948–56.
53. Friedl P., Locker J., Sahai E. et al. Classifying collective cancer cell invasion. *Nat Cell Biol* 2012;14(8):777–83.
54. Nabeshima K., Inoue T., Shimao Y. et al. Cohort migration of carcinoma cells: differentiated colorectal carcinoma cells move as coherent cell clusters or sheets. *Histol Histopathol* 1999;14:1183–97.
55. Hegerfeldt Y., Tusch M., Bröcker E.B. et al. Collective cell movement in primary melanoma explants: plasticity of cell-cell interaction, beta1-integrin function, and migration strategies. *Cancer Res* 2002;62:2125–30.
56. Friedl P., Gilmour D. Collective cell migration in morphogenesis, regeneration and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10(7):445–57.
57. Macpherson I.R., Hooper S., Serrels A. et al. p120-Catenin is required for the collective invasion of squamous cell carcinoma cells via a phosphorylation-independent mechanism. *Oncogene* 2007;26:5214–28.
58. Vleminckx K., Vakaet L. Jr, Mareel M. et al. Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role. *Cell* 1991;66:107–19.
59. Ayollo D.V., Zhitnyak I.Y., Vasiliev J.M. et al. Rearrangements of the actin cytoskeleton and E-cadherin-based adherens junctions caused by neoplastic transformation change cell–cell interactions. *PLoS ONE* 2009;4:1–17.
60. Житняк И.Ю., Глушанкова Н.А. Особенности морфологии, межклеточных взаимодействий и миграционной активности эпителиоцитов IAR-2, трансформированных онкогеном RAS: вклад белка межклеточной адгезии E-кадгерина. *Онтогенез* 2011;42:453–64.