

<https://doi.org/10.60043/2949-5938-2024-3-33-40>

Т-кадгерин как ключевой регулятор метаболизма в норме и при патологии. Мину-обзор

К.А. Рубина*, В.Ю. Сысоева, К.Ю. Кулебякин, Е.В. Семина

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
Россия, 119192, Москва, Ленинский проспект, 27-1

* Адрес для корреспонденции: rkseniya@mail.ru

Аннотация

Т-кадгерин (также в литературе используются названия cadherin 13, N-cadherin (heart) и белок, кодируемый геном *CDH13*) является многофункциональным белком, играющим ключевую роль в регуляции метаболизма, адипогенеза и канцерогенеза. В обзоре приведены и сформулированы современные представления о структуре и функциях Т-кадгерина, его взаимодействии с лигандами, адипонектином и липопroteинами низкой плотности (ЛНП). Особое внимание уделено анализу роли Т-кадгерина в адипогенной дифференцировке мезенхимальных стромальных/стволовых клеток (МСК), а также влиянию Т-кадгерина на процессы накопления липидов и поддержания метаболического гомеостаза. Высказано предположение о том, что Т-кадгерин может выступать в качестве сенсора метаболических сигналов, регулируя баланс между адипогенезом и активацией стволовых/прогениторных клеток, что важно для поддержания клеточного гомеостаза жировой ткани.

В контексте онкологических заболеваний Т-кадгерин функционирует как потенциальный опухолевый супрессор. Потеря экспрессии Т-кадгерина характерна для многих типов рака, включая рак молочной железы, легких и колоректальный рак. Снижение уровня Т-кадгерина может быть связано с гиперметилированием промотора гена *CDH13* или потерей гетерозиготности. Т-кадгерин может также опосредовать защитное действие адипонектина, который обладает онкосупрессивными свойствами. Нарушение баланса между адипонектином и ЛНП при ожирении и метаболическом синдроме может способствовать развитию онкологических заболеваний.

Таким образом, Т-кадгерин может опосредовать взаимосвязь процессов ожирения и канцерогенеза. Способность Т-кадгерина регулировать адипогенез и взаимодействовать с лигандами, влияющими на метаболизм в целом, делает его перспективной мишенью для дальнейших исследований. Понимание молекулярных механизмов участия Т-кадгерина в этих процессах может открыть новые подходы к лечению ожирения и связанных с ним онкологических заболеваний.

Ключевые слова: ожирение, рак, адипонектин, Т-кадгерин, мезенхимальные стромальные/стволовые клетки, адипогенез

Конфликт интересов: К.А. Рубина и Е.В. Семина являются членами редакционной коллегии журнала «Регенерация органов и тканей» с 2023 года, но не имеют отношения к решению о публикации данной статьи. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Финансирование: исследование выполнено в рамках государственного задания № 03р-23/110-03 ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». Разработка биоинформационных подходов проведена при финансовой поддержке гранта № 23-11-00205 (<https://rscf.ru/en/project/23-11-00205/>).

Для цитирования: Рубина К.А., Сысоева В.Ю., Кулебякин К.Ю., Семина Е.В. Т-кадгерин как ключевой регулятор метаболизма в норме и при патологии. Мини-обзор. *Регенерация органов и тканей*. 2024;2(3):33–40. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2024-2-33-40>

Поступила 17.07.2024

Обработана 14.08.2024

Принята к публикации 01.09.2024

T-cadherin as a key regulator of metabolism in health and disease

Kseniya A. Rubina*, Veronika Yu. Sysoeva, Konstantin Yu. Kulebyakin, Ekaterina V. Semina

Lomonosov Moscow State University, Russia, 119192, Moscow, Lomonosovsky ave., 27, bld. 1

* Correspondence address: rkseniya@mail.ru

Abstract

T-cadherin (also known as cadherin 13, H-cadherin (heart), and *CDH13*) is a multifunctional protein that plays a key role in metabolism regulation, adipogenesis, and carcinogenesis. The review presents current perspectives on the structure and functions of T-cadherin, interaction with its well-known ligands (adiponectin, and low-density lipoproteins (LDL)). Special attention is given to analysing the role of T-cadherin in adipogenic differentiation of mesenchymal stromal/stem cells (MSCs), as well as its effects on lipid accumulation and the maintenance of metabolic homeostasis. It is suggested that T-cadherin may act as a sensor of metabolic signals, regulating the balance between adipogenesis and the activation of stem/progenitor cells, which is crucial for maintaining cellular homeostasis in adipose tissue.

In the context of oncological diseases, T-cadherin functions as a potential tumor suppressor. Loss of T-cadherin expression is a hallmark of many cancers, including breast, lung, and colorectal cancer. Reduced levels of T-cadherin are associated with hypermethylation of the *CDH13* gene promoter or loss of heterozygosity in the *CDH13* gene region. T-cadherin may also mediate the protective effects of adiponectin, which has oncosuppressive properties. Imbalances between adiponectin and LDL in obesity and metabolic syndrome may contribute to the development of oncological diseases.

Thus, T-cadherin may mediate the link between obesity and carcinogenesis. Its ability to regulate adipogenesis and interact with ligands affecting overall metabolism, makes this protein a promising target for further research. Understanding the molecular mechanisms mediated by T-cadherin may open new avenues to treatment of obesity and related oncological diseases.

Keywords: obesity, cancer, adiponectin, T-cadherin, mesenchymal stem cells, adipogenesis

Conflict of interest: K.A. Rubina and E.V. Semina have been members of the editorial board of the journal “Regeneration of organs and tissues” since 2023, but have no relation to the decision to publish this article. The article has undergone the peer-review procedure adopted by the journal. The authors have not declared any other conflicts of interest.

Funding: this research was funded by Russian Science Foundation, grant No. 23-11-00205 (<https://rscf.ru/en/project/23-11-00205/>) and performed under the State Assignment # 03p-23/110-03 of Lomonosov Moscow State University.

For citation: Rubina K.A., Sysoeva V.Yu., Kulebyakin K.Yu., Semina E.V. T-cadherin as a key regulator of metabolism in health and disease. *Tissue and organ regeneration*. 2024;2(3):33–40. <https://doi.org/10.60043/2949-5938-2024-2-33-40>

Received 17.07.2024

Revised 14.08.2024

Accepted 01.09.2024

Введение

Ожирение является важным общепризнанным фактором риска развития онкологических заболеваний. Для некоторых типов рака установлена непосредственная связь с ожирением, например для рака эндометрия, аденокарциномы пищевода, колоректального рака, постменопаузального рака молочной железы, рака простаты и почек, а также для лейкемии, лимфом, множественной миеломы, злокачественной меланомы и опухолей щитовидной железы [1]. В литературе обсуждаются гипотезы, объясняющие такую взаимосвязь, однако конкретные механизмы, лежащие в основе, остаются не ясны. Известно, что для опухолевых клеток характерна активация процессов поглощения холестерина за счет усиленного эндоцитоза, опосредованного рецептором Гольдштейна — Брауна (ЛНП рецептор) [2; 3], а также активный внутриклеточный синтез холестерина. Биосинтетический путь холестерина рассматривается как перспективная терапевтическая мишень в онкологии, и ряд ингибиторов уже продемонстрировал эффективность при подавлении опухолевого роста, включая колоректальный рак и рак поджелудочной железы [2].

Помимо рецептора Гольдштейна — Брауна, описан ряд других рецепторов, участвующих в регуляции клеточного метаболизма, в том числе и Т-кадгерин [4]. На сегодняшний день Т-кадгерин рассматривается как многофункциональная молекула, играющая двойную роль: с одной стороны, Т-кадгерин участвует в гомофильной межклеточной адгезии, с другой — в передаче внутриклеточных сигналов.

Т-кадгерин: структура и функции

Исходно Т-кадгерин был идентифицирован как молекула межклеточной адгезии [5], относящаяся к семейству «классических» кадгеринов. Кадгерины представляют собой большое семейство молекул межклеточной адгезии, экспрессированных практически во всех органах и тканях и обеспечивающих их структурную организацию и целостность [6]. Внеклеточная часть Т-кадгерина содержит пять характерных для «классических» кадгеринов доменов, но, в отличие от них, Т-кадгерин не имеет трансмембранного и цитоплазматического доменов и закорен на мембране через гликозилфосфатидилинозитольный (ГФИ) якорь. Т-кадгерин располагается в участках плазматической мембраны (липидных плотях или рафтах) [7].

В силу своих структурных особенностей Т-кадгерин способен опосредовать лишь слабую гомофильную адгезию. На сегодняшний день Т-кадгерин скорее рассматривается как рецептор, регулирующий внутриклеточные сигнальные каскады [4]. Т-кадгерин функционирует как рецептор двух важнейших метаболических лигандов — адипонектина и липопротеинов низкой плотности (ЛНП), которые, по нашей гипотезе, могут конкурировать за связывание с Т-кадгерином [4]. Адипонектин продуцируется в основном белыми адипоцитами жировой ткани и действует системно. Он обладает ярко выраженными протективными свойствами и оказывает противовоспалительные, антипролиферативные и антиатерогенные эффекты в организме, а также оказывает онкосупрессивное действие [8].

Известно, что в крови человека концентрации циркулирующего высокомолекулярного адипонектина (~170 нмоль/л) и ЛНП (~180 нмоль/л) значительно превышают величины констант диссоциации комплекса Т-кадгерина с данными лигандами. Для высокомолекулярного адипонектина эта величина составляет ≤ 1 нмоль/л [4, 9], а для ЛНП она больше почти на порядок и составляет ~12 нмоль/л [4]. Это означает, что у здоровых доноров Т-кадгерин в сосудах должен быть преимущественно связан с адипонектином. Однако при метаболическом синдроме и ожирении концентрация адипонектина в крови резко снижается [10], а ЛНП повышается [4], и в такой ситуации Т-кадгерин будет оккупирован в основном ЛНП, что может нивелировать защитные эффекты адипонектина. Высокий уровень ЛНП в крови приводит к накоплению ЛНП в сосудистой стенке и ассоциируется с повышенным риском развития атеросклероза.

Роль Т-кадгерина в адипогенезе

Наши недавно опубликованные данные указывают на то, что Т-кадгерин участвует в регуляции адипоцитарной дифференцировки мезенхимальных стромальных/стволовых клеток (МСК) из жировой ткани [11]. Т-кадгерин экспрессируется в субпопуляции недифференцированных МСК из жировой ткани человека и мыши, которые также экспрессируют маркеры стволовых клеток, и уровень экспрессии Т-кадгерина падает при индукции адипогенеза [4, 11]. В нашей лаборатории было проведено исследование на мышах, дефицитных по Т-кадгерину (*Cdh13^{ΔExon3}* mice), показавшее,

что МСК, не экспрессирующие полноразмерный Т-кадгерин, обладают более высоким и выраженным адипогенным потенциалом [12]. МСК из жировой ткани *Cdh13^{ΔExon3}* мышей демонстрировали повышенный уровень экспрессии главных мастер-генов — регуляторов адипогенеза: *PPAR γ* и *CEBP α* [13, 14]. Кроме того, такие МСК после индукции адипоцитарной дифференцировки в течение 10 дней имели увеличенную способность секретировать в среду культивирования адипонектин и лептин (маркеры дифференцированных адипоцитов) и легче дифференцировались в зрелые адипоциты с характерным накоплением крупных липидных капель (по данным фазово-контрастной микроскопии и специфическому окрашиванию с использованием флуоресцентного красителя нейтральных липидов Nile Red) [15, 16].

Далее для выявления функциональных особенностей Т-кадгерина как рецептора адипонектина и ЛНП мы провели сравнительный анализ, оценивая влияние ЛНП и адипонектина на адипогенную дифференцировку МСК в зависимости от экспрессии в них Т-кадгерина. Во-первых, наши результаты выявили противоположные эффекты этих двух лигандов. В то время как добавление ЛНП стимулировало адипоцитарную дифференцировку контрольных клеток, присутствие адипонектина в среде культивирования подавляло адипогенез. Во-вторых, в отсутствие полноразмерного Т-кадгерина специфическое действие ЛНП и адипонектина на адипогенез было более явно выражено. Наличие полноразмерного Т-кадгерина на плазматической мембране снижало влияние ЛНП на способность клеток к накоплению липидных капель по сравнению с клетками, дефицитными по Т-кадгерину (из *Cdh13^{ΔExon3}* мышей). Аналогичным образом в МСК, дефицитных по Т-кадгерину, отмечалась повышенная чувствительность к подавляющему действию адипонектина.

Таким образом, Т-кадгерин действует как фактор, регулирующий процессы адипоцитарной дифференцировки и опосредующий действие метаболитических лигандов на процесс накопления липидных капель. В контексте полученных данных было сделано предположение о том, что Т-кадгерин может играть роль сенсора метаболитических сигналов (ЛНП и адипонектина), регулируя процессы адипогенеза в зависимости от изменяющихся физиологических условий

за счет контроля дифференцировки стволовых/прогениторных клеток в зрелые адипоциты [15].

Т-кадгерин при онкологических заболеваниях

За последние 30 лет накопилось значительное количество данных, подтверждающих, что потеря экспрессии Т-кадгерина характерна для самых различных типов онкологических заболеваний. Ген *CDH13*, кодирующий белок Т-кадгерин, расположен на хромосоме 16q24 в области, для которой особенно характерна потеря гетерозиготности при различных солидных опухолях. Снижение экспрессии Т-кадгерина, вызванное либо аллельной потерей хромосомных участков 16q24.1–q24.2, либо гиперметилированием промотора гена *CDH13*, было выявлено при таких патологиях человека, как карцинома молочной железы и легких, аденома гипофиза, злокачественные В-клеточные лимфомы и назофарингеальная карцинома [16–20]. При остеосаркоме [21], раке яичников и эндометрия [22, 23], а также при раке желчного пузыря [24] снижение экспрессии Т-кадгерина было ассоциировано со злокачественным фенотипом и прогрессией заболевания. В литературе было высказано предположение, что Т-кадгерин функционирует как опухолевый супрессор. В то же время до сих пор достоверно не выявлены конкретные молекулярные или клеточные механизмы участия Т-кадгерина в озлокачествлении клеток или опухолевой прогрессии.

На сегодняшний день очевидно, что циркулирующие гормоны и факторы роста могут напрямую влиять на рост опухолей или косвенно изменять стромальное микроокружение в опухолевом узле (фибробласты, иммунные или сосудистые клетки), тем самым способствуя опухолевой прогрессии и метастазированию [25]. Например, значительное внимание в онкологических исследованиях было уделено адипонектину. В ряде публикаций была отмечена взаимосвязь между снижением адипонектина в плазме крови и риском развития онкологических заболеваний, ассоциированных с ожирением, а также высокой смертностью таких больных [26].

Наиболее часто низкий уровень адипонектина в плазме крови коррелирует с возникновением рака пищеварительной системы (аденокарцинома пищевода, рак желудка, печени и колоректальный рак) и гормонально-зависимыми видами рака (постменопаузальный рак молочной железы, эндометрия и простаты) [26–29]. Исследования

на клеточных линиях колоректального рака подтвердили роль адипонектина в подавлении роста опухолевых клеток: в клеточных линиях HCT116, HT29 и LoVo адипонектин ингибировал пролиферацию, миграцию и клоногенность путем модуляции клеточного метаболизма и регуляции клеточного цикла [30, 31].

В то же время ряд других исследований поставил под сомнение концепцию, согласно которой адипонектин может функционировать в качестве опухолевого супрессора. Например, высокий уровень адипонектина ассоциирован с повышенным риском рака печени у пациентов с хроническим гепатитом С [32]. Кроме того, повышенный уровень адипонектина был зарегистрирован при раке поджелудочной железы [33].

Отмеченные противоречия в отношении роли адипонектина при онкологических заболеваниях, возможно, обусловлены различными клеточными и биохимическими механизмами. Адипонектин может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на опухолевую трансформацию и малигнизацию в силу того, что не столько уровень адипонектина в плазме крови оказывается принципиально важен, сколько экспрессия его рецепторов на поверхности клеток, опосредующих сигнальные эффекты этого адипокина. Так, было показано, что рецепторы адипонектина AdipoR1 и AdipoR2 экспрессируются на плазматической мембране как в образцах толстой кишки в норме, так и при колоректальном раке у человека [34]. Однако при онкологических заболеваниях уровень этих рецепторов повышается, что предполагает наличие компенсаторного механизма увеличения экспрессии рецепторов адипонектина в ответ на снижение его концентрации в плазме крови [35].

В свете исследований, продемонстрировавших корреляцию между метилированием промотора *CDH13* и повышенным риском возникновения колоректального рака, наши представления о механизмах участия адипонектина и его рецепторов в значительной степени изменились за последнее время. Было обнаружено, что именно aberrантное метилирование промотора *CDH13*, приводящее к снижению экспрессии Т-кадгерина, является потенциальным диагностическим биомаркером для раннего выявления колоректального рака [36]. Наши недавно полученные с помощью биоинформационного анализа данные секвенирования РНК на одиночных

клетках (single-cell RNA sequencing, scRNA-seq) в сочетании с иммуногистохимическим (ИГХ) окрашиванием образцов тканей кишечника человека в норме и при колоректальном раке позволили нам идентифицировать клетки, экспрессирующие Т-кадгерин (по нашим оригинальным данным, находящимся в процессе публикации). В нормальной ткани Т-кадгерин преимущественно экспрессировался в МСК и эндотелиальных клетках. Однако в тканях колоректального рака экспрессия Т-кадгерина была значительно снижена или практически отсутствовала и обнаруживалась только в эндотелии. Примечательно, что клетки, экспрессирующие Т-кадгерин, и клетки, экспрессирующие ADIPOR1/ADIPOR2 (рецепторы адипонектина), или ЛНП-рецептор, не колокализировались при ИГХ окрашивании и относились к разным субпопуляциям и клеточным типам при биоинформационном анализе. Эти данные позволяют высказать предположение о том, что МСК, экспрессирующие Т-кадгерин, выполняют уникальную функцию и, возможно, обеспечивают необходимую регуляцию и защиту от онкологической трансформации клеток, тем самым обеспечивая протективные эффекты адипонектина.

Заключение

На сегодняшний день, чтобы систематизировать многообразие предполагаемых функций Т-кадгерина, мы предлагаем концепцию молекулярного хаба. Во-первых, Т-кадгерин экспрессируется в компартменте стволовых/прогениторных клеток и регулирует адипогенную дифференцировку МСК в зрелые адипоциты, секретирующие адипонектин. Это, в свою очередь, влияет на системную концентрацию этого адипокина в плазме крови. Во-вторых, Т-кадгерин функционирует как сенсор уровня важнейших лигандов, специфическим рецептором которых он является, — ЛНП и адипонектина, обеспечивая механизм обратной связи и регулируя адипогенную дифференцировку МСК в адипоциты. В-третьих, Т-кадгерин может выполнять роль специфического рецептора для адипонектина, опосредуя его защитное действие и предотвращая злокачественные новообразования. Сдвиг равновесия между содержанием лигандов Т-кадгерина, ЛНП и адипонектином может приводить к дисбалансу процессов пролиферации и дифференцировки стволовых/прогениторных клеток. Таким образом, Т-кадгерин может являться тем самым недостающим звеном, связывающим процессы канцерогенеза и ожирения.

Литература

1. De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes.* (2013) 291546. DOI: 10.1155/2013/291546
2. Xiao M, Xu J, Wang W, Zhang B, Liu J, Li J, et al. Functional significance of cholesterol metabolism in cancer: from threat to treatment. *Exp Mol Med.* 2023;55(9):1982–1995. DOI: 10.1038/s12276-023-01079-w
3. Gu J, Zhu N, Li HF, Zhao TJ, Zhang CJ, Liao DF, et al. Cholesterol homeostasis and cancer: a new perspective on the low-density lipoprotein receptor. *Cell Oncol (Dordr).* 2022;45(5):709–728. DOI: 10.1007/s13402-022-00694-5
4. Rubina KA, Semina EV, Kalinina NI, Sysoeva VY, Balatskiy AV, Tkachuk VA. Revisiting the multiple roles of T-cadherin in health and disease. *Eur J Cell Biol.* 2021;100(7–8):151183. DOI: 10.1016/j.ejcb.2021.151183
5. Vestal DJ, Ranscht B. Glycosyl phosphatidylinositol-anchored T-cadherin mediates calcium-dependent, homophilic cell adhesion. *J Cell Biol.* 1992;119(2):451–461. DOI: 10.1083/jcb.119.2.451
6. McWilliam, J. Cadherins types, structure and functions. Nova Science Publishers, 2020. 415 p.
7. Рубина КА, Ткачук ВА Навигационные рецепторы в нервной и сердечно-сосудистой системах. *Biochemistry (Moscow)* (2015);80(10):1503–1521.
8. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1321. DOI: 0.3390/ijms18061321
9. Rubina KA, Semina EV, Balatskaya MN, Plekhanova OS, Tkachuk VA. Mechanisms of regulation of the targeted growth of nerves and vessels by components of the fibrinolytic system and gpi-anchored navigation receptors. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2020;50(2): 217–230. DOI: 10.1007/s11055-019-00890-1
10. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003;423(6941):762–769. DOI: 10.1038/nature01705
11. Sysoeva V, Semina E, Klimovich P, Kulebyakin K, Dzreyan V, Sotskaya E, et al. T-Cadherin Modulates Adipogenic Differentiation in Mesenchymal Stem Cells: Insights into Ligand Interactions. *Front Cell Dev Biol.* 2024;12:1446363. DOI: 10.3389/fcell.2024.1446363
12. Popov VS, Brodsky IB, Balatskaya MN, Balatskiy AV, Ozhimalov ID, Kulebyakina MA, et al. T-cadherin deficiency is associated with increased blood pressure after physical activity. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(18) :14204. DOI: 10.3390/ijms241814204
13. Cao Z, Umek RM, McKnight SL. Regulated expression of three C/EBP isoforms during adipose conversion of 3T3-L1 cells. *Genes Dev.* 1991;5(9):1538–1552. DOI: 10.1101/gad.5.9.1538
14. Moseti D, Regassa A, Kim WK. Molecular Regulation of Adipogenesis and Potential Anti-Adipogenic Bioactive Molecules. *Int J Mol Sci.* 2016;17(1):124. DOI: 10.3390/ijms17010124
15. Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011;12(11):722–734. DOI: 10.1038/nrm3198
16. Riener MO, Nikolopoulos E, Herr A, Wild PJ, Hausmann M, Wiech T, et al. Microarray comparative genomic hybridization analysis of tubular breast carcinoma shows recurrent loss of the CDH13 locus on 16q. *Hum Pathol.* 2008;39(11):1621–1629. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.02.016
17. Toyooka KO, Toyooka S, Virmani AK, Sathyanarayana UG, Euhus DM, Gilcrease M, et al. Loss of expression and aberrant methylation of the CDH13 (H-cadherin) gene in breast and lung carcinomas. *Cancer Res.* 2001;61(11):4556–4560.
18. Qian ZR, Sano T, Yoshimoto K, Asa SL, Yamada S, Mizusawa N, et al. Tumor-specific down-regulation and methylation of the CDH13 (H-cadherin) and CDH1 (E-cadherin) genes correlate with aggressiveness of human pituitary adenomas. *Mod Pathol.* 2007;20(12):1269–1277. DOI: 10.1038/modpathol.3800965
19. Ogama Y, Ouchida M, Yoshino T, Ito S, Takimoto H, Shiote Y, et al. Prevalent hypermethylation of the CDH13 gene promoter in malignant B cell lymphomas. *Int J Oncol.* 2004;25(3):685–691.

20. Sun D, Zhang Z, Van doN, Huang G, Ernberg I, Hu L. Aberrant methylation of CDH13 gene in nasopharyngeal carcinoma could serve as a potential diagnostic biomarker. *Oral Oncol.* (2007)43(1):82–87. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2006.01.007
21. Zucchini C, Bianchini M, Valvassori L, Perdichizzi S, Benini S, Manara MC, et al. Identification of candidate genes involved in the reversal of malignant phenotype of osteosarcoma cells transfected with the liver/bone/kidney alkaline phosphatase gene. *Bone.* 2004;34(4):672–679. DOI: 10.1016/j.bone.2003.12.008
22. Philippova M, Joshi MB, Kyriakakis E, Pfaff D, Erne P, Resink TJ. A guide and guard: the many faces of T-cadherin. *Cell Signal.* 2009;21(7):1035–1044. DOI: 10.1016/j.cellsig.2009.01.035
23. Suehiro Y, Okada T, Okada T, Anno K, Okayama N, Ueno K, et al. Aneuploidy predicts outcome in patients with endometrial carcinoma and is related to lack of CDH13 hypermethylation. *Clin Cancer Res.* 2008;14(11):3354–3361. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4609
24. Maruyama R, Toyooka S, Toyooka KO, Harada K, Virmani AK, Zöchbauer-Müller S, et al. Aberrant promoter methylation profile of bladder cancer and its relationship to clinico-pathological features. *Cancer Res.* 2001;61(24):8659–8663.
25. Hebbard L, Ranscht B. Multifaceted roles of adiponectin in cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(1):59–69. DOI: 10.1016/j.beem.2013.11.005
26. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev.* 2012;33(4):547–594. DOI: 10.1210/er.2011-1015
27. Hefetz-Sela S, Scherer PE. Adipocytes: impact on tumor growth and potential sites for therapeutic intervention. *Pharmacol Ther.* 2013;138(2):197–210. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.01.008
28. Otake S, Takeda H, Suzuki Y, Fukui T, Watanabe S, Ishihama K, et al. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance. *Clin Cancer Res.* 2005;11(10):3642–3646. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1868
29. Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, Hiramatsu T, Hatano K, Nagawa H. Plasma adiponectin and gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11(2 Pt 1):466–472.
30. Ye P, Xi Y, Huang Z, Xu P. Linking Obesity with Colorectal Cancer: Epidemiology and Mechanistic Insights. *Cancers (Basel).* 2020;12(6):1408. DOI: 10.3390/cancers12061408
31. Moon HS, Liu X, Nagel JM, Chamberland JP, Diakopoulos KN, Brinkoetter MT, et al. Salutory effects of adiponectin on colon cancer: in vivo and in vitro studies in mice. *Gut.* 2013;62(4):561–570. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302092
32. Arano T, Nakagawa H, Tateishi R, Ikeda H, Uchino K, Enooku K, et al. Serum level of adiponectin and the risk of liver cancer development in chronic hepatitis C patients. *Int J Cancer.* 2011;129(9):2226–2235. DOI: 10.1002/ijc.25861
33. Dalamaga M, Migdalis I, Fargnoli JL, Papadavid E, Bloom E, Mitsiades N, et al. Pancreatic cancer expresses adiponectin receptors and is associated with hypoleptinemia and hyperadiponectinemia: a case-control study. *Cancer Causes Control.* 2009;20(5):625–633. DOI: 10.1007/s10552-008-9273-z
34. Yoneda K, Tomimoto A, Endo H, Iida H, Sugiyama M, Takahashi H, et al. Expression of adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2, in normal colon epithelium and colon cancer tissue. *Oncol Rep.* 2008;20(3):479–483.
35. Byeon JS, Jeong JY, Kim MJ, Lee SM, Nam WH, Myung SJ, et al. Adiponectin and adiponectin receptor in relation to colorectal cancer progression. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2758–2767. DOI: 10.1002/ijc.25301
36. Duan BS, Xie LF, Wang Y. Aberrant Methylation of T-cadherin Can Be a Diagnostic Biomarker for Colorectal Cancer. *Cancer Genomics Proteomics.* 2017;14(4):277–284. DOI: 10.21873/cgp.20038

Об авторах

Рубина Ксения Андреевна — д.б.н., профессор РАН, заведующий лабораторией морфогенеза и репарации тканей Факультета фундаментальной медицины Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Сысоева Вероника Юрьевна — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории морфогенеза и репарации тканей Факультета фундаментальной медицины Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Кулебякин Константин Юрьевич — к.б.н., доцент кафедры биохимии и регенеративной биомедицины Факультета фундаментальной медицины Медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В. Ломоносова; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эндокринологии Центра регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Семина Екатерина Владимировна — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории морфогенеза и репарации тканей Факультета фундаментальной медицины Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Authors

Kseniya A. Rubina — Dr. Sci. (Biology), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Morphogenesis and Tissue Repair, Faculty of Medicine, Research and Education Medical Institute, Lomonosov Moscow State University

Veronika Yu. Sysoeva — Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Laboratory of Morphogenesis and Tissue Repair, Faculty of Medicine, Research and Education Medical Institute, Lomonosov Moscow State University

Konstantin Yu. Kulebyakin — Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Medicine, Research and Education Medical Institute, Lomonosov Moscow State University; Senior Research Fellow, Laboratory of Molecular Endocrinology, Centre for Regenerative Medicine, Research and Education Medical Institute, Lomonosov Moscow State University

Ekaterina V. Semina — Dr. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Laboratory of Morphogenesis and Tissue Repair, Faculty of Medicine, Research and Education Medical Institute, Lomonosov Moscow State University

Вклад авторов

К.А. Рубина — анализ литературы, написание текста.

В.Ю. Сысоева — анализ литературы, редактирование текста.

К.Ю. Кулебякин — анализ литературы.

Е.В.Семина — анализ литературы.

Author contribution statement

Kseniya A. Rubina — collecting and analyzing literary sources, writing of the article.

Veronika Yu. Sysoeva — collecting and analyzing literary sources, editing of the article.

Konstantin Yu. Kulebyakin — collecting and analyzing literary sources.

Ekaterina V. Semina — collecting and analyzing literary sources.