УДК 616.092

В.В. Мелехин, О.Г. Макеев

ГЕН KLOTHO: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРЕ И ФУНКЦИЯХ. ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация;
Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург, Российская Федерация

V.V. Melekhin, O.G. Makeyev

KLOTHO GENE: MODERN VIEW ON THE STRUCTURE AND FUNCTION. POSSIBLE MECHANISMS OF ANTITUMOR ACTION

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;
Institute of Medical Cell Technology, Yekaterinburg, Russian Federation

Резюме. Ген klotho идентифицирован в 1997г. группой ученых под руководством профессора Makoto Kuro-o. Свое название он получил в честь греческой богини-мойры (Клото — прядущая нить жизни). Первоначально внимание исследователей привлекла взаимосвязь между мутациями в гене klotho и фенотипическими признаками старения у особей с мутантным вариантом гена. В последующих исследованиях было показано, что моделированная гиперэкспрессия гена klotho, наоборот, ингибирует фенотипические проявления старения и, в том числе, повышает продолжительность жизни особей. Поэтому ген klotho рассматривался как один из генов «анти-старения». Кроме того, дальнейшее изучение позволило выявить и другие проявления эффектов гена klotho, в том числе его противоопухолевое действие, перспективы изучения которого сводятся к формированию новых подходов как к диагностике, так и лечению онкологических заболеваний.

Ключевые слова: Клото, онкология, канцерогенез, старение, биомаркер, генные технологии

Abstract. Klotho gene was identified in 1997 by the group of scientists under the guidance of the professor Makoto Kuro-o. The name was received in the honor of the Greek goddess Moira. (Klotho- spinning thread of life).

Initially, the attention of researchers was attracted by the relationship between the mutations in the klotho gene and phenotypical signs of aging in the species with mutant version of gene. In the following studies was shown that modelled hyperexpression of klotho gene conversely proposing an inhibitory activity on the phenotypical manifestation of aging and also on prolongevity of species life. Therefore, klotho gene was accounted as one of the representatives of antitumor genes. Moreover, further study allowed identification of other revelations of effects of klotho gene taking into account its antitumor action. The perspectives of klotho gene studies might outcome with the formation of new approaches to diagnostic and treatment of oncological diseases.

Keywords: Klotho, oncology, carcinogenesis, aging, biomarker, gene technology

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:
Мелехин Всеволод Викторович
melekhinvv@mail.ru

Дата поступления 26.04.2018

Образец цитирования:
Мелехин В. В., Макеев О. Г. Ген klotho: современные представления о структуре и функциях. Возможные механизмы противоопухолевого действия. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №3, с. 393–404, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-393-404

There is no conflict of interest.

Contact information of the author responsible for correspondence:
Vsevolod V. Melekhin
melekhinvv@mail.ru

Received 26.04.2018

For citation:
Melekhin V.V., Makeyev O.G. Klotho gene: modern view on the structure and function. Possible mechanisms of antitumor action. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 3, pp. 393–404. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-393-404 (In Russ)

 DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-393-404

Ген klotho располагается в 13q12, включает 5 экзонов, 4 интрона [1, 2] и кодирует одноименный белок, который имеет две различные формы: трансмембранную и секретируемую (sKL). Предполагается, что различие реализуется двумя путями: за счет альтернативного сплайсинга, обеспеченного сайтом, расположенным в третьем экзоне, и за счет частичного расщепления трансмембранной формы с образованием усеченной, секретируемой формы [3]. Трансмембранная форма белка klotho у человека состоит из 1012 аминокислот, располагается в клеточной мембране и аппарате Гольджи и включает внутриклеточный, одиночный трансмембранный и внеклеточный домены. Короткий внутриклеточный домен имеет продолжительность в 10 аминокислот, внеклеточный домен состоит из двух участков внутренних повторов (KL1 и KL2) с совпадением последовательностей от 20 до 40% [4]. Между участками KL1 и KL2 возможно расположение сайта, участвующего в расщеплении трансмембранной формы [3]. Секретируемая форма включает 549 аминокислот и выступает в роли циркулирующего гуморального фактора [5, 6, 7, 8]. У человека преимущественно синтезируется секретируемая форма белка [5, 9].

В 1997 году группой M. Kuro-o в ходе исследований [1], проведенных на модели трансгенной линии мышей, была выявлена аутосомная рецессивная мутация, располагающаяся в гене klotho. Фенотипические проявления данной мутации представлены признаками, сопровождающими процесс старения: снижение продолжительности жизни, уменьшение массы тела, бесплодие, атеросклероз, атрофия тимуса и кожи, остеопороз и эмфизема легких. Также у мутантных по гену klotho мышей выявлены гипогликемия и пониженный уровень инсулина в поджелудочной железе, а при иммуногистохимическом анализе гипофиза — снижение продукции гормона роста, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. В последующих исследованиях показано, что некоторые одиночные нуклеотидные полиморфизмы в гене klotho могут привести не только к снижению продолжительности жизни, но и к росту риска развития острого нарушения мозгового кровообращения и ишемической болезни сердца [10, 11]. В обзорной работе Nabeshima Y. [12], наряду с перечисленными, представлены и другие фенотипические проявления низкой экспрессии гена klotho, такие как снижение двигательной активности, нарушения слуха, атаксия и нарушения походки, остеопороз, эктопическая кальцификация, замедление роста, нарушения полового созревания, стерильность, нарушения дифференцировки В-клеток, нарушения толерантности к глюкозе.

Несмотря на то, что мутации гена klotho, его экспрессия и активность соответствующего белка могут оказывать прямое или опосредованное влияние практически на все органы и ткани организма, локализация и свойства клеток, экспрессирующих ген klotho, весьма разнообразна. Прежде всего, это клетки дистальных канальцев почек и хориоидного сплетения, а также клетки гипофиза, плаценты, предстательной, поджелудочной и паращитовидной желез, скелетной мускулатуры, мочевого пузыря, тонкой и толстой кишки, аорты, яичек и яичников [12]. Возможным следствием тканеспецифической локализации клеток, экспрессирующих ген, является факт значимого снижения его экспрессии и, соответственно, продукции белка klotho у пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью и другими заболеваниями почек [2, 13], сахарным диабетом [14, 15], ишемической болезнью сердца [15].

Небезынтересным представляется наличие на 4 хромосоме неполной копии гена klotho, со сходной нуклеотидной последовательностью, получившей название в литературе β-klotho. Ген β-klotho кодирует однопроходный трансмембранный белок с последовательностью аминокислот, близкой к белку гена klotho. Однако β-klotho наиболее выражено экспрессируется в таких тканях как печень, поджелудочная железа и белая жировая ткань [16], а к его известным функциям можно отнести регуляцию синтеза желчных кислот посредством некоторых факторов роста фибробластов [17].

Разумеется, мутации гена не настолько часто встречающееся событие, и, с практической точки зрения, большее значение имеют полиморфизмы гена klotho, а также его регуляция на посттранскрипционном и эпигенетическом уровнях. В настоящее время отсутствуют систематизированные данные о регуляции экспрессии гена klotho. Известно, что не только патологические, но и физиологические состояния оказывают влияние на регуляцию экспрессии гена. Так, минимальный уровень экспрессии отмечается в пренатальный период, значительное снижение активности klotho наблюдается также и в старческом возрасте [18, 19]. В структуре гена определено две области, способные к выполнению специфических регуляторных функций: CpG-островок в области промотора и первого экзона и 3'нетранслируемый регион (3'UTR) в пятом экзоне. Наличие CpG-островка в области промотора делает возможным репрессию гена посредством метилирования ДНК.

На посттранскрипционном уровне экспрессия гена может регулироваться молекулами микро-РНК (miR). Это было подтверждено для таких молекул, как miR-10b, miR-199a-5p, miR-339 и miR-556, которые оказывают негативное действие на экспрессию klotho [20, 21, 22]. Немаловажным является факт участия данных микро-РНК в канцерогенезе, а miR-339 входит в группу miR, количество которых повышается с возрастом. Тем самым, молекула miR-339 может быть связана с

print ISSN 2073-9125
on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

реализацией возраст-зависимых изменений экспрессии klotho.

Подтверждением гипотезы о klotho как гене антистарения стали исследования Kurosu et al. [23], продемонстрировавшие, что гиперэкспрессия klotho, смоделированная у трансгенных линий мышей EFmKL46 и EFmKL48, увеличивает продолжительность их жизни на 18,8–30,8%. Наблюдаемый эффект может быть связан с повышением способности организма к выведению активных форм кислорода (АФК). Такое действие гена klotho, по мнению авторов, может быть обусловлено влиянием на связь инсулин/ИПФР-1 (инсулиноподобный фактор роста 1) [24]. Ингибирование данной сигнальной связи, наблюдаемое у трансгенных мышей с гиперэкспрессией гена klotho, приводит к снижению фосфорилированных форм FOXOs. Ядерные FOXOs напрямую связываются с промоторами генов антиоксидантных ферментов каталазы (в том числе митохондриальной марганец-супероксиддисмутазы (СОД-2)), вследствие чего повышается уровень СОД-2 и устойчивость организма к окислительному стрессу [25]. Данный механизм нашел подтверждение при введении смертельной дозы параквата – сильного окислителя, генерирующего большое количество АФК. При этом летальных исходов среди мышей с гиперэкспрессией гена klotho выявлено не было [26]. Важным представляется установление отрицательной обратной связи между инсулин/ИПФР и экспрессией факторов транскрипции C/EBPα и C/EBPβ [27, 28].

Также ген klotho в качестве кофактора регулирует активность фактора роста фибробластов 23 (FRF-23), десятикратно повышая его специфическую клеточную чувствительность [29, 30] в отношении ингибиции реабсорбции фосфатов в почках, препятствуя развитию гиперфосфатемии [31]. В свою очередь, угнетение экспрессии гена klotho посредством нарушения связи klotho/FRF-23, приводит к увеличению уровня 1,25(OH)2D3 [1] и, соответственно, индуцирует развитие гиперфосфатемии и гиперкальциемии – состояний, способствующих кальцификации кровеносных сосудов [32]. В то же время, снижение уровня 1,25(OH)2D3 в крови тормозит проявления признаков старения с увеличением выживаемости животных [23, 26]. Также экспрессия гена klotho, за счет повышения активности Na^+/K^+-АТФазы, воздействует на метаболизм ионов Na^+ и K^+ [33].

Белок Klotho, реализующий фенотипическую составляющую экспрессии гена klotho и рассматриваемый как гуморальный фактор [24, 34], оказывает антиапоптогенное действие на клетки эндотелия, предотвращая его дисфункцию. Кроме того, klotho способен модулировать вазодилатирующее действие эндогенного ацетилхолина, препятствуя, тем самым, спазму гладкомышечной мускулатуры стенок кровеносных сосудов [35]. Как предполагается, данный эффект связан с влиянием белка Klotho на образование эндотелием NO. Это подтверждается снижением экскреции с мочой метаболитов NO у klotho-дефицитных животных [2].

Таким образом, белок, кодируемый геном klotho, по-видимому, действует на антиоксидантную систему, эндотелий сосудов, уровень фосфатов и кальция в крови, посредством которых способен оказывать влияние на развитие возраст-зависимых заболеваний и продолжительность жизни. Однако, необходимо отметить, что до сих пор функции klotho, а также механизмы его эффектов остаются не в полной мере изученными.

Противоопухолевое действие продуктов экспрессии гена klotho не может не привлекать особого внимания в связи с высокой актуальностью проблемы поиска новых эффективных методов лечения и диагностики онкологических заболеваний.

Первоначально участие klotho в развитии онкологических заболеваний было показано в 2008 году, когда было обнаружено существенное снижение экспрессии гена klotho в образцах ткани протоковой карциномы молочной железы в сравнении с соседними нормальными тканями [36]. Тогда было сделано предположение, что достоверное снижение экспрессии гена klotho может служить критерием для диагностики данного заболевания на ранних стадиях, так как при метаплазии ткани молочной железы в клетках была определена блокада экспрессии гена, обусловленная метилированием промотора. В свою очередь, искусственно созданная гиперэкспрессия гена klotho в трансформированных клетках молочной железы существенно снижала их пролиферативную активность [36, 37]. Подобные результаты получены и при действии на злокачественно перерожденные клетки молочной железы растворенной секретируемой формой белка klotho [36].

Хотя роль klotho в развитии рака молочной железы на сегодняшний день окончательно не определена, предполагается, что подавление пролиферативной активности клеток опухоли может быть связано с klotho-опосредованными сигнальными путями, оказывающими значительное влияние на течение данного заболевания. К таковым относится, в частности, сигнальный путь инсулин/ИПФР-1, который способен изменять экспрессию факторов транскрипции C/EBPα и C/EBPβ, тогда как данные факторы определяются как супрессоры развития рака молочной железы [27, 28].

Также отмечается, что сочетание мутации в гене BRCA2 (617delT) с функциональным вариантом секретируемой формы белка klotho KL-CV [11] (данная форма имеет две аминокислотные замены, которые обуславливают низкую активность белка) повышает

 DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-393-404

риск развития рака молочной железы [38]. Однако механизмы данной связи остаются не ясными.

Роль klotho в качестве супрессора опухолевого роста, по-видимому, может рассматриваться не только на примере рака молочной железы, поскольку сигнальные пути, через которые klotho реализует свои эффекты, принимают участие в развитии многих онкологических заболеваний. Так, при индуцированной гиперэкспрессии гена klotho в опухолевых клетках рака поджелудочной железы, а также при действии на них растворенного белка KL1 отмечалось существенное торможение клеточной пролиферации [39].

Участие гена klotho в развитии онкопатологии также было показано для рака легкого. В исследовании был использован плазмидный вектор, введенный в клетку способом липосомальной трансфекции. На клеточной линии рака легких A-549 было показано, что индуцированная гиперэкспрессия гена klotho ингибирует пролиферацию клеток и стимулирует апоптоз. Ингибирование скорости роста в экспериментальной группе клеток A-549, по сравнению с контрольной группой, было выражено в диапазоне от 7% до 20%. Авторами было выдвинуто предположение о действии klotho на bax, bcl-2 – гены, оказывающие влияние на апоптотические механизмы в клетке [40]. Дальнейшие исследования продемонстрировали возможный синергизм действия klotho и растворимого лиганда CD40 на культуре клеток рака легкого линии A-549. Сочетание klotho и CD40 существенно усиливало действие на клетки опухоли, в большей степени ингибируя пролиферацию и индуцируя апоптоз [41]. Также представляет интерес дозозависимый эффект klotho, выявленный на линии клеток A-549 в форме положительной коррелятивной взаимосвязи между концентрацией klotho и супрессией клеточной пролиферации [42]. Также уровень экспрессии klotho в опухолевой ткани может свидетельствовать о прогнозе течения заболевания. В работах Usuda et al. (2011) показана выраженная взаимосвязь между относительно высокой экспрессией klotho и благоприятным прогнозом [43].

Определено и участие сигнального пути PI3K/Akt в реализации онкосупрессивного действия klotho. В этом свете представляется немаловажной установленная связь между сниженной экспрессией klotho в опухолевой ткани и повышенной хемо-резистентностью клеток рака легкого. В исследованиях Wang et al. (2013) показано, что низкая экспрессия klotho повышает устойчивость клеток к действию цисплатина, а данный эффект может быть ослаблен посредством ингибирования связи PI3K/Akt [44]. Возможно, выявленные проявления также связаны с ингибированием сигнального пути Wnt-TCF/β-катенин [42, 45, 46].

В свою очередь, элементом, регулирующим экспрессию klotho в клетках немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), может являться малая молекула РНК miR-10b, уровень которой повышен в опухолевой ткани и существенно влияет на характеристики клеточного роста. Предполагается, что miR-10b реализует свое действие опосредованно через klotho [22].

Неканонический белок Wnt 5A также, возможно, связан с противоопухолевым действием klotho. На примере меланомы показано, что высокий уровень Wnt 5A определяет агрессивное течение злокачественного заболевания, способствует метастазированию и повышенной подвижности опухолевых клеток. При этом продукты гена klotho существенно снижают экспрессию Wnt 5A и, соответственно, активность злокачественно трансформированных клеток – то есть качественным образом влияют на благоприятный прогноз заболевания [47]. Также предполагается взаимосвязь этих генов с возраст-зависимым течением меланомы. При этом, интересным представляется факт исследования влияния klotho на культуру клеток меланомы не посредством искусственно моделированой гиперэкспрессии гена, а путем сокультивирования с нормальными фибробластами кожи пациентов молодого и пожилого возраста, различающихся не только степенью экспрессии klotho, но и за счет паракринной регуляции посредством секретируемого белка [48].

В других исследованиях была показана сниженная экспрессия гена klotho в клетках рака толстой кишки. За счет введения вирусного вектора моделировали гиперэкспрессию гена, которая сопровождалась ингибированием пролиферативной активности и инвазивного потенциала клеток. Кроме того, было показано, что klotho снижает экспрессию таких генов, как p-IGF1R, p-PI3K, p-AKT, PCNA, MMP-2. Была отмечена связь сниженной экспрессии генов PI3K и Akt, опосредованной ингибированием сигнальной связи инсулин/ИПФР-1, с подавлением пролиферативной активности клеток рака толстой кишки [49].

Рассмотренные сведения о взаимосвязи экспрессии гена klotho с раком молочной железы, легкого и др. указывают на онкосупрессивный эффект гена. Однако несколько противоречивые сведения были получены при определении влияния klotho на гепатоцеллюлярную карциному (HCC), в образцах ткани которой определяется снижение уровня экспрессии klotho, связанное с метилированием промоторной области гена [50]. В работе Shu et al. (2013) также продемонстрированно негативное влияние восстановленной экспрессии klotho на клеточную пролиферацию. Более того, отмечена опосредованная klotho индукция апоптоза, аутофагии и снижение миграционной активности клеток опухоли. Экзогенная экспрессия гена klotho вызывает снижение уровня фосфорилирования рецептора ИПФР-1, а также влияет на Akt и ERK. При этом ингибиторы апоптоза и аутофагии выраженно

print ISSN 2073-9125
on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

снижали klotho-опосредованные эффекты клеточной смерти [51]. Одновременно исследование Xie et al. (2013) демонстрирует выраженную взаимосвязь между повышенным уровнем экспрессии klotho и благоприятным прогнозом течения заболевания HCC [50].

Близкие результаты представлены в статье Tang et al. (2016), в которой отмечается существенное снижение уровня экспрессии klotho в опухолевой ткани HCC относительно соседних неизмененных тканей при положительной корреляции между уровнем экспрессии klotho и общей выживаемостью пациентов. При этом гиперэкспрессия klotho способствовала торможению клеточного роста *in vivo* и *in vitro*, тогда как блокада гена вызывала обратный эффект. Кроме того, была проведена оценка действия гена klotho на сигнальный путь Wnt/β-catenin и показана возможность влияния klotho на снижение экспрессии β-catenin, c-myc и cyclin D1, а также на торможение транспорта белка beta-catenin из цитоплазмы в ядро клетки [46]. Реализация онкосупрессивного действия klotho через сигнальную систему Wnt/β-catenin подтверждается работой группы Sun H. et al. (2015) [45].

Напротив, в исследованиях Chen L. et al. (2013) была выявлена связь между высоким уровнем экспрессии klotho в образцах ткани HCC и низкой общей выживаемостью пациентов с циррозом печени, множественностью опухолевых очагов и венозной инвазией. Более того, повышенная экспрессия klotho вызывала увеличение миграционной активности клеток опухоли и их резистентности к аноикису [52]. Таким образом, представленные данные относительно влияния гена klotho на развитие и течение гепатоцеллюлярной карциномы могут быть охарактеризованы как противоречивые. Попытка согласования взаимоисключающих литературных данных предпринята в работе Tang et al. (2016), в которой отмечается высокая концентрация klotho в сыворотке крови у пациентов с HCC, сочетающаяся с низкой экспрессией этого гена в образцах опухолевой ткани. Объясняя данный феномен, авторы предположили, что растворенный в крови секретируемый белок Klotho не попадает в очаг HCC за счет сниженной проницаемости десмопластической стромы, окружающей клетки гепатомы [46]. Возможно, дополнительные исследования в этой области внесут большую ясность в понимание роли гена klotho в развитии HCC.

При исследовании влияния klotho на течение рака желудка было выявлено снижение экспрессии гена klotho, связанное с метилированием промотора как в образцах ткани, взятой от пациентов, так и в пробах соответствующих опухолевых клеточных линий. При этом определен неблагоприятный прогноз течения заболевания при гиперметилировании промотора. Между тем, эктопическая экспрессия klotho вызывала подавление клеточного роста опухоли и способствовала индукции апоптоза в раковых клетках [53]. В 2013 году исследовательской группой Xie et al. было показано, что восстановленная экспрессия klotho способна вызывать в клетках рака желудка не только апоптоз, но и аутофагию [54]. Возможно, при раке желудка klotho может являться мишенью для miR-199a-5p, уровень которой существенно повышен в ткани рака желудка в сравнении с нормальными тканями, что способствует клеточной миграции и инвазии [21].

Lee J. et al. (2010) наблюдали гиперметилирование CpG-островков промоторной области гена, деацетилирование гистонов и снижение экспрессии klotho при цервикальной карциноме в инвазивной форме и на соответствующих клеточных линиях. При этом эктопически индуцированная экспрессия гена способствовала подавлению клоногенной активности клеток [55]. Другие исследования дополняют полученные данные, сообщая о подавлении посредством klotho миграционной активности клеток и их способности к инвазии [56]. Авторы данных работ показали и вовлеченность канонического сигнального пути Wnt в реализацию противоопухолевого действия klotho для цервикальной карциномы.

Также онкосупрессивное действие klotho было показано на модели клеточных линий фолликулярного рака щитовидной железы FTC133, FTC238. Гиперэкспрессия klotho, индуцированная в культурах клеток, вызывала снижение уровня станниокальцин-1 и, тем самым, способствовала существенному снижению пролиферативной активности клеток и индукции апоптоза [57].

На сегодняшний день остается неясной роль klotho в развитии рака яичника. В 2008 году группой ученых Lu et al. была отмечена высокая экспрессия секретируемой формы klotho, связаная с высоким риском неблагоприятного течения заболевания и низкой выживаемостью пациентов [58]. Последующие исследования продемонстрировали способность гиперэкспрессии klotho подавлять пролиферацию в некоторых клеточных линиях (OvCa432, SKOV3 и ES2). Отмечается, что klotho подавляет экспрессию рецепторов эстрогенов [59]. Эта взаимосвязь, возможно, играет неоднозначную роль для разных подтипов рака яичника. Однако недавние исследования вносят еще более выраженное противоречие в сложившуюся картину. Так, Yan et al. (2017) показано благоприятное прогностическое значение высокой экспрессии klotho. Данные подтверждаются исследованиями на культурах опухолевых клеточных линий, в которых демонстрируется отрицательная корреляция пролиферативной активности клеток исследуемых линий с уровнем экспрессии klotho. Результаты дополняются оценкой влияния экспрессии klotho на развитие опухоли у мышей в условиях *in vivo*: гиперэкспрессия klotho способствовала торможению опухолевого роста [60].

 DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-393-404

Несмотря на то, что функции гена klotho и механизмы регуляции его активности в настоящее время не в полной мере известны, имеющиеся данные позволяют сделать предположение о практической значимости дальнейшего изучения действия гена на организм, как в нормальных, так и в патологических условиях. Детальное изучение klotho способно обеспечить принципиально новый подход к диагностике и лечению онкологических заболеваний.

С точки зрения диагностики онкопатологии, klotho может рассматриваться как потенциальный биомаркер, изменения в экспрессии которого могут свидетельствовать о наличии трансформированной ткани, а также иметь выраженное прогностическое значение. В свою очередь, лечебный потенциал klotho в большей степени обусловлен положительными результатами, полученными при изучении противоопухолевой активности гиперэкспрессии гена klotho, искусственно индуцированной в опухолевых клетках различного происхождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H., Kawaguchi H., Suga T., Utsugi T. et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing //nature. – 1997. – T. 390. – №. 6655. – C. 45. doi:10.1038/36285

2. Wang Y., Sun Z. Current understanding of klotho //Ageing research reviews. – 2009. – T. 8. – №. 1. – C. 43-51. doi: 10.1016/j.arr.2008.10.002

3. Chen C.D., Tung T.Y., Liang J., Zeldich E., Zhou T.B.T., Turk B.E. et al. Identification of cleavage sites leading to the shed form of the anti-aging protein klotho //Biochemistry. – 2014. – T. 53. – №. 34. – C. 5579-5587. doi: 10.1021/bi500409n

4. Tohyama O. et al. Klotho is a novel β-glucuronidase capable of hydrolyzing steroid β-glucuronides //Journal of Biological Chemistry. – 2004. – T. 279. – №. 11. – C. 9777-9784. doi: 10.1074/jbc.M312392200

5. Matsumura Y., Aizawa H., Shiraki-Iida T., Nagai R., Kuro-o M., Nabeshima Y. Identification of the HumanKlothoGene and Its Two Transcripts Encoding Membrane and SecretedKlothoProtein //Biochemical and biophysical research communications. – 1998. – T. 242. – №. 3. – C. 626-630. doi: 10.1006/bbrc.1997.8019

6. Ohyama Y., Kurabayashi M., Masuda H., Nakamura T., Aihara Y., Kaname T. et al. Molecular cloning of RatklothocDNA: markedly decreased expression ofklothoby acute inflammatory stress // Biochemical and biophysical research communications. – 1998. – T. 251. – №. 3. – C. 920-925. doi: 10.1006/bbrc.1998.9576

7. Shiraki-Iida T., Aizawa H., Matsumura Y., Sekine S., Iida A., Anazawa H. et al. Structure of the mouse klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted protein //FEBS letters. – 1998. – T. 424. – №. 1-2. – C. 6-10. doi: 10.1016/S0014-5793(98)00127-6

8. Imura A., Tsuji Y., Murata M., Maeda R., Kubota K., Iwano A. et al. α-Klotho as a regulator of calcium homeostasis //Science. – 2007. – T. 316. – №. 5831. – C. 1615-1618. doi: 10.1126/science.1135901

9. Li S.A., Watanabe M., Yamada H., Nagai A., Kinuta M., Takei K. Immunohistochemical localization of

REFERENCES

1. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H., Kawaguchi H., Suga T., Utsugi T. et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. Nature. – 1997. – T. 390. – №. 6655. – C. 45. doi:10.1038/36285

2. Wang Y., Sun Z. Current understanding of klotho. Ageing research reviews. – 2009. – T. 8. – №. 1. – C. 43-51. doi: 10.1016/j.arr.2008.10.002

3. Chen C.D., Tung T.Y., Liang J., Zeldich E., Zhou T.B.T., Turk B.E. et al. Identification of cleavage sites leading to the shed form of the anti-aging protein klotho. Biochemistry. – 2014. – T. 53. – №. 34. – C. 5579-5587. doi: 10.1021/bi500409n

4. Tohyama O. et al. Klotho is a novel β-glucuronidase capable of hydrolyzing steroid β-glucuronides. Journal of Biological Chemistry. – 2004. – T. 279. – №. 11. – C. 9777-9784. doi: 10.1074/jbc.M312392200

5. Matsumura Y., Aizawa H., Shiraki-Iida T., Nagai R., Kuro-o M., Nabeshima Y. Identification of the HumanKlothoGene and Its Two Transcripts Encoding Membrane and SecretedKlothoProtein. Biochemical and biophysical research communications. – 1998. – T. 242. – №. 3. – C. 626-630. doi: 10.1006/bbrc.1997.8019

6. Ohyama Y., Kurabayashi M., Masuda H., Nakamura T., Aihara Y., Kaname T. et al. Molecular cloning of RatklothocDNA: markedly decreased expression ofklothoby acute inflammatory stress. Biochemical and biophysical research communications. – 1998. – T. 251. – №. 3. – C. 920-925. doi: 10.1006/bbrc.1998.9576

7. Shiraki-Iida T., Aizawa H., Matsumura Y., Sekine S., Iida A., Anazawa H. et al. Structure of the mouse klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted protein. FEBS letters. – 1998. – T. 424. – №. 1-2. – C. 6-10. doi: 10.1016/S0014-5793(98)00127-6

8. Imura A., Tsuji Y., Murata M., Maeda R., Kubota K., Iwano A. et al. α-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. Science. – 2007. – T. 316. – №. 5831. – C. 1615-1618. doi: 10.1126/science.1135901

9. Li S.A., Watanabe M., Yamada H., Nagai A., Kinuta M., Takei K. Immunohistochemical localization of

print ISSN 2073-9125
on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice //Cell structure and function. – 2004. – T. 29. – №. 4. – C. 91-99. doi: 10.1247/csf.29.91

10. Arking D.E., Krebsova A., Macek M., Arking A., Mian I. S., Fried, L. et al. Association of human aging with a functional variant of klotho //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2002. – T. 99. – №. 2. – C. 856-861. doi: 10.1073/pnas.022484299

11. Arking D.E., Becker D.M., Yanek L.R., Fallin D., Judge D.P., Moy T. F. et al. KLOTHO allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease // The American Journal of Human Genetics. – 2003. – T. 72. – №. 5. – C. 1154-1161. doi: 10.1086/375035

12. Nabeshima Y. Klotho: a fundamental regulator of aging //Ageing research reviews. – 2002. – T. 1. – №. 4. – C. 627-638. doi: 10.1016/S1568-1637(02)00027-2

13. Koh N., Fujimori T., Nishiguchi S., Tamori A., Shiomi S., Nakatani T. et al. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney // Biochemical and biophysical research communications. – 2001. – T. 280. – №. 4. – C. 1015-1020. Doi: 10.1006/bbrc.2000.4226

14. Nagai R., Saito Y., Ohyama Y., Aizawa H., Suga T., Nakamura T. et al. Endothelial dysfunction in the klotho mouse and downregulation of klotho gene expression in various animal models of vascular and metabolic diseases //Cellular and Molecular Life Sciences CMLS. – 2000. – T. 57. – №. 5. – C. 738-746. Doi: 10.1007/s000180050038

15. Aizawa H., Saito Y., Nakamura T., Inoue M., Imanari T., Ohyama Y. et al. Downregulation of theKlothoGene in the Kidney under Sustained Circulatory Stress in Rats //Biochemical and biophysical research communications. – 1998. – T. 249. – №. 3. – C. 865-871. Doi: 10.1006/bbrc.1998.9246

16. Ito S., Kinoshita S., Shiraishi N., Nakagawa S., Sekine S., Fujimori T et al. Molecular cloning and expression analyses of mouse βklotho, which encodes a novel Klotho family protein //Mechanisms of development. – 2000. – T. 98. – №. 1-2. – C. 115-119. doi.org/10.1016/S0925-4773(00)00439-1

17. Hu M. C., Moe O. W. Klotho as a potential biomarker and therapy for acute kidney injury //Nature Reviews Nephrology. – 2012. – T. 8. – №. 7. – C. 423. doi:10.1038/nrneph.2012.92

18. Shih P. H., Yen G. C. Differential expressions of antioxidant status in aging rats: the role of transcriptional factor Nrf2 and MAPK signaling pathway //Biogerontology. – 2007. – T. 8. – №. 2. – C. 71-80. doi.org/10.1007/s10522-006-9033-y

19. Duce J.A., Podvin S., Hollander W., Kipling D., Rosene D.L., Abraham C.R. Gene profile analysis implicates Klotho as an important contributor to aging changes in brain white matter of the rhesus monkey //Glia. – 2008. – T. 56. – №. 1. – C. 106-117. doi.

Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. Cell structure and function. – 2004. – T. 29. – №. 4. – C. 91-99. doi: 10.1247/csf.29.91

10. Arking D.E., Krebsova A., Macek M., Arking A., Mian I. S., Fried, L. et al. Association of human aging with a functional variant of klotho. Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2002. – T. 99. – №. 2. – C. 856-861. doi: 10.1073/pnas.022484299

11. Arking D.E., Becker D.M., Yanek L.R., Fallin D., Judge D.P., Moy T. F. et al. KLOTHO allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease. The American Journal of Human Genetics. – 2003. – T. 72. – №. 5. – C. 1154-1161. doi: 10.1086/375035

12. Nabeshima Y. Klotho: a fundamental regulator of aging. Ageing research reviews. – 2002. – T. 1. – №. 4. – C. 627-638. doi: 10.1016/S1568-1637(02)00027-2

13. Koh N., Fujimori T., Nishiguchi S., Tamori A., Shiomi S., Nakatani T. et al. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. Biochemical and biophysical research communications. – 2001. – T. 280. – №. 4. – C. 1015-1020. Doi: 10.1006/bbrc.2000.4226

14. Nagai R., Saito Y., Ohyama Y., Aizawa H., Suga T., Nakamura T. et al. Endothelial dysfunction in the klotho mouse and downregulation of klotho gene expression in various animal models of vascular and metabolic diseases. Cellular and Molecular Life Sciences CMLS. – 2000. – T. 57. – №. 5. – C. 738-746. Doi: 10.1007/s000180050038

15. Aizawa H., Saito Y., Nakamura T., Inoue M., Imanari T., Ohyama Y. et al. Downregulation of theKlothoGene in the Kidney under Sustained Circulatory Stress in Rats. Biochemical and biophysical research communications. – 1998. – T. 249. – №. 3. – C. 865-871. Doi: 10.1006/bbrc.1998.9246

16. Ito S., Kinoshita S., Shiraishi N., Nakagawa S., Sekine S., Fujimori T et al. Molecular cloning and expression analyses of mouse βklotho, which encodes a novel Klotho family protein. Mechanisms of development. – 2000. – T. 98. – №. 1-2. – C. 115-119. doi.org/10.1016/S0925-4773(00)00439-1

17. Hu M. C., Moe O. W. Klotho as a potential biomarker and therapy for acute kidney injury. Nature Reviews Nephrology. – 2012. – T. 8. – №. 7. – C. 423. doi:10.1038/nrneph.2012.92

18. Shih P. H., Yen G. C. Differential expressions of antioxidant status in aging rats: the role of transcriptional factor Nrf2 and MAPK signaling pathway. Biogerontology. – 2007. – T. 8. – №. 2. – C. 71-80. doi.org/10.1007/s10522-006-9033-y

19. Duce J.A., Podvin S., Hollander W., Kipling D., Rosene D.L., Abraham C.R. Gene profile analysis implicates Klotho as an important contributor to aging changes in brain white matter of the rhesus monkey. Glia. – 2008. – T. 56. – №. 1. – C. 106-117. doi.org/10.1002/

org/10.1002/glia.20593

20. Mehi S.J., Maltare A., Abraham C. R., King, G. D. MicroRNA-339 and microRNA-556 regulate Klotho expression in vitro //Age. – 2014. – T. 36. – №. 1. – C. 141-149. doi.org/10.1007/s11357-013-9555-6

21. He X.J., Ma Y.Y., Yu S., Jiang X.T., Lu Y.D., Tao L. Up-regulated miR-199a-5p in gastric cancer functions as an oncogene and targets klotho //BMC cancer. – 2014. – T. 14. – №. 1. – C. 218. doi.org/10.1186/1471-2407-14-218

22. Pan J.Y., Sun C.C., Li S.J., Huang J., Li D. J. Role of miR-10b in non-small cell lung cancer (NSCLC) cells by targeting Klotho //Cancer Cell & Microenvironment. – 2015. – T. 2. – №. 4. dx.doi.org/10.14800/ccm.936

23. Kurosu H., Yamamoto M., Clark J.D., Pastor J.V., Nandi A., Gurnani P. et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho //Science. – 2005. – T. 309. – №. 5742. – C. 1829-1833. DOI: 10.1126/science.1112766

24. Mitani H., Ishizaka N., Aizawa T., Ohno M., Usui S.I., Suzuki T. et al. In vivo klotho gene transfer ameliorates angiotensin II-induced renal damage // Hypertension. – 2002. – T. 39. – №. 4. – C. 838-843. doi.org/10.1161/01.HYP.0000013734.33441.EA

25. Kops G.J., Dansen T.B., Polderman P.E., Saarloos I., Wirtz K.W., Coffer P.J. et al. Forkhead transcription factor FOXO3a protects quiescent cells from oxidative stress //Nature. – 2002. – T. 419. – №. 6904. – C. 316. doi:10.1038/nature01036

26. Yamamoto M., Clark J.D., Pastor J.V., Gurnani P., Nandi A., Kurosu H. et al. Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho //Journal of Biological Chemistry. – 2005. – T. 280. – №. 45. – C. 38029-38034. doi: 10.1074/jbc.M509039200

27. Gomis R.R., Alarcón C., Nadal C., Van Poznak C., Massagué, J.C/EBPβ at the core of the TGFβ cytostatic response and its evasion in metastatic breast cancer cells //Cancer cell. – 2006. – T. 10. – №. 3. – C. 203-214. doi.org/10.1016/j.ccr.2006.07.019

28. Wolf I., O'Kelly J., Rubinek T., Tong M., Nguyen A., Lin B.T. et al. 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase is a tumor suppressor of human breast cancer //Cancer research. – 2006. – T. 66. – №. 15. – C. 7818-7823. DOI: 10.1158/0008-5472

29. Kurosu H., Ogawa Y., Miyoshi M., Yamamoto M., Nandi A., Rosenblatt K.P. et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho //Journal of Biological Chemistry. – 2006. – T. 281. – №. 10. – C. 6120-6123. doi: 10.1074/jbc.C500457200

30. Urakawa I., Yamazaki Y., Shimada T., Iijima K., Hasegawa H., Okawa K. et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23 //Nature. – 2006. – T. 444. – №. 7120. – C. 770. doi:10.1038/nature05315

31. Liu S., Gupta A., Quarles L. D. Emerging role of fibroblast growth factor 23 in a bone–kidney

glia.20593

20. Mehi S.J., Maltare A., Abraham C. R., King, G. D. MicroRNA-339 and microRNA-556 regulate Klotho expression in vitro. Age. – 2014. – T. 36. – №. 1. – C. 141-149. doi.org/10.1007/s11357-013-9555-6

21. He X.J., Ma Y.Y., Yu S., Jiang X.T., Lu Y.D., Tao L. Up-regulated miR-199a-5p in gastric cancer functions as an oncogene and targets klotho. BMC cancer. – 2014. – T. 14. – №. 1. – C. 218. doi.org/10.1186/1471-2407-14-218

22. Pan J.Y., Sun C.C., Li S.J., Huang J., Li D. J. Role of miR-10b in non-small cell lung cancer (NSCLC) cells by targeting Klotho. Cancer Cell & Microenvironment. – 2015. – T. 2. – №. 4. dx.doi.org/10.14800/ccm.936

23. Kurosu H., Yamamoto M., Clark J.D., Pastor J.V., Nandi A., Gurnani P. et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. Science. – 2005. – T. 309. – №. 5742. – C. 1829-1833. DOI: 10.1126/science.1112766

24. Mitani H., Ishizaka N., Aizawa T., Ohno M., Usui S.I., Suzuki T. et al. In vivo klotho gene transfer ameliorates angiotensin II-induced renal damage. Hypertension. – 2002. – T. 39. – №. 4. – C. 838-843. doi.org/10.1161/01.HYP.0000013734.33441.EA

25. Kops G.J., Dansen T.B., Polderman P.E., Saarloos I., Wirtz K.W., Coffer P.J. et al. Forkhead transcription factor FOXO3a protects quiescent cells from oxidative stress. Nature. – 2002. – T. 419. – №. 6904. – C. 316. doi:10.1038/nature01036

26. Yamamoto M., Clark J.D., Pastor J.V., Gurnani P., Nandi A., Kurosu H. et al. Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho. Journal of Biological Chemistry. – 2005. – T. 280. – №. 45. – C. 38029-38034. doi: 10.1074/jbc.M509039200

27. Gomis R.R., Alarcón C., Nadal C., Van Poznak C., Massagué, J.C/EBPβ at the core of the TGFβ cytostatic response and its evasion in metastatic breast cancer cells. Cancer cell. – 2006. – T. 10. – №. 3. – C. 203-214. doi.org/10.1016/j.ccr.2006.07.019

28. Wolf I., O'Kelly J., Rubinek T., Tong M., Nguyen A., Lin B.T. et al. 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase is a tumor suppressor of human breast cancer. Cancer research. – 2006. – T. 66. – №. 15. – C. 7818-7823. DOI: 10.1158/0008-5472

29. Kurosu H., Ogawa Y., Miyoshi M., Yamamoto M., Nandi A., Rosenblatt K.P. et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. Journal of Biological Chemistry. – 2006. – T. 281. – №. 10. – C. 6120-6123. doi: 10.1074/jbc.C500457200

30. Urakawa I., Yamazaki Y., Shimada T., Iijima K., Hasegawa H., Okawa K. et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. Nature. – 2006. – T. 444. – №. 7120. – C. 770. doi:10.1038/nature05315

31. Liu S., Gupta A., Quarles L. D. Emerging role of fibroblast growth factor 23 in a bone–kidney

print ISSN 2073-9125
on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

axis regulating systemic phosphate homeostasis and extracellular matrix mineralization //Current opinion in nephrology and hypertension. – 2007. – T. 16. – №. 4. – C. 329-335. doi: 10.1097/MNH.0b013e3281ca6ffd

32. Nabeshima Y. Toward a better understanding of Klotho //Science's SAGE KE. – 2006. – T. 2006. – №. 8. – C. pe11. DOI: 10.1126/sageke.2006.8.pe11

33. Sopjani M., Alesutan I., Dërmaku-Sopjani M., Gu S., Zelenak C., Munoz C. et al. Regulation of the Na+/K+ ATPase by klotho //FEBS letters. – 2011. – T. 585. – №. 12. – C. 1759-1764. doi.org/10.1016/j.febslet.2011.05.021

34. Imura A., Iwano A., Tohyama O., Tsuji Y., Nozaki K., Hashimoto N. et al. Secreted Klotho protein in sera and CSF: implication for post□translational cleavage in release of Klotho protein from cell membrane //FEBS letters. – 2004. – T. 565. – №. 1-3. – C. 143-147. doi.org/10.1016/j.febslet.2004.03.090

35. Saito Y., Nakamura T., Ohyama Y., Suzuki T., Iida A., Shiraki-Iida T. et al. In vivo klotho gene delivery protects against endothelial dysfunction in multiple risk factor syndrome //Biochemical and biophysical research communications. – 2000. – T. 276. – №. 2. – C. 767-772. doi.org/10.1006/bbrc.2000.3470

36. Wolf I., Levanon-Cohen S., Bose S., Ligumsky H., Sredni B., Kanety H. et al. Klotho: a tumor suppressor and a modulator of the IGF-1 and FGF pathways in human breast cancer //Oncogene. – 2008. – T. 27. – №. 56. – C. 7094. doi:10.1038/onc.2008.292

37. Rubinek T., Shulman M., Israeli S., Bose S., Avraham A., Zundelevich A. et al. Epigenetic silencing of the tumor suppressor klotho in human breast cancer // Breast cancer research and treatment. – 2012. – T. 133. – №. 2. – C. 649-657. doi.org/10.1007/s10549-011-1824-4

38. Wolf I., Laitman Y., Rubinek T., Abramovitz L., Novikov I., Beeri R. et al. Functional variant of KLOTHO: a breast cancer risk modifier among BRCA1 mutation carriers of Ashkenazi origin //Oncogene. – 2010. – T. 29. – №. 1. – C. 26. doi:10.1038/onc.2009.301

39. Abramovitz L., Rubinek T., Ligumsky H., Bose S., Barshack I., Avivi C. et al. KL1 internal repeat mediates klotho tumor suppressor activities and inhibits bFGF and IGF-I signaling in pancreatic cancer //Clinical Cancer Research. – 2011. – T. 17. – №. 13. – C. 4254-4266. DOI: 10.1158/1078-0432.

40. Chen B., Wang X., Zhao W., Wu J. Klotho inhibits growth and promotes apoptosis in human lung cancer cell line A549 //Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. – 2010. – T. 29. – №. 1. – C. 99. doi.org/10.1186/1756-9966-29-99

41. Wang X., Chen B., Xu W., Liu S., Zhao W., Wu J. Combined effects of klotho and soluble CD40 ligand on A549 lung cancer cells //oncology reports. – 2011. – T. 25. – №. 5. – C. 1465-1472. doi.org/10.3892/or.2011.1178

42. Chen B., Ma X., Liu S., Zhao W., Wu J.

axis regulating systemic phosphate homeostasis and extracellular matrix mineralization. Current opinion in nephrology and hypertension. – 2007. – T. 16. – №. 4. – C. 329-335. doi: 10.1097/MNH.0b013e3281ca6ffd

32. Nabeshima Y. Toward a better understanding of Klotho. Science's SAGE KE. – 2006. – T. 2006. – №. 8. – C. pe11. DOI: 10.1126/sageke.2006.8.pe11

33. Sopjani M., Alesutan I., Dërmaku-Sopjani M., Gu S., Zelenak C., Munoz C. et al. Regulation of the Na+/K+ ATPase by klotho. FEBS letters. – 2011. – T. 585. – №. 12. – C. 1759-1764. doi.org/10.1016/j.febslet.2011.05.021

34. Imura A., Iwano A., Tohyama O., Tsuji Y., Nozaki K., Hashimoto N. et al. Secreted Klotho protein in sera and CSF: implication for post□translational cleavage in release of Klotho protein from cell membrane. FEBS letters. – 2004. – T. 565. – №. 1-3. – C. 143-147. doi.org/10.1016/j.febslet.2004.03.090

35. Saito Y., Nakamura T., Ohyama Y., Suzuki T., Iida A., Shiraki-Iida T. et al. In vivo klotho gene delivery protects against endothelial dysfunction in multiple risk factor syndrome. Biochemical and biophysical research communications. – 2000. – T. 276. – №. 2. – C. 767-772. doi.org/10.1006/bbrc.2000.3470

36. Wolf I., Levanon-Cohen S., Bose S., Ligumsky H., Sredni B., Kanety H. et al. Klotho: a tumor suppressor and a modulator of the IGF-1 and FGF pathways in human breast cancer. Oncogene. – 2008. – T. 27. – №. 56. – C. 7094. doi:10.1038/onc.2008.292

37. Rubinek T., Shulman M., Israeli S., Bose S., Avraham A., Zundelevich A. et al. Epigenetic silencing of the tumor suppressor klotho in human breast cancer. Breast cancer research and treatment. – 2012. – T. 133. – №. 2. – C. 649-657. doi.org/10.1007/s10549-011-1824-4

38. Wolf I., Laitman Y., Rubinek T., Abramovitz L., Novikov I., Beeri R. et al. Functional variant of KLOTHO: a breast cancer risk modifier among BRCA1 mutation carriers of Ashkenazi origin. Oncogene. – 2010. – T. 29. – №. 1. – C. 26. doi:10.1038/onc.2009.301

39. Abramovitz L., Rubinek T., Ligumsky H., Bose S., Barshack I., Avivi C. et al. KL1 internal repeat mediates klotho tumor suppressor activities and inhibits bFGF and IGF-I signaling in pancreatic cancer. Clinical Cancer Research. – 2011. – T. 17. – №. 13. – C. 4254-4266. DOI: 10.1158/1078-0432.

40. Chen B., Wang X., Zhao W., Wu J. Klotho inhibits growth and promotes apoptosis in human lung cancer cell line A549. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. – 2010. – T. 29. – №. 1. – C. 99. doi.org/10.1186/1756-9966-29-99

41. Wang X., Chen B., Xu W., Liu S., Zhao W., Wu J. Combined effects of klotho and soluble CD40 ligand on A549 lung cancer cells. Oncology reports. – 2011. – T. 25. – №. 5. – C. 1465-1472. doi.org/10.3892/or.2011.1178

42. Chen B., Ma X., Liu S., Zhao W., Wu J.

Inhibition of lung cancer cells growth, motility and induction of apoptosis by Klotho, a novel secreted Wnt antagonist, in a dose-dependent manner //Cancer biology & therapy. – 2012. – Т. 13. – №. 12. – С. 1221-1228. doi.org/10.4161/cbt.21420

43. Usuda J., Ichinose S., Ishizumi T., Ohtani K., Inoue T., Saji H. et al. Klotho predicts good clinical outcome in patients with limited-disease small cell lung cancer who received surgery //Lung Cancer. – 2011. – Т. 74. – №. 2. – С. 332-337. doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.03.004

44. Wang Y., Chen L., Huang G., He D., He J., Xu W. et al. Klotho sensitizes human lung cancer cell line to cisplatin via PI3k/Akt pathway //PloS one. – 2013. – Т. 8. – №. 2. – С. e57391. doi.org/10.1371/journal.pone.0057391

45. Sun H., Gao Y., Lu K., Zhao G., Li X., Li Z. et al. Overexpression of Klotho suppresses liver cancer progression and induces cell apoptosis by negatively regulating wnt/β-catenin signaling pathway //World journal of surgical oncology. – 2015. – Т. 13. – №. 1. – С. 307. doi.org/10.1186/s12957-015-0717-0

46. Tang X., Wang Y., Fan Z., Ji G., Wang M., Lin J et al. Klotho: a tumor suppressor and modulator of the Wnt/β-catenin pathway in human hepatocellular carcinoma //Laboratory investigation. – 2016. – Т. 96. – №. 2. – С. 197. doi:10.1038/labinvest.2015.86

47. Camilli T.C., Xu M., O'Connell M.P., Chien B., Frank B.P., Subaran S. et al. Loss of Klotho during melanoma progression leads to increased filamin cleavage, increased Wnt5A expression, and enhanced melanoma cell motility //Pigment cell & melanoma research. – 2011. – Т. 24. – №. 1. – С. 175-186. doi.org/10.1111/j.1755-148X.2010.00792.x

48. Behera R., Marchbank K., Kaur A., Dang V., Webster M., O'Connell M. et al. Abstract A11: Crosstalk between klotho and wnt5A drives age-related melanoma progression. – 2015.

49. Li X.X., Huang L.Y., Peng J.J., Liang L., Shi D.B., Zheng H.T. et al. Klotho suppresses growth and invasion of colon cancer cells through inhibition of IGF1R-mediated PI3K/AKT pathway //International journal of oncology. – 2014. – Т. 45. – №. 2. – С. 611-618. doi.org/10.3892/ijo.2014.2430

50. Xie B., Zhou J., Yuan L., Ren F., Liu D.C., Li Q. et al. Epigenetic silencing of Klotho expression correlates with poor prognosis of human hepatocellular carcinoma // Human pathology. – 2013. – Т. 44. – №. 5. – С. 795-801. doi.org/10.1016/j.humpath.2012.07.023

51. Shu G., Xie B., Ren F., Liu D.C., Zhou J., Li Q. et al. Restoration of klotho expression induces apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma cells // Cellular oncology. – 2013. – Т. 36. – №. 2. – С. 121-129. doi.org/10.1007/s13402-012-0118-0

52. Chen L., Liu H., Liu J., Zhu Y., Xu L., He H.

Inhibition of lung cancer cells growth, motility and induction of apoptosis by Klotho, a novel secreted Wnt antagonist, in a dose-dependent manner. Cancer biology & therapy. – 2012. – Т. 13. – №. 12. – С. 1221-1228. doi.org/10.4161/cbt.21420

43. Usuda J., Ichinose S., Ishizumi T., Ohtani K., Inoue T., Saji H. et al. Klotho predicts good clinical outcome in patients with limited-disease small cell lung cancer who received surgery. Lung Cancer. – 2011. – Т. 74. – №. 2. – С. 332-337. doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.03.004

44. Wang Y., Chen L., Huang G., He D., He J., Xu W. et al. Klotho sensitizes human lung cancer cell line to cisplatin via PI3k/Akt pathway. PloS one. – 2013. – Т. 8. – №. 2. – С. e57391. doi.org/10.1371/journal.pone.0057391

45. Sun H., Gao Y., Lu K., Zhao G., Li X., Li Z. et al. Overexpression of Klotho suppresses liver cancer progression and induces cell apoptosis by negatively regulating wnt/β-catenin signaling pathway. World journal of surgical oncology. – 2015. – Т. 13. – №. 1. – С. 307. doi.org/10.1186/s12957-015-0717-0

46. Tang X., Wang Y., Fan Z., Ji G., Wang M., Lin J et al. Klotho: a tumor suppressor and modulator of the Wnt/β-catenin pathway in human hepatocellular carcinoma. Laboratory investigation. – 2016. – Т. 96. – №. 2. – С. 197. doi:10.1038/labinvest.2015.86

47. Camilli T.C., Xu M., O'Connell M.P., Chien B., Frank B.P., Subaran S. et al. Loss of Klotho during melanoma progression leads to increased filamin cleavage, increased Wnt5A expression, and enhanced melanoma cell motility. Pigment cell & melanoma research. – 2011. – Т. 24. – №. 1. – С. 175-186. doi.org/10.1111/j.1755-148X.2010.00792.x

48. Behera R., Marchbank K., Kaur A., Dang V., Webster M., O'Connell M. et al. Abstract A11: Crosstalk between klotho and wnt5A drives age-related melanoma progression. – 2015.

49. Li X.X., Huang L.Y., Peng J.J., Liang L., Shi D.B., Zheng H.T. et al. Klotho suppresses growth and invasion of colon cancer cells through inhibition of IGF1R-mediated PI3K/AKT pathway. International journal of oncology. – 2014. – Т. 45. – №. 2. – С. 611-618. doi.org/10.3892/ijo.2014.2430

50. Xie B., Zhou J., Yuan L., Ren F., Liu D.C., Li Q. et al. Epigenetic silencing of Klotho expression correlates with poor prognosis of human hepatocellular carcinoma. Human pathology. – 2013. – Т. 44. – №. 5. – С. 795-801. doi.org/10.1016/j.humpath.2012.07.023

51. Shu G., Xie B., Ren F., Liu D.C., Zhou J., Li Q. et al. Restoration of klotho expression induces apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma cells. Cellular oncology. – 2013. – Т. 36. – №. 2. – С. 121-129. doi.org/10.1007/s13402-012-0118-0

52. Chen L., Liu H., Liu J., Zhu Y., Xu L., He H.

print ISSN 2073-9125
on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

et al. Klotho endows hepatoma cells with resistance to anoikis via VEGFR2/PAK1 activation in hepatocellular carcinoma //PLoS One. – 2013. – T. 8. – №. 3. – C. e58413. doi.org/10.1371/journal.pone.0058413

53. Wang L., Wang X., Wang X., Jie P., Lu H., Zhang S. et al. Klotho is silenced through promoter hypermethylation in gastric cancer //American journal of cancer research. – 2011. – T. 1. – №. 1. – C. 111.

54. Xie B., Zhou J., Shu G., Liu D.C., Zhou J., Chen J. et al. Restoration of klotho gene expression induces apoptosis and autophagy in gastric cancer cells: tumor suppressive role of klotho in gastric cancer //Cancer cell international. – 2013. – T. 13. – №. 1. – C. 18. doi.org/10.1186/1475-2867-13-18

55. Lee J., Jeong D.J., Kim J., Lee S., Park J.H., Chang B. et al. The anti-aging gene KLOTHO is a novel target for epigenetic silencing in human cervical carcinoma //Molecular cancer. – 2010. – T. 9. – №. 1. – C. 109. doi.org/10.1186/1476-4598-9-109

56. Chang B., Kim J., Jeong D., Jeong Y., Jeon S., Jung S.I. et al. Klotho inhibits the capacity of cell migration and invasion in cervical cancer //Oncology reports. – 2012. – T. 28. – №. 3. – C. 1022-1028. doi.org/10.3892/or.2012.1865

57. Dai D., Wang Q., Li X., Liu J., Ma X., Xu W. Klotho inhibits human follicular thyroid cancer cell growth and promotes apoptosis through regulation of the expression of stanniocalcin-1 //Oncology reports. – 2016. – T. 35. – №. 1. – C. 552-558. doi.org/10.3892/or.2015.4358

58. Lu L., Katsaros D., Wiley A., Rigault de la Longrais I.A., Puopolo M., Yu H. Klotho expression in epithelial ovarian cancer and its association with insulin-like growth factors and disease progression //Cancer investigation. – 2008. – T. 26. – №. 2. – C. 185-192. doi.org/10.1080/07357900701638343

59. Lojkin I., Schwartzman O., Rubinek T., Wolf I. The aging suppressor hormone Klotho inhibits ovarian cancer cell proliferation by down-regulation of the estrogen receptor. – 2013. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2013-3557

60. Yan Y., Wang Y., Xiong Y., Lin X., Zhou P., Che Z. Reduced Klotho expression contributes to poor survival rates in human patients with ovarian cancer, and overexpression of Klotho inhibits the progression of ovarian cancer partly via the inhibition of systemic inflammation in nude mice //Molecular medicine reports. – 2017. – T. 15. – №. 4. – C. 1777-1785. doi.org/10.3892/mmr.2017.6172

et al. Klotho endows hepatoma cells with resistance to anoikis via VEGFR2/PAK1 activation in hepatocellular carcinoma. PLoS One. – 2013. – T. 8. – №. 3. – C. e58413. doi.org/10.1371/journal.pone.0058413

53. Wang L., Wang X., Wang X., Jie P., Lu H., Zhang S. et al. Klotho is silenced through promoter hypermethylation in gastric cancer. American journal of cancer research. – 2011. – T. 1. – №. 1. – C. 111.

54. Xie B., Zhou J., Shu G., Liu D.C., Zhou J., Chen J. et al. Restoration of klotho gene expression induces apoptosis and autophagy in gastric cancer cells: tumor suppressive role of klotho in gastric cancer. Cancer cell international. – 2013. – T. 13. – №. 1. – C. 18. doi.org/10.1186/1475-2867-13-18

55. Lee J., Jeong D.J., Kim J., Lee S., Park J.H., Chang B. et al. The anti-aging gene KLOTHO is a novel target for epigenetic silencing in human cervical carcinoma. Molecular cancer. – 2010. – T. 9. – №. 1. – C. 109. doi.org/10.1186/1476-4598-9-109

56. Chang B., Kim J., Jeong D., Jeong Y., Jeon S., Jung S.I. et al. Klotho inhibits the capacity of cell migration and invasion in cervical cancer. Oncology reports. – 2012. – T. 28. – №. 3. – C. 1022-1028. doi.org/10.3892/or.2012.1865

57. Dai D., Wang Q., Li X., Liu J., Ma X., Xu W. Klotho inhibits human follicular thyroid cancer cell growth and promotes apoptosis through regulation of the expression of stanniocalcin-1. Oncology reports. – 2016. – T. 35. – №. 1. – C. 552-558. doi.org/10.3892/or.2015.4358

58. Lu L., Katsaros D., Wiley A., Rigault de la Longrais I.A., Puopolo M., Yu H. Klotho expression in epithelial ovarian cancer and its association with insulin-like growth factors and disease progression. Cancer investigation. – 2008. – T. 26. – №. 2. – C. 185-192. doi.org/10.1080/07357900701638343

59. Lojkin I., Schwartzman O., Rubinek T., Wolf I. The aging suppressor hormone Klotho inhibits ovarian cancer cell proliferation by down-regulation of the estrogen receptor. – 2013. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2013-3557

60. Yan Y., Wang Y., Xiong Y., Lin X., Zhou P., Che Z. Reduced Klotho expression contributes to poor survival rates in human patients with ovarian cancer, and overexpression of Klotho inhibits the progression of ovarian cancer partly via the inhibition of systemic inflammation in nude mice. Molecular medicine reports. – 2017. – T. 15. – №. 4. – C. 1777-1785. doi.org/10.3892/mmr.2017.6172

 DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-393-404

Авторы
Мелехин Всеволод Викторович
Уральский государственный медицинский университет
центральная научно-исследовательская лаборатория, отдел молекулярных и клеточных технологий; Кафедра биологии;
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
melekhinvv@mail.ru

Макеев Олег Германович
Уральский государственный медицинский университет
Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующий отделом ЦНИЛ и кафедрой биологии
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
larim@mail.ru

Authors
Vsevolod V. Melekhin
Ural State Medical University
Institute of Medical Cell Technology
junior researcher
melekhinvv@mail.ru

Oleg G. Makeyev
Ural State Medical University
Institute of Medical Cell Technology
Dr. Sci. (Med.), Professor
larim@mail.ru

print ISSN 2073-9125
on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru