

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco636917>

Белки семейства клаудинов и их роль в патогенезе и терапии злокачественных новообразований: состояние проблемы и перспективы

С.В. Бойчук^{1–3}, Ф.Ф. Бикиниева¹, П.Б. Копнин⁴¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия;² Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, Россия;³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия;⁴ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

В данном обзоре представлены сведения о белках плотных межклеточных контактов клаудинов и их роли в патогенезе и терапии злокачественных новообразований. Особое внимание уделяется изменениям уровней их экспрессии, а также внутриклеточной локализации в опухолях и прогностической значимости таких изменений при онкологических заболеваниях. Отмечена роль клаудинов в процессе метастазирования, инвазии и устойчивости опухолевых клеток к лекарственной терапии. Также обсуждаются перспективы использования клаудинов в качестве потенциальных мишеней для разработки новых методов диагностики и лечения злокачественных новообразований.

Ключевые слова: белки семейства клаудинов; гиперэкспрессия; злокачественные новообразования; химиорезистентность; диагностика и таргетная терапия.

Как цитировать:

Бойчук С.В., Бикиниева Ф.Ф., Копнин П.Б. Белки семейства клаудинов и их роль в патогенезе и терапии злокачественных новообразований: состояние проблемы и перспективы // Российский онкологический журнал. 2024. Т. 29, № 3. С. 258–277. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco636917>

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco636917>

The claudin family of proteins in the pathogenesis and treatment of malignancies: current insights and future prospects

Sergei V. Boichuk^{1–3}, Firyuza F. Bikinieva¹, Pavel B. Kopnin⁴

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

² Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia;

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴ Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia

ABSTRACT

This review presents data concerning claudins, the proteins of tight junctions, and their role in the pathogenesis and therapy of malignancies. Particular attention is paid to the variability in claudin expression levels, their intracellular localization in tumors, and the prognostic significance of these variations in cancer. The review highlights the role of claudins in metastatic spread, invasion, and tumor cell resistance to antitumor drug therapy. Moreover, the potential of claudins as targets for novel diagnostic and treatment methods for malignant neoplasms is also discussed.

Keywords: claudin family of proteins; overexpression; malignant neoplasms; chemoresistance; diagnosis and targeted treatment.

To cite this article:

Boichuk SV, Bikinieva FF, Kopnin PB. The claudin family of proteins in the pathogenesis and treatment of malignancies: current insights and future prospects. *Russian Journal of Oncology*. 2024;29(3):258–277. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco636917>

Submitted: 11.10.2024

Accepted: 29.11.2024

Published online: 29.11.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Клаудины представляют собой семейство трансмембранных белков, участвующих в формировании плотных межклеточных контактов, поддержании полярности клеток в эпителиальных и эндотелиальных слоях, регуляции проницаемости клеточных мембран и контроле за передачей сигналов внутри клеток. Известно 27 представителей семейства клаудинов, молекулярная масса которых колеблется от 17 до 27 кДа. Клаудины состоят из 4 трансмембранных спиралей, 2 внеклеточных петель, внутреннего С-конца и короткой N-концевой области [1]. С-концевой домен соединяется с цитоплазматическими белками через PDZ-связывающий домен. Для всех эпителиальных тканей характерна ткане- и/или клеточноспецифическая экспрессия клаудинов. Обычно клаудины локализуются на мембране клеток, но возможна и их релокализация в цитоплазму [2]. Внеклеточные петли клаудинов играют важную роль в образовании плотных межклеточных контактов, взаимодействуя с другими белками плотных межклеточных контактов, и составляют клеточный слой, который регулирует параклеточную проницаемость и поддерживает полярность клеток [3]. Клаудины задействованы в каскадах многочисленных сигнальных путей, определяющих пролиферативную активность клеток, их дифференцировку, рост, подвижность, а также формирование фенотипа, характерного для стволовых клеток [4]. Помимо физиологических функций, обеспечивающих адекватную диффузию молекул и межклеточную адгезию, клаудины имеют большое значение в патогенезе различных патологических процессов и состояний, в том числе злокачественных новообразований, так как участвуют в формировании сигнальных путей между внеклеточным матриксом и внутриклеточным цитоскелетом. Неудивительно, что изменения в уровнях экспрессии отдельных клаудинов, их внутриклеточных локализаций и функций обнаруживаются при многих злокачественных новообразованиях, способствуя их прогрессированию, в том числе метастазированию, изменению скорости метаболизма и пролиферации опухолевых клеток, снижению их чувствительности к лекарственным препаратам [5]. В данном обзоре рассматриваются основные представители семейства клаудинов, их функции, механизмы активации сигнальных путей при различных новообразованиях, а также роль в формировании резистентности злокачественных опухолей к лекарственным препаратам.

Цель работы — изучение роли белков семейства клаудинов в патогенезе и терапии злокачественных новообразований.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Мы провели электронный поиск публикаций белков семейства клаудинов по данным оригинальных и обзорных статей за период с 2001 по 2024 г. Источники искали

с помощью систем PubMed, elibrary.ru, Google Scholar. В качестве ключевых запросов использованы: «клаудин-1, 2, 3 и т.д.», «белки плотных межклеточных контактов», «клаудины в канцерогенезе», «клаудины и химиорезистентность», claudin-1, 2, 3 etc., claudins cancer, claudin chemoresistance, claudins occludins. Темы, которые связаны с другими белками плотного межклеточного контакта, исключены. Всего найдено при первом запросе 199 источников. Обзор включал результаты оригинальных исследований с большой выборкой и статьи последних 10 лет, всего 148 публикаций.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клаудин-1

Клаудин-1 — один из наиболее изученных белков данного семейства, а его разнонаправленные нарушения (как гипер-, так и гипоекспрессия) обнаруживаются при многих заболеваниях. Известно, что мутации в гене *CLDN1* приводят к развитию редкого аутосомно-рецессивного заболевания — неонатального ихтиозно-склерозирующего холангита, проявляющегося увеличением проницаемости эпителиальных клеток кожи и нарушением организации желчных протоков, что может вызвать воспаление желчевыводящих путей и последующий холестаз [6]. Клаудин-1 вместе с клаудином-7 имеют базолатеральное расположение в эпителии предстательной железы, а нарушения их экспрессии и локализации имеют важное патогенетическое значение при различных заболеваниях предстательной железы, в том числе раке простаты [7]. В гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ) клаудин-1 экспрессируется исключительно при патологических состояниях, поддерживая повышенную проницаемость ГЭБ и препятствуя тем самым восстановлению утраченных функций после инсульта [8]. При atopическом дерматите снижение уровня экспрессии клаудина-1 приводит к нарушению плотных межклеточных контактов и эпидермального барьера, вызывая воспалительные реакции в эпидермисе [9]. Напротив, гиперэкспрессия клаудина-1 в эпителии проксимальных почечных канальцев у пациентов с хронической почечной недостаточностью является одним из патогенетических факторов воспаления, что позволяет его рассматривать в качестве перспективной терапевтической мишени в лечении пациентов с заболеваниями почек [10].

Имеются многочисленные и порой противоречивые данные исследований о нарушениях экспрессии клаудина-1, его внутриклеточной локализации при различных онкологических заболеваниях, прогностической роли выявляемых нарушений. В некоторых из них снижение уровня экспрессии клаудина-1 в опухолях коррелирует с опухолевой прогрессией и инвазивный ростом, в то время как в других аналогичные изменения ассоциируются с увеличением продолжительности общей

и безрецидивной выживаемости. По-прежнему остаётся предметом дискуссий вопрос о роли клаудина-1 в туморогенезе, а также диагностической значимости изменений его внутриклеточной локализации и влиянии данных изменений на прогрессирование опухолевого процесса. Несмотря на изложенное, очевидно, что изменения уровня экспрессии клаудина-1 в опухолях, его внутриклеточной локализации и, соответственно, функции являются самыми часто встречающимися нарушениями среди белков данного семейства при злокачественных новообразованиях.

Показано, что гиперэкспрессия клаудина-1 у пациентов с колоректальным раком (КРР) сопровождалась снижением экспрессии Е-кадгерина — одного из известных маркёров эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), что приводило к усилению инвазивных характеристик трансформированных клеток и коррелировало с более низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости [11]. Более того, релокализация клаудина-1 из мембраны в ядро была связана со степенью злокачественности и скоростью опухолевого роста при КРР [12]. Снижение экспрессии клаудина-1 на поверхности опухолевых клеток, обнаруженное при плоскоклеточной карциноме языка (а также его внутриклеточная локализация), способствовало метастазированию опухолевых клеток в шейные лимфатические узлы, что позволяло рассматривать клаудин-1 и паттерн его экспрессии в качестве одного из дополнительных диагностических маркёров, используемых при оценке прогрессирования заболевания [13]. Аналогичная закономерность была показана для уротеральных карцином — низкая экспрессия клаудина-1 и -4 наблюдалась исключительно в опухолях высокой степени злокачественности и коррелировала с их инвазивностью [14]. У пациентов с трижды негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) гиперэкспрессия клаудина-1 коррелировала с плохим прогнозом заболевания, повышенной инвазивностью и метастазированием. Важно, что у подавляющего числа пациентов с ТНРМЖ, у которых был достигнут положительный эффект на проводимую неоадьювантную химиотерапию, уровень экспрессии клаудина-1 в опухолях был более низким, что позволило авторам рассматривать динамику обнаруженных ими изменений в качестве прогностического маркера «ответственности» пациентов на проводимую терапию [15]. Следует отметить, что гиперэкспрессия клаудина-1 при ТНРМЖ также коррелировала с экспрессией β -катенина, одного из маркёров ЭМП, обуславливающего, как известно, резистентность опухолей к химиопрепаратам (см. далее). Важно подчеркнуть, что при всех остальных морфологических субтипах РМЖ (люминальный А, люминальный В, HER2-позитивный) отмечалось снижение уровня экспрессии клаудина-1 [16]. Аналогичные сведения получены о раке щитовидной железы — гиперэкспрессия клаудина-1 и его ядерная локализация наблюдались преимущественно у пациентов с фолликулярной и папиллярной карциномами щитовидной железы, в то время

как у пациентов с фолликулярной аденомой показатель был существенно ниже, что дало основание для использования этого маркёра при комплексной дифференциальной диагностике опухолей щитовидной железы [17]. Гиперэкспрессия клаудина-1 также расценивалась как неблагоприятный прогностический признак при меланоме [18], раке яичника [19], поджелудочной железы и др. [20].

В то же время есть информация о снижении уровня экспрессии клаудинов при раке предстательной железы (РПЖ) [21], гепатоклеточной карциноме [22], раке лёгкого [23].

Патогенетическая роль изменений уровня и характера экспрессии клаудина-1 в опухолях имеет целый ряд последствий, обуславливающих прогрессирование заболевания и плохой прогноз. Как мы уже упоминали ранее, это может быть вызвано способностью клаудина-1 участвовать в регуляции ЭМП и, как следствие, активации с-Abl-ERK-сигналлинга и соответствующих факторов транскрипции SLUG и ZEB-1 [24, 25]. Активация ZEB-1 приводит к снижению уровня экспрессии Е-кадгерина, способствуя формированию ЭМП [11] и вызывая усиление инвазии и миграции опухолевых клеток. Кроме того, клаудин-1 может усиливать миграционную способность клеток по ЭМП-независимому механизму посредством подавления TGF β -сигналлинга [26, 27]. Показано, что клаудин-1 колокализуется с металлопротеиназами 1- и 2-го типов, регулируя таким образом их функциональную активность. Результатом роста активности последних является расщепление белков внеклеточного матрикса, таких как коллагены 1- и 4-го типов [28], а также ламинин 5-го типа [29], что способствует повышению инвазивности клеток. Важно подчеркнуть, что колокализация клаудина с вышеуказанными протеиназами носит диффузный характер и отмечается в цитоплазме, а не на клеточной мембране [30]. Таким образом, роль клаудина-1 в регуляции плотных межклеточных контактов является двойственной и зависит во многом от его внутриклеточной локализации. Присутствие данного белка на поверхностях клеточных мембран определяет его основную «физиологическую» функцию, заключающуюся в поддержании плотных межклеточных контактов, в то время как его релокализация в цитоплазму может приводить к активации им матриксных металлопротеиназ и имеет обратный эффект, способствуя снижению силы межклеточных контактов и усиливая тем самым инвазивность клеток [30]. В пользу этого свидетельствуют многочисленные данные о релокации клаудина-1 в цитоплазму опухолевых клеток при РМЖ, КРР, меланоме и других злокачественных новообразованиях, при этом релокализация данного белка коррелирует с прогрессированием заболевания и плохим прогнозом [18, 19, 31].

Клаудин-2

Данный белок достаточно широко представлен в различных тканях организма, например в проксимальных

канальцах почек, органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе тонком кишечнике, печени, желчном пузыре, поджелудочной железе и др. [32]. В отличие от клаудина-1, 2-й тип данного белка является порообразующим в связи с его способностью создавать катионселективные поры и увеличивать проницаемость эпителия. Клаудин-2 экспрессируется в тонкой кишке как в клетках крипт, так и в ворсинках, в то время как в толстой кишке его экспрессия ограничена преимущественно недифференцированными клетками крипт. В связи с этим логичными выглядят данные о том, что гиперэкспрессия клаудина-2 при воспалительных заболеваниях кишечника приводит к развитию хронического язвенного колита [33]. Гиперэкспрессия клаудина-2 также приводила к повышению проницаемости клеточных мембран кишечного эпителия и способствовала развитию воспалительных реакций в стенке кишечника, некротическому энтероколиту и тяжёлому течению сепсиса [34]. Клаудин-2 совместно с клаудином-12 участвует в регуляции проницаемости и транспорте Ca^{2+} в канальцах почек [35], поэтому у лиц, имеющих миссенс-мутацию гена *CLDN2*, наблюдается выраженная гиперкальциурия и высокий риск развития мочекаменной болезни [36].

Имеются многочисленные данные о нарушениях в регуляции клаудина-2 при различных злокачественных новообразованиях и особенно их прогрессировании. Показано, что клаудин-2 способствует подвижности и миграции опухолевых клеток, в результате рост экспрессии данного белка в указанных опухолях коррелирует с диссеминацией опухолевого процесса и наличием очагов метастатических поражений, в первую очередь печени [37]. Действительно, экспрессия клаудина-2 часто оказывается повышенной при КРР и раке желудка и сочетается с появлением метастатических очагов в печени [38–41]. Клаудин-2 также экспрессируется почти в половине случаев опухолей молочной железы [42], а уровень его экспрессии находится в обратной зависимости от наличия регионарных или отдалённых метастазов, обнаруживаемых в лимфатических узлах [42–44], но не печени, где экспрессия данного белка практически всегда бывает повышенной [45, 46]. Более того, у пациентов с РМЖ частота метастатических поражений печени достоверно выше у пациентов с гиперэкспрессией клаудина-2 в первичной опухоли, что указывает на важную прогностическую значимость данного белка и его способность поддерживать взаимодействие опухолевых клеток с внеклеточным матриксом в печени, способствуя появлению и формированию метастазов в этом органе. К тому же клаудин-2 способствует поддержанию туморогенности опухолевых клеток и повышает их возможности к так называемому якорь-независимому росту (от англ. anchorage-independent growth), в результате чего они приобретают способность расти вне зависимости от наличия и прикрепления стромы [39, 47].

Суммируя изложенное, можно сказать, что гиперэкспрессия клаудина-2 в злокачественных новообразованиях

рассматривается как неблагоприятный прогностический признак, способствующий прогрессированию заболевания и развитию отдалённых метастазов гематогенного характера, в первую очередь в печени.

Клаудин-3

Клаудин-3 участвует в поддержании проницаемости мембран клеток щитовидной железы, слюнных желез, бронхиального эпителия, поджелудочной железы, прямой кишки и почек [48–51], а нарушения его функции отмечены при хронических воспалительных заболеваниях кишечника (язвенный колит [52], болезнь Крона [53] и др.). Аналогично клаудинам-1 и -2, изменения уровня экспрессии клаудина-3 (порой разнонаправленные) обнаруживаются при различных злокачественных новообразованиях, в том числе раке простаты, желудка, молочной железы и др. [54–56]. При этом гиперэкспрессия клаудина-3 в отдельных видах опухолей расценивается как неблагоприятный прогностический признак, в то время как при других злокачественных новообразованиях их прогрессирование, наоборот, коррелирует со сниженной экспрессией данного белка в первичных опухолях. Например, в случае рака желудка гиперэкспрессия клаудина-3 ассоциировалась с прогрессированием заболевания [57, 58]. Это может быть следствием обнаруженной недавно обратной корреляции между уровнем экспрессии данного белка в опухолях и степенью их инфильтрации иммунокомпетентными клетками, в частности цитотоксическими CD8-лимфоцитами, а также уровнем экспрессии хемокинов CXCL9 и CXCL10 [56], играющих ключевую роль в хемотаксисе цитотоксических лимфоцитов в ткани [59]. Аналогичным образом гиперэкспрессия клаудина-3 при немелкоклеточном раке лёгкого (НМРЛ) расценивалась как неблагоприятный прогностический признак, в том числе формирующейся резистентности опухоли к химиотерапии. Это может быть следствием обнаруженной способности клаудина-3 регулировать численность опухолевых клеток с признаками стволовости, что является одним из факторов обнаруженной резистентности НМРЛ к химиопрепаратам, например цисплатину [60]. Весьма любопытно снижение уровня экспрессии клаудина-3 в клетках НМРЛ, а также признаков их стволовости в результате ингибирования эстроген- α -опосредованного сигналинга, что повышает их чувствительность к цисплатину. Таким образом, клаудин-3 может быть одной из новых эффекторных молекул ER-сигнального пути, что указывает на перспективность применения антиэстрогенных препаратов при НМРЛ, в частности для преодоления развивающейся химиорезистентности новообразований.

Подобно клаудину-1, релокализация клаудина-3 (совместно с клаудином-7) в цитоплазму считается одним из прогностических маркёров агрессивного течения ТНРМЖ [61].

В противоположность этому снижение уровня экспрессии клаудина-3 в первичной опухоли расценивалось

как неблагоприятный прогностический признак у пациентов с кастрационно-резистентным видом РПЖ, получавших андроген-депривационную терапию. Низкий уровень экспрессии данного белка наблюдался исключительно у пациентов с высокими (>8) значениями по шкале Глисона и сопровождался максимально коротким периодом безрецидивной выживаемости [54]. Подобные изменения в уровне экспрессии клаудина-3 у пациентов с РПЖ могут быть отчасти объяснены утратой «андрогенного контроля» за уровнем его экспрессии. Показано, что в клетках Сертоли уровень экспрессии клаудина-3 регулируется андрогеновыми рецепторами при их «классической» стимуляции тестостероном, регулирующей активность промотора *CLDN3* [62]. Следовательно, снижение/утрата экспрессии клаудина-3 в андроген-резистентных клетках РПЖ происходит из-за повышения активности соответствующих репрессоров и указывает на потенциальные различия в эпигенетической регуляции *CLDN3* между пациентами с андроген-чувствительной и резистентной формами РПЖ.

Представляют интерес данные о роли посттрансляционных изменений клаудина-3 в прогрессировании опухолей. Например, посттрансляционная модификация данного белка может быть также ассоциирована с прогрессированием опухолевых заболеваний, например серозного рака яичника. Это обусловлено тем, что при S-пальмитилировании клаудина-3 по 3 остаткам цистеина в трансмембранном домене меняется его конформация, что отражается на его стабильности и локализации в цитоплазматической мембране. В то же время ингибирование данного процесса приводит к резкому снижению туморогенности опухолевых клеток и свидетельствует о хороших перспективах использования ингибиторов пальмитоилтрансферазы ZDHC12 в терапии пациентов с данным онкозаболеванием [63].

Помимо РПЖ, снижение экспрессии клаудина-3 было отмечено у пациентов с КРР, у которых уровень экспрессии клаудина-3 в опухолевой ткани был существенно ниже по сравнению с неизменённой тканью кишечного эпителия [64]. Тем не менее, аналогично ранее описанным изменениям внутриклеточной локализации клаудинов в опухолевых тканях, при КРР клаудин-3 также экспрессировался преимущественно в цитоплазме опухолевых клеток, в то время как в неизменённой ткани кишечника результаты иммуногистохимического окрашивания показали мембранный характер его окрашивания. Любопытно, что при меланоме гиперэкспрессию клаудина-3 в эндотелии лимфатических сосудов авторы расценили как защитный механизм, препятствующий диссеминации опухолевого процесса вследствие ингибирования процессов лимфангиогенеза [65].

Клаудин-4

Физиологическая роль клаудина-4 заключается в поддержании плотных межклеточных контактов между эпителиальными клетками различного происхождения, включая лёгкие, почки, кишечник, поджелудочную железу,

подчелюстные железы и др. [66–68]. Помимо этого, известно об участии этого белка в межклеточном транспорте ионов, например натрия и хлора между альвеолярными клетками 2-го типа, клетками слизистой оболочки ЖКТ, желчного пузыря и поджелудочной железы [48, 69].

Существуют многочисленные данные о гиперэкспрессии клаудина-4 при различных злокачественных новообразованиях, включая рак пищевода, желудка, яичника, поджелудочной, щитовидной и молочной железы (особенно ТНРМЖ), НМРЛ, желчевыводящих путей, эндометрия, мочевого пузыря, матки, почек, носоглотки и предстательной железы [70–74], и в подавляющем числе случаев гиперэкспрессия данного белка в опухолях рассматривается как неблагоприятный прогностический признак. Например, показано, что клаудин-4 играет важную роль в прогрессировании рака желудка посредством регуляции процессов ЭМП, пролиферации, инвазии, миграции и апоптоза опухолевых клеток [75]. Как и в случае с клаудином-1 и -3 (см. выше), гиперэкспрессия клаудина-4 часто сочетается с его транслокацией в ядро, и именно этот факт определяет неблагоприятный прогноз заболевания. Например, при почечно-клеточном раке (ПКР) ядерная транслокация клаудина-4 и Yes-ассоциированного белка (YAP) способствовали приобретению опухолевыми клетками фенотипа ЭМП, что коррелировало с прогрессированием заболевания [76].

Аналогичные сведения получены в отношении других злокачественных новообразований. Интересны исследования, выполненные на опухолевом материале пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и на соответствующих опухолевых клеточных линиях. Показано, что ядерная локализация клаудина-4 в опухолевых клетках более чем у 80% пациентов ассоциирована с присутствием *Clostridium perfringens*, а воздействие энтеротоксина данных бактерий на опухолевые клеточные линии HSC3 и HSC4 приводило к ядерной транслокации данного белка и сопровождалось нарастанием признаков стволовости опухолевых клеток, ЭМП и усилению их инвазивности. Этот токсин был причиной ядерной транслокации фактора YAP1, что приводило к образованию его комплекса с клаудином-4 и активации целого спектра генов-мишеней, регулировавших процессы пролиферации. На основании полученных результатов авторы сделали предположение, что эффективный контроль за данным анаэробным патогеном может влиять на течение опухолевого процесса [77].

Неудовлетворительный прогноз злокачественных заболеваний с гиперэкспрессией клаудина-4 также может быть следствием изменения их чувствительности к лекарственным препаратам. Например, гиперэкспрессия клаудина-4 при серозном раке яичника сопровождалась снижением чувствительности опухолевых клеток к ингибиторам поли-АДФ-рибоза-полимеразы (ПАРП), — одного из наиболее часто используемых и эффективных препаратов в терапии заболевания из-за дефектов в системе

гомологичной рекомбинации ДНК [78]. Это позволило авторам расценить гиперэкспрессию клаудина-4 при таких новообразованиях в качестве предиктора их резистентности к ингибиторам ПАРП.

Единичные случаи свидетельствуют об обратной прогностической значимости гиперэкспрессии клаудина-4 в опухолях. Например, в клеточных линиях рака поджелудочной железы (РПЖ) гиперэкспрессия клаудина-4 сопровождалась снижением их инвазивного потенциала и способности к образованию колоний, а внутривенное введение экспериментальным животным опухолевых клеток с гиперэкспрессией клаудина-4 приводило к значимо меньшему числу метастазов по сравнению с экспериментальными животными, внутривенно получавшими инфузии опухолевых клеток с неизменённой экспрессией клаудина-4 [79].

Клаудин-5

Клаудин-5 — белок плотных межклеточных контактов эндотелиальных клеток сосудов головного мозга, регулирует целостность и проницаемость ГЗБ, предотвращая проникновение ксенобиотиков и лекарственных веществ в мозг. Повышенная экспрессия клаудина-5 играет нейпротекторную роль при неврологических заболеваниях, особенно при ишемическом инсульте, в то время как снижение его экспрессии приводит к прогрессированию неврологических расстройств. Данный факт может использоваться в терапии неврологических пациентов для усиления доставки лекарственных препаратов через ГЗБ [80, 81]. Кроме того, клаудин-5 играет важную патогенетическую роль при заболеваниях органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, ЖКТ и др. Например, снижение уровня экспрессии клаудина-5 отмечено при «шоковом лёгком» [82], болезни Крона и язвенном колите [83]. Известно о присутствии клаудина-5 в митохондриях кардиомиоцитов: это имеет протективное значение — предотвращает гибель кардиомиоцитов в результате ишемии [84], в то время как нарушения экспрессии клаудина-5 на эндотелии капилляров сетчатки и радужной оболочки (гематоофтальмический барьер) отмечены при диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отёке [85, 86].

Гиперэкспрессия клаудина-5 при злокачественных новообразованиях часто ассоциирована с изменениями скорости пролиферации опухолевых клеток, метастазированием и резистентностью к радиотерапии, а также плохим прогнозом и уменьшением продолжительности общей и безрецидивной выживаемости. Эта закономерность была выявлена в отношении РМЖ, РПЖ, яичника, желудка, меланомы и др. [87–90]. Как и в случае с клаудином-4, гиперэкспрессия клаудина-5 нередко имела обратную прогностическую значимость и коррелировала с увеличением продолжительности общей и безрецидивной выживаемости. Эта закономерность была выявлена в отношении пациентов с гепатоклеточной карциномой [91] и раком пищевода [88].

Клаудин-6

Клаудин-6 — белок плотных межклеточных контактов, достаточно широко представлен на эндотелиальных клетках и эпителии отдельных органов (лёгкие, желудок, поджелудочная железа, почки и др.). Важно отметить, что данный факт касается преимущественно эмбриогенеза [92], в то время как в органах и тканях взрослого человека экспрессия данного белка находится на минимальном уровне или отсутствует. В то же время данный белок начинает вновь экспрессироваться на трансформированных клетках при многих злокачественных новообразованиях [93], что делает его привлекательной мишенью при разработке новых терапевтических подходов онкологических заболеваний [94, 95].

Гиперэкспрессия клаудина-6 в опухолях имеет последствия, аналогичные тем, которые были описаны в предыдущих разделах, а именно: усиление ЭМП, инвазивности, пролиферации и др. Очевидно, что это оказывает негативное влияние на характер течения заболевания и прогноз. Например, у пациентов с раком желудка и пищевода гиперэкспрессия клаудина-6 в опухолях коррелировала с низкими значениями продолжительности безрецидивного периода и общей выживаемости [96]. Одним из молекулярных механизмов, объясняющих агрессивное течение рака желудка на фоне гиперэкспрессии клаудина-6 в опухолях, может быть его способность подавлять фосфорилирование LATS1/2 (киназа-онкосупрессор 1/2) и YAP1, в результате чего последний перемещается в ядро, что приводит к усилению инвазивных свойств опухолевых клеток желудка [97, 98]. Показано, что гиперэкспрессия клаудина-6 приводит к активации EGFR/AKT/mTOR сигнального пути в клетках гепатоклеточной карциномы HepG2, что, в свою очередь, стимулирует процессы ЭМП и усиливает миграцию опухолевых клеток [99].

Тем не менее данные о прогностическом значении гиперэкспрессии клаудина-6 в опухолях и отсутствии его экспрессии в нормальных тканях неоднозначны. Известно, что экспрессия клаудина-6 при РМЖ существенно ниже по сравнению с нормальной тканью [100]. Аналогичные данные можно найти и об опухолях желудка, при которых выявляется как повышение, так и снижение уровня экспрессии клаудина-6 [101, 102], а результаты иммуногистохимического окрашивания показали существенное увеличение уровня экспрессии данного белка у пациентов с гастритом по сравнению с раком желудка [103]. Показано, что выключение гена *CLDN6* в опухолевых клеточных линиях РМЖ может иметь обратный эффект и приводить к повышению активности матриксной металлопротеиназы-2 и активации p38 MAPK-сигнального каскада, что проявляется усилением пролиферации опухолевых клеток и их миграции [104]. Таким же образом гиперэкспрессия клаудина-6 индуцировала дифференцировку клеток рака желудка линии BGC-823 из-за ингибирования JNK-сигнального пути и не влияла на процессы пролиферации, апоптоза, миграции и инвазии таких клеток [103].

Клаудин-7

Типичная локализация белка плотных межклеточных контактов клаудина-7 — апикальная и базолатеральная части эпителиальных клеток кишечника. Поэтому у животных с нокаутом *CLDN7* стремительно развиваются явления колита, сопровождающиеся массивными повреждениями кишечного эпителия, диареей и снижением массы тела [105, 106]. В подтверждение описанных экспериментов у человека воспалительные заболевания кишечника также сопровождаются резким снижением уровня экспрессии клаудина-7. Это может быть отчасти обусловлено способностью матриксных металлопротеиназ (например, ММП-7) способствовать разрушению клаудина-7 в кишечнике [107]. Кроме того, обнаруживаемые дефекты слизистой оболочки кишечника, возникающие на фоне резкого снижения уровня экспрессии клаудина-7, могут быть обусловлены свойством клаудина-7 поддерживать жизнеспособность, дифференцировку стволовых клеток в кишечном эпителии [108].

Нарушение регуляции клаудина-7 при злокачественных новообразованиях часто сопровождается их прогрессированием. Например, снижение уровня экспрессии клаудина-7 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и снижением продолжительности периодов общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с РМЖ. При этом не выявлено статистически значимых различий в уровне экспрессии данного белка между пациентами с различными подтипами РМЖ, что может указывать на универсальность механизмов прогрессирования опухолевого процесса [109]. Аналогичная закономерность была выявлена в отношении пациентов с РПЖ [110], раком яичника [111] и др.

Молекулярные механизмы клаудин-7-опосредованной опухолевой прогрессии могут различаться при различных злокачественных новообразованиях. Например, при КРР клаудин-7, предположительно, способствует приобретению опухолевыми клетками свойств стволовых клеток посредством активации Wnt/ β -катенин-опосредованного сигнального пути [112]. Это, в свою очередь, будет влиять на их чувствительность к химио- и радиотерапии и обуславливать прогрессирование заболевания.

Как и в случае с другими клаудинами, гиперэкспрессия клаудина-7 в опухолевых клетках не всегда коррелировала с их агрессивным фенотипом. Например, трансфекция кДНК клаудина-7 в опухолевые клетки лёгких приводила к ингибированию MAPK/ERK-сигнального пути и снижала их способность к миграции и инвазии [113].

Клаудин-8

Клаудин-8 — компонент плотных контактов, который устанавливает параклеточный барьер и контролирует потоки молекул в межклеточном пространстве между клетками эпителия щитовидной железы, лёгких, молочных желёз, толстой кишки и кожи [114–117]. Данные о патогенетической роли клаудина-8 при злокачественных

новообразованиях немногочисленны. Например, гиперэкспрессия клаудина-8 показана для рака простаты. Интересно, что уровень его экспрессии в опухолевой ткани может регулироваться андрогенами [118, 119], а андрогенная абляция существенным образом снижает его экспрессию в предстательной железе [120]. У пациентов с КРР получены неоднозначные данные об изменениях уровня экспрессии этого белка в опухолях. С одной стороны, уровень его экспрессии при КРР по сравнению с неизменёнными тканями значимо увеличен. Есть данные о способности клаудина-8 активировать MAPK/ERK-сигнальный путь в опухолевых клеточных линиях, что способствует усилению скорости их пролиферации и инвазии [121]. С другой стороны, известно о снижении уровня экспрессии данного белка при КРР и неблагоприятной прогностической значимости данных изменений [122, 123].

Клаудин-9

Клаудин-9 обычно не обнаруживается в плотных контактах нормальных тканей, но может эктопически экспрессироваться в опухолях. При раке эндометрия экспрессия клаудина-9 в совокупности с клаудином-6 является предиктором неблагоприятного прогноза заболевания [124]. Экспрессия клаудина-9 также ассоциировалась с плохим прогнозом у пациентов с РМЖ, снижением продолжительности безрецидивного периода и общей выживаемости. Более того, данный белок мог являться одним из факторов химиорезистентности РМЖ, так как «выключение» данного гена в опухолевых клеточных линиях РМЖ существенным образом повышало их чувствительность к химиопрепаратам — гемцитабину, паклитакселу и метатрексату [125].

Клаудины-10–17

Как и в случае большей части описанных клаудинов, нарушения уровней экспрессии обнаруживаются при различных видах опухолей и имеют определённую прогностическую значимость [55, 126–128]. Например, гиперэкспрессия клаудинов-10 и -12 показана в отношении клеток остеосаркомы, что сопровождалось усилением их пролиферативной активности и коррелировало с неблагоприятным прогнозом заболевания [129–130]. Более подробная информация о данных клаудинах, изменениях уровней их экспрессии в опухолях и прогностической значимости показана в Приложении 1.

Клаудин-18

Экспрессия клаудина-18 повышается при некоторых злокачественных новообразованиях и расценивается как неблагоприятный прогностический признак при раке пищевода, желудка, РПЖ, холангиокарциноме [131–133]. Отличительная особенность клаудина-18 — наличие у него 2 тканеспецифичных изоформ, каждая из которых имеет свой специфический промотор: экзон 1 (клаудин-18.1) и экзоны 2–5 (клаудин-18.2). Клаудин-18.1

экспрессируется исключительно в эпителии лёгких [134], при этом клаудин-18.2 обнаруживается в желудке и в костной ткани [135]. Особого внимания данный клаудин был удостоен благодаря тому, что он расценивается в качестве терапевтической мишени, воздействие на которую возможно благодаря наличию специфических таргетных препаратов (моноклональных антител и CAR-T-клеток), рекомендованных для терапии пациентов с некоторыми злокачественными новообразованиями, в первую очередь раком желудка (подробнее см. далее).

Клаудины и химиорезистентность злокачественных опухолей

Несмотря на эффективность используемых в настоящее время химиопрепаратов в терапии пациентов со злокачественными новообразованиями, прогноз заболевания для пациентов с неоперабельными, рецидивирующими и метастатическими формами по-прежнему остаётся неудовлетворительным. Один из факторов, обуславливающих низкую эффективность химиотерапии злокачественных новообразований, — резистентность (первичная и вторичная) опухолей к химиопрепаратам. Механизмы химиорезистентности могут быть различными и включают в себя гетерогенность опухоли, увеличение транспорта через ABC-транспортёры, множественную лекарственную устойчивость, а также активацию сигнальных путей, которые приводят к снижению результативности терапии и прогрессированию опухоли. Помимо этих факторов, в последнее время появились данные о способности некоторых клаудинов модулировать чувствительность опухолевых клеток к химиопрепаратам и вызывать тем самым формирование вторичной химиорезистентности опухолей. Например, клаудин-1 может способствовать формированию химиорезистентности при КРР через EPHA2-тирозинкиназа-опосредованный механизм (от англ. ephrin type-A receptor 2), что приводит к активации AKT-сигнального пути, а также сопровождается увеличением уровня экспрессии CD44 — одного из маркёров стволовости [136]. Подобный механизм определяет изменение чувствительности опухолевых клеток КРР, рака лёгких и гепатоклеточной карциномы к 5-фторурацилу [137], цисплатину [138] и оксорубину [139].

Аналогичным образом, выключение *CLDN3* в клетках НМРЛ снижало признаки их стволовости и повышало их чувствительность к химиопрепаратам. Такие данные были получены и в отношении клаудина-7, опосредующего резистентность НМРЛ к химиопрепаратам. В то же время в формировании резистентности рака яичника к цисплатину важную роль играет гиперэкспрессия клаудинов-3 и -4 [140]. Клаудин-4 также способен снижать чувствительность опухолевых клеток к ингибиторам ПАРП [78], а резистентность клеток ТНРМЖ к доксорубину — следствие гиперэкспрессии клаудина-6 благодаря его способности активировать *afadin* (AF-6)/ERK-сигналлинг [141].

Клаудины — перспективная терапевтическая мишень в онкологической практике

Мишень, на которую должен быть направлен таргетный препарат, должна удовлетворять нескольким критериям: во-первых, она должна быть опухоль-специфичной, либо уровень её экспрессии в опухолевой ткани должен существенно отличаться от других тканей; во-вторых, экспрессировать открытые эпитопы, эффективно распознаваемые компонентами иммунной системы. Клаудины соответствуют таковым критериям, что делает их перспективными мишенями для создания таргетных препаратов [142]. В настоящее время проводятся исследования эффективности различных подходов, прицельно воздействующих на отдельные виды клаудинов в опухолях. Одним из типичных примеров таргетной «антиклаудиновой» терапии является препарат золбетуксимаб (IMAB362), представляющий собой химерное МАТ к клаудину-18.2. Результаты 2-й фазы клинических испытаний данного препарата, проведённых на пациентах с аденокарциномой желудка и пищевода (при которых обычно отмечается гиперэкспрессия данного вида клаудина, см. выше), показали его высокую эффективность. Использование препарата в сочетании с комбинированной химиотерапией (эпирубин, оксалиплатин и капецитабин) приводило к достоверному увеличению безрецидивного периода выживаемости и общей выживаемости [143]. Аналогичный клинический эффект выявлен при проведении 3-й фазы клинических испытаний [144]. Имеются предварительные результаты оценки эффективности таргетного воздействия на другие клаудины. Например, в отношении некоторых солидных опухолей с гиперэкспрессией клаудина-6 показана эффективность таргетного воздействия на данный белок при помощи соответствующих CAR-T-клеток, использованных в комбинации с мРНК-вакциной [94]. Окончательные результаты клинических испытаний пока не опубликованы, но их промежуточные результаты выглядят весьма впечатляюще — клинический ответ на данную терапию наблюдался у 42% пациентов, а стабилизация опухолевого процесса отмечена в 92% случаев [145].

Клаудины как перспективные диагностические маркёры

Некоторые из клаудинов, экспрессирующиеся в опухолях, имеют определённую диагностическую значимость. Например, учитывая тот факт, что значительная гиперэкспрессия клаудина-4 была обнаружена при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы [146], использование меченых МАТ против клаудина-4 может быть эффективно при ранней диагностике данного заболевания, что показано методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [147]. Клаудин-1 также может рассматриваться в качестве перспективного маркёра при комплексной дифференциальной диагностике между КРР и предопухолевыми состояниями [148].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложенная информация свидетельствует о важной патогенетической роли клаудинов при злокачественных новообразованиях. Изменение уровня их экспрессии и внутриклеточной локализации в опухолях имеет определённую прогностическую значимость и коррелирует с продолжительностью периодов общей и безрецидивной выживаемости при многих онкологических заболеваниях. Кроме того, повышение уровня экспрессии отдельных клаудинов в опухолях приводит к снижению их чувствительности к химиопрепаратам и может рассматриваться в качестве маркера формирующейся устойчивости опухолей к химиотерапии. Отдельные клаудины рассматриваются в качестве перспективных мишеней для таргетной терапии злокачественных новообразований, при которых выявлены существенные (по сравнению с нормальными тканями) изменения в уровне экспрессии данных белков.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ



Приложение 1. Экспрессия клаудинов при различных новообразованиях.

doi: 10.17816/onco636917-4227461



Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках научного проекта, поддержанного Российским Научным Фондом (гранта № 24-25-00418).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: С.В. Бойчук — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Ф.Ф. Бикиниева — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; П.Б. Копнин — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION



Appendix 1. Expression of claudins in various neoplasms. doi: 10.17816/onco636917-4227461

Funding source. The study was supported by Russian Science Foundation (grant N 24-25-00418).

Competing interests. The authors declare no conflicts of interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. S.V. Boichuk — literature review, collection and analysis of literary sources, writing and editing the article; F.F. Bikinieva — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the article text; P.B. Kopnin — collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the article text.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mineta K., Yamamoto Y., Yamazaki Y., et al. Predicted expansion of the claudin multigene family // *FEBS Lett.* 2011. Vol. 585, N 4. P. 606–612. doi: 10.1016/j.febslet.2011.01.028
- Blackman B., Russell T., Nordeen S., et al. Claudin 7 expression and localization in the normal murine mammary gland and murine mammary tumors // *Breast Cancer Res.* 2005. Vol. 7. P. 1–8. doi: 10.1186/bcr988
- Van Itallie C., Anderson J. Claudin interactions in and out of the tight junction // *Tissue barriers.* 2013. Vol. 1, N 3. P. e25247. doi: 10.4161/tisb.25247
- Li J. Context-dependent roles of claudins in tumorigenesis // *Front Oncol.* 2021. Vol. 11. P. 676781. doi: 10.3389/fonc.2021.676781
- Wang D., Zhang W., Galiullin D., et al. The role and mechanism of claudins in cancer // *Front Oncol.* 2022. Vol. 12. P. 1051497. doi: 10.3389/fonc.2022.1051497
- Pacheco A., Carretero L., Torres C., et al. NISCH syndrome: An extremely rare cause of neonatal cholestasis // *J Hepatol.* 2020. Vol. 73, N 5. P. 1257–1258. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.006
- Sakai N., Chiba H., Fujita H., et al. Expression patterns of claudin family of tight-junction proteins in the mouse prostate // *Histochem Cell Biol.* 2007. Vol. 127. P. 457–462. doi: 10.1007/s00418-007-0269-7
- Sladojevic N., Stamatovic S., Johnson A., et al. Claudin-1-dependent destabilization of the blood–brain barrier in chronic stroke // *J Neurosci.* 2019. Vol. 39, N 4. P. 743–757. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1432-18.2018
- Bergmann S., Buenau B., Vidal-Y-Sy S., et al. Claudin-1 decrease impacts epidermal barrier function in atopic dermatitis lesions dose-dependently // *Sci Rep.* 2020. Vol. 10, N 1. P. 2024. doi: 10.1038/s41598-020-58718-9
- Iida M., Ohtomo S., Wada N., et al. TNF- α induces Claudin-1 expression in renal tubules in Alport mice // *PLoS One.* 2022. Vol. 17, N 3. P. e0265081. doi: 10.1371/journal.pone.0265081
- Singh A., Sharma A., Smith J., et al. Claudin-1 up-regulates the repressor ZEB-1 to inhibit E-cadherin expression in colon cancer cells // *Gastroenterology.* 2011. Vol. 141, N 6. P. 2140–2153. doi: 10.1053/j.gastro.2011.08.038
- Dhawan P., Singh A., Deane N., et al. Claudin-1 regulates cellular transformation and metastatic behavior in colon cancer // *J Clin Invest.* 2005. Vol. 115, N 7. P. 1765–1776. doi: 10.1172/JCI24543
- Yamamoto D., Kayamori K., Sakamoto K., et al. Intracellular claudin-1 at the invasive front of tongue squamous cell carcinoma is associated with lymph node metastasis // *Cancer Sci.* 2020. Vol. 111, N 2. P. 700–712. doi: 10.1111/cas.14249
- Elsayed A., Mahmoud E., Salem M., et al. Immunohistochemical Expression of Claudin-1 and Claudin-4 in Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2024. Vol. 25, N 2. P. 637–646. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.2.637
- Ouban A., Ameer O., Quek K., et al. Detection of Increased Expression of Claudin-1 in Triple-Negative Breast Cancer: Analysis

- and Clinical-Pathological Correlation // *Cureus*. 2023. Vol. 15, N 3. P. e36648. doi: 10.7759/cureus.36648
16. Zhou B., Moodie A., Blanchard A., et al. Claudin 1 in breast cancer: new insights // *J Clin Med*. 2015. Vol. 4, N 12. P. 1960–1976. doi: 10.3390/jcm4121952
17. Miskad U., Aswidah A., Dahlan H., et al. The Role of Claudin-1 Expression in Follicular and Papillary Thyroid Neoplasm // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2022. Vol. 23, N 12. P. 4023–4027. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.12.4023
18. Leotlela P., Wade M., Duray P., et al. Claudin-1 overexpression in melanoma is regulated by PKC and contributes to melanoma cell motility // *Oncogene*. 2007. Vol. 26, N 26. P. 3846–3856. doi: 10.1038/sj.onc.1210155
19. English D., Santin A. Claudins overexpression in ovarian cancer: potential targets for Clostridium Perfringens Enterotoxin (CPE) based diagnosis and therapy // *Int J Mol Sci*. 2013. Vol. 14, N 5. P. 10412–10437. doi: 10.3390/ijms140510412
20. Tsukahara M., Nagai H., Kamiakito T., et al. Distinct expression patterns of claudin-1 and claudin-4 in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas // *Pathol Int*. 2005. Vol. 55, N 2. P. 63–69. doi: 10.1111/j.1440-1827.2005.01793.x
21. Väre P., Loikkanen I., Hirvikoski P., et al. Low claudin expression is associated with high Gleason grade in prostate adenocarcinoma // *Oncol Rep*. 2008. Vol. 19, N 1. P. 25–31.
22. Higashi Y., Suzuki S., Sakaguchi T., et al. Loss of claudin-1 expression correlates with malignancy of hepatocellular carcinoma // *J Surg Res*. 2007. Vol. 139, N 1. P. 68–76. doi: 10.1016/j.jss.2006.08.038
23. Paschoud S., Bongiovanni M., Pache J., Citi S. Claudin-1 and claudin-5 expression patterns differentiate lung squamous cell carcinomas from adenocarcinomas // *Mod Pathol*. 2007. Vol. 20, N 9. P. 947–954. doi: 10.1038/modpathol.3800835
24. Stebbing J., Filipovic A., Giamas G. Claudin-1 as a promoter of EMT in hepatocellular carcinoma // *Oncogene*. 2013. Vol. 32, N 41. P. 4871–4872. doi: 10.1038/onc.2012.591
25. Suh Y., Yoon C.-H., Kim R.-K., et al. Claudin-1 induces epithelial–mesenchymal transition through activation of the c-Abl-ERK signaling pathway in human liver cells // *Oncogene*. 2013. Vol. 32, N 41. P. 4873–4882. doi: 10.1038/onc.2012.505
26. Fortier A., Asselin E., Cadrin M. Keratin 8 and 18 loss in epithelial cancer cells increases collective cell migration and cisplatin sensitivity through claudin1 up-regulation // *J Biol Chem. ASBMB*. 2013. Vol. 288, N 16. P. 11555–11571. doi: 10.1074/jbc.M112.428920
27. Giampieri S., Manning C., Hooper S., et al. Localized and reversible TGFβ signalling switches breast cancer cells from cohesive to single cell motility // *Nat Cell Biol*. 2009. Vol. 11, N 11. P. 1287–1296. doi: 10.1038/ncb1973
28. Aimes R., Quigley J. Matrix metalloproteinase-2 is an interstitial collagenase: inhibitor-free enzyme catalyzes the cleavage of collagen fibrils and soluble native type I collagen generating the specific ¾- and ¼-length fragments (*) // *J Biol Chem*. 1995. Vol. 270, N 11. P. 5872–5876. doi: 10.1074/jbc.270.11.5872
29. Oku N., Sasabe E., Ueta E., et al. Tight junction protein claudin-1 enhances the invasive activity of oral squamous cell carcinoma cells by promoting cleavage of laminin-5 γ2 chain via matrix metalloproteinase (MMP)-2 and membrane-type MMP-1 // *Cancer Res*. 2006. Vol. 66, N 10. P. 5251–5257. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4478
30. Miyamori H., Takino T., Kobayashi Y., et al. Claudin promotes activation of pro-matrix metalloproteinase-2 mediated by membrane-type matrix metalloproteinases // *J Biol Chem*. 2001. Vol. 276, N 30. P. 28204–28211. doi: 10.1074/jbc.M103083200
31. Pope J., Ahmad R., Bhat A., et al. Claudin-1 overexpression in intestinal epithelial cells enhances susceptibility to adenomatous polyposis coli-mediated colon tumorigenesis // *Mol Cancer*. 2014. Vol. 13. P. 1–13. doi: 10.1186/1476-4598-13-167
32. Venugopal S., Anwer S., Szász K. Claudin-2: Roles beyond Permeability Functions // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N 22. doi: 10.3390/ijms20225655
33. Barrett K. Claudin-2 pore causes leak that breaches the dam in intestinal inflammation // *J Clin Invest*. 2020. Vol. 130, N 10. P. 5100–5101. doi: 10.1172/JCI140528
34. Oami T., Abtahi S., Shimazui T., et al. Claudin-2 upregulation enhances intestinal permeability, immune activation, dysbiosis, and mortality in sepsis // *Proc Natl Acad Sci. U. S. A*. 2024. Vol. 121, N 10. P. e2217877121. doi: 10.1073/pnas.2217877121
35. Beggs M., Young K., Pan W., et al. Claudin-2 and claudin-12 form independent, complementary pores required to maintain calcium homeostasis // *Proc Natl Acad Sci*. 2021. Vol. 118, N 48. P. e2111247118. doi: 10.1073/pnas.2111247118
36. Curry J., Saurette M., Askari M., et al. Claudin-2 deficiency associates with hypercalciuria in mice and human kidney stone disease // *J Clin Invest*. 2020. Vol. 130, N 4. P. 1948–1960. doi: 10.1172/JCI127750
37. Tabaries S., Annis M., Lazaris A., et al. Claudin-2 promotes colorectal cancer liver metastasis and is a biomarker of the replacement type growth pattern // *Commun Biol*. 2021. Vol. 4, N 1. P. 657. doi: 10.1038/s42003-021-02189-9
38. Aung P., Mitani Y., Sanada Y., et al. Differential expression of claudin-2 in normal human tissues and gastrointestinal carcinomas // *Virchows Arch*. 2006. Vol. 448. P. 428–434. doi: 10.1007/s00428-005-0120-2
39. Dhawan P., Ahmad R., Chaturvedi R., et al. Claudin-2 expression increases tumorigenicity of colon cancer cells: role of epidermal growth factor receptor activation // *Oncogene*. 2011. Vol. 30, N 29. P. 3234–3247. doi: 10.1038/onc.2011.43
40. Kinugasa T., Huo Q., Higashi D., et al. Selective up-regulation of claudin-1 and claudin-2 in colorectal cancer // *Anticancer Res*. 2007. Vol. 27, N 6A. P. 3729–3734.
41. Jung H., Jun K., Jung J., et al. The expression of claudin-1, claudin-2, claudin-3, and claudin-4 in gastric cancer tissue // *J Surg Res. Elsevier*. 2011. Vol. 167, N 2. P. e185–e191. doi: 10.1016/j.jss.2010.02.010
42. Soini Y. Claudins 2, 3, 4, and 5 in Paget's disease and breast carcinoma // *Hum Pathol*. 2004. Vol. 35, N 12. P. 1531–1536. doi: 10.1016/j.humpath.2004.09.015
43. Szász A., Tokes A., Micsinai M., et al. Prognostic significance of claudin expression changes in breast cancer with regional lymph node metastasis // *Clin Exp Metastasis*. 2011. Vol. 28. P. 55–63. doi: 10.1007/s10585-010-9357-5
44. Kim T., Huh J., Lee S., et al. Down-regulation of claudin-2 in breast carcinomas is associated with advanced disease // *Histopathology*. 2008. Vol. 53, N 1. P. 48–55. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03052.x
45. Kimbung S., Kovacs A., Bendahl P., et al. Claudin-2 is an independent negative prognostic factor in breast cancer and specifically predicts early liver recurrences // *Mol Oncol*. 2014. Vol. 8, N 1. P. 119–128. doi: 10.1016/j.molonc.2013.10.002

46. Tabaries S., Dong Z., Annis M., et al. Claudin-2 is selectively enriched in and promotes the formation of breast cancer liver metastases through engagement of integrin complexes // *Oncogene*. 2011. Vol. 30, N 11. P. 1318–1328. doi: 10.1038/onc.2010.518
47. Buchert M., Papin M., Bonnans C., et al. Symplekin promotes tumorigenicity by up-regulating claudin-2 expression // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010. Vol. 107, N 6. P. 2628–2633. doi: 10.1073/pnas.0903747107
48. Kaarteenaho-Wiik R., Soini Y. Claudin-1, -2, -3, -4, -5, and -7 in usual interstitial pneumonia and sarcoidosis // *J Histochem Cytochem*. 2009. Vol. 57, N 3. P. 187–195. doi: 10.1369/jhc.2008.951566
49. Hewitt K., Agarwal R., Morin P. The claudin gene family: expression in normal and neoplastic tissues // *BMC Cancer*. 2006. Vol. 6. P. 1–8. doi: 10.1186/1471-2407-6-186
50. Kyuno D., Yamaguchi H., Ito T., et al. Targeting tight junctions during epithelial to mesenchymal transition in human pancreatic cancer // *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 20, N 31. P. 10813. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10813
51. Milatz S., Krug S., Rosenthal R., et al. Claudin-3 acts as a sealing component of the tight junction for ions of either charge and uncharged solutes // *Biochim Biophys Acta*. 2010. Vol. 1798, N 11. P. 2048–2057. doi: 10.1016/j.bbame.2010.07.014
52. Ahmad R., Kumar B., Thapa I., et al. Loss of claudin-3 expression increases colitis risk by promoting Gut Dysbiosis // *Gut Microbes*. 2023. Vol. 15, N 2. P. 2282789. doi: 10.1080/19490976.2023.2282789
53. Zhu L., Han J., Li L., et al. Claudin family participates in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases and colitis-associated colorectal cancer // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 1441. doi: 10.3389/fimmu.2019.01441
54. Orea M., Angulo J., Gonzalez-Corpas A., et al. Claudin-3 loss of expression is a prognostic marker in castration-resistant prostate cancer // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, N 1. P. 803. doi: 10.3390/ijms24010803
55. Yang G., Jian L., Chen Q. Comprehensive analysis of expression and prognostic value of the claudin family in human breast cancer // *Aging (Albany NY)*. 2021. Vol. 13, N 6. P. 8777. doi: 10.18632/aging.202687
56. Ren F., Zhao Q., Zhao M., et al. Immune infiltration profiling in gastric cancer and their clinical implications // *Cancer Sci*. 2021. Vol. 112, N 9. P. 3569–3584. doi: 10.1111/cas.15057
57. Zhang Z., Yu W., Chen S., et al. Methylation of the claudin-3 promoter predicts the prognosis of advanced gastric adenocarcinoma // *Oncol Rep*. 2018. Vol. 40, N 1. P. 49–60. doi: 10.3892/or.2018.6411
58. Matsuda Y., Semba S., Ueda J., et al. Gastric and intestinal claudin expression at the invasive front of gastric carcinoma // *Cancer Sci*. 2007. Vol. 98, N 7. P. 1014–1019. doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.00490.x
59. Koelink P., Overbeek S., Braber S., et al. Targeting chemokine receptors in chronic inflammatory diseases: an extensive review // *Pharmacol Ther*. 2012. Vol. 133, N 1. P. 1–18. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.06.008
60. Ma L., Yin W., Ma H., et al. Targeting claudin-3 suppresses stem cell-like phenotype in nonsquamous non-small-cell lung carcinoma // *Lung Cancer Manag*. 2019. Vol. 8, N 1. P. LMT04. doi: 10.2217/lmt-2018-0010
61. Jääskeläinen A., Soini Y., Jukkola-Vuorinen A., et al. High-level cytoplasmic claudin 3 expression is an independent predictor of poor survival in triple-negative breast cancer // *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18. P. 1–10. doi: 10.1186/s12885-018-4141-z
62. Chakraborty P., Buaas F., Sharma M., et al. Androgen-dependent sertoli cell tight junction remodeling is mediated by multiple tight junction components // *Mol Endocrinol*. 2014. Vol. 28, N 7. P. 1055–1072. doi: 10.1210/me.2013-1134
63. Yuan M., Chen X., Sun Y., et al. ZDHHC12-mediated claudin-3 S-palmitoylation determines ovarian cancer progression // *Acta Pharm. Sin. B*. 2020. Vol. 10, N 8. P. 1426–1439. doi: 10.1016/j.apsb.2020.03.008
64. de Mattos R., Kanno D., Campos F., et al. Tissue Content and Pattern of Expression of Claudin-3 and Occludin in Normal and Neoplastic Tissues in Patients with Colorectal Cancer // *J Gastrointest Surg*. 2022. Vol. 26, N 11. P. 2351–2353. doi: 10.1007/s11605-022-05362-5
65. Lei N., Cheng Y., Wan J., et al. Claudin-3 inhibits tumor-induced lymphangiogenesis via regulating the PI3K signaling pathway in lymphatic endothelial cells // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12, N 1. P. 17440. doi: 10.1038/s41598-022-22156-6
66. Michikawa H., Fujita-Yoshigaki J., Sugiyama H. Enhancement of barrier function by overexpression of claudin-4 in tight junctions of submandibular gland cells // *Cell Tissue Res*. 2008. Vol. 334, N 2. P. 255–264. doi: 10.1007/s00441-008-0689-2
67. Hou J., Renigunta A., Yang J., Waldegger S. Claudin-4 forms paracellular chloride channel in the kidney and requires claudin-8 for tight junction localization // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010. Vol. 107, N 42. P. 18010–18015. doi: 10.1073/pnas.1009399107
68. Chen S., Zhou B., Willis B., et al. Effects of transdifferentiation and EGF on claudin isoform expression in alveolar epithelial cells // *J Appl Physiol*. 2005. Vol. 98, N 1. P. 322–328. doi: 10.1152/jappphysiol.00681.2004
69. Kage H., Flodby P., Gao D., et al. Claudin 4 knockout mice: normal physiological phenotype with increased susceptibility to lung injury // *Am J Physiol Cell Mol Physiol*. 2014. Vol. 307, N 7. P. L524–L536. doi: 10.1152/ajplung.00077.2014
70. Kwon M., Kim S., Jeong H., et al. Claudin-4 overexpression is associated with epigenetic derepression in gastric carcinoma // *Lab Invest*. 2011. Vol. 91, N 11. P. 1652–1667. doi: 10.1038/labinvest.2011.117
71. Lin X., Shang X., Manorek G., Howell S. Regulation of the epithelial-mesenchymal transition by claudin-3 and claudin-4 // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 6. P. e67496. doi: 10.1371/journal.pone.0067496
72. Hwang T., Changchien T., Wang C., Wu C. Claudin-4 expression in gastric cancer cells enhances the invasion and is associated with the increased level of matrix metalloproteinase-2 and -9 expression // *Oncol Lett*. 2014. Vol. 8, N 3. P. 1367–1371. doi: 10.3892/ol.2014.2295
73. Maeda T., Murata M., Chiba H., et al. Claudin-4-targeted therapy using *Clostridium perfringens* enterotoxin for prostate cancer // *Prostate*. 2012. Vol. 72, N 4. P. 351–360. doi: 10.1002/pros.21436
74. Fujiwara-Tani R., Mori S., Ogata R., et al. Claudin-4: A New Molecular Target for Epithelial Cancer Therapy // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, N 6. doi: 10.3390/ijms24065494
75. Liu W., Li M. The role of claudin-4 in the development of gastric cancer // *Scand J Gastroenterol*. 2020. Vol. 55, N 9. P. 1072–1078. doi: 10.1080/00365521.2020.1795923
76. Owari T., Sasaki T., Fujii K., et al. Role of nuclear claudin-4 in renal cell carcinoma // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 21. P. 8340. doi: 10.3390/ijms21218340

77. Nakashima C., Yamamoto K., Kishi S., et al. Clostridium perfringens enterotoxin induces claudin-4 to activate YAP in oral squamous cell carcinomas // *Oncotarget*. 2020. Vol. 11, N 4. P. 309–321. doi: 10.18632/oncotarget.27424
78. Yamamoto T., Webb P., Davis D., et al. Loss of claudin-4 reduces DNA damage repair and increases sensitivity to PARP inhibitors // *Mol Cancer Ther*. 2022. Vol. 21, N 4. P. 647–657. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0827
79. Michl P., Barth C., Buchholz M., et al. Claudin-4 expression decreases invasiveness and metastatic potential of pancreatic cancer // *Cancer Res*. 2003. Vol. 63, N 19. P. 6265–6271.
80. Lv J., Hu W., Yang Z., et al. Focusing on claudin-5: a promising candidate in the regulation of BBB to treat ischemic stroke // *Prog Neurobiol*. 2018. Vol. 161. P. 79–96. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.12.001
81. Hashimoto Y., Campbell M., Tachibana K., et al. Claudin-5: a pharmacological target to modify the permeability of the blood–brain barrier // *Biol Pharm Bull*. 2021. Vol. 44, N 10. P. 1380–1390. doi: 10.1248/bpb.b21-00408
82. Geng P., Yu F., Tan D., et al. Involvement of claudin-5 in H2S-induced acute lung injury // *J Toxicol Sci*. 2020. Vol. 45, N 5. P. 293–304. doi: 10.2131/jts.45.293
83. Wang M., Guo J., Zhao Y.-Q., Wang J.-P. IL-21 mediates microRNA-423-5p/claudin-5 signal pathway and intestinal barrier function in inflammatory bowel disease // *Aging (Albany NY)*. 2020. Vol. 12, N 16. P. 16099. doi: 10.18632/aging.103566
84. Luo T., Liu H., Chen B., et al. A novel role of claudin-5 in prevention of mitochondrial fission against ischemic/hypoxic stress in cardiomyocytes // *Can J Cardiol*. 2021. Vol. 37, N 10. P. 1593–1606. doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.021
85. Molins B., Mora A., Romero-Vazquez S., et al. Shear stress modulates inner blood retinal barrier phenotype // *Exp Eye Res*. 2019. Vol. 187. P. 107751. doi: 10.1016/j.exer.2019.107751
86. Someya H., Ito M., Nishio Y., et al. Osteopontin-induced vascular hyperpermeability through tight junction disruption in diabetic retina // *Exp Eye Res*. 2022. Vol. 220. P. 109094. doi: 10.1016/j.exer.2022.109094
87. Escudero-Esparza A., Jiang W., Martin T. Claudin-5 is involved in breast cancer cell motility through the N-WASP and ROCK signalling pathways // *J Exp Clin Cancer Res*. 2012. Vol. 31. P. 1–18. doi: 10.1186/1756-9966-31-43
88. Huang S., Zhang J., Li Y., et al. Downregulation of Claudin5 promotes malignant progression and radioresistance through Beclin1-mediated autophagy in esophageal squamous cell carcinoma // *J Transl Med*. 2023. Vol. 21, N 1. P. 379. doi: 10.1186/s12967-023-04248-7
89. Nissi R., Talvensaari-Mattila A., Kuvaja P., et al. Claudin-5 is associated with elevated TATI and CA125 levels in mucinous ovarian borderline tumors // *Anticancer Res*. 2015. Vol. 35, N 2. P. 973–976.
90. Ma S., Li Q., Peng J., et al. Claudin-5 regulates blood-brain barrier permeability by modifying brain microvascular endothelial cell proliferation, migration, and adhesion to prevent lung cancer metastasis // *CNS Neurosci Ther*. 2017. Vol. 23, N 12. P. 947–960. doi: 10.1111/cns.12764
91. Sakaguchi T., Suzuki S., Higashi H., et al. Expression of tight junction protein claudin-5 in tumor vessels and sinusoidal endothelium in patients with hepatocellular carcinoma // *J Surg Res*. 2008. Vol. 147, N 1. P. 123–131. doi: 10.1016/j.jss.2007.07.013
92. Brinch M., Hatt L., Singh R., et al. Identification of circulating fetal cell markers by microarray analysis // *Prenat Diagn*. 2012. Vol. 32, N 8. P. 742–751. doi: 10.1002/pd.3894
93. Zhang C., Guo C., Li Y., et al. Identification of claudin-6 as a molecular biomarker in pan-cancer through multiple omics integrative analysis // *Front Cell Dev Biol*. 2021. Vol. 9. P. 726656. doi: 10.3389/fcell.2021.726656
94. Reinhard K., Rengstl B., Oehm P., et al. An RNA vaccine drives expansion and efficacy of claudin-CAR-T cells against solid tumors // *Science*. 2020. Vol. 367, N 6476. P. 446–453. doi: 10.1126/science.aay5967
95. Stadler C., Bähr-Mahmud H., Plum L., et al. Characterization of the first-in-class T-cell-engaging bispecific single-chain antibody for targeted immunotherapy of solid tumors expressing the oncofetal protein claudin 6 // *Oncoimmunology*. 2016. Vol. 5, N 3. P. e1091555. doi: 10.1080/2162402X.2015.1091555
96. Simon A., Lyu S., Laible M., et al. The tight junction protein claudin 6 is a potential target for patient-individualized treatment in esophageal and gastric adenocarcinoma and is associated with poor prognosis // *J Transl Med*. 2023. Vol. 21, N 1. P. 552. doi: 10.1186/s12967-023-04433-8
97. Zavala-Zendejas V., Torres-Martinez A., Salas-Morales B., et al. Claudin-6, -7, or 9 overexpression in the human gastric adenocarcinoma cell line AGS increases its invasiveness, migration, and proliferation rate // *Cancer Invest*. 2011. Vol. 29, N 1. P. 1–11. doi: 10.3109/07357907.2010.512594
98. Yu S., Zhang Y., Li Q., et al. CLDN6 promotes tumor progression through the YAP1-snail1 axis in gastric cancer // *Cell Death Dis*. 2019. Vol. 10, N 12. P. 949. doi: 10.1038/s41419-019-2168-y
99. Huang L., Zhao C., Sun K., et al. Downregulation of CLDN6 inhibits cell proliferation, migration, and invasion via regulating EGFR/AKT/mTOR signalling pathway in hepatocellular carcinoma // *Cell Biochem Funct*. 2020. Vol. 38, N 5. P. 541–548. doi: 10.1002/cbf.3489
100. Jia H., Chai X., Li S., et al. Identification of claudin-2, -6, -11 and -14 as prognostic markers in human breast carcinoma // *Int J Clin Exp Pathol*. 2019. Vol. 12, N 6. P. 2195.
101. Kohmoto T., Masuda K., Shoda K., et al. Claudin-6 is a single prognostic marker and functions as a tumor-promoting gene in a subgroup of intestinal type gastric cancer // *Gastric Cancer*. 2020. Vol. 23. P. 403–417. doi: 10.1007/s10120-019-01014-x
102. Gao F., Li M., Xiang R., et al. Expression of CLDN6 in tissues of gastric cancer patients: Association with clinical pathology and prognosis // *Oncol Lett*. 2019. Vol. 17, N 5. P. 4621–4625. doi: 10.3892/ol.2019.10129
103. Lu Y.-Z., Li Y., Zhang T., Han S.-T. Claudin-6 is down-regulated in gastric cancer and its potential pathway // *Cancer Biomark*. 2020. Vol. 28, N 3. P. 329–340. doi: 10.3233/CBM-201554
104. Ren Y., Wu Q., Liu Y., et al. Gene silencing of claudin-6 enhances cell proliferation and migration accompanied with increased MMP-2 activity via p38 MAPK signaling pathway in human breast epithelium cell line HBL-100 // *Mol Med Rep*. 2013. Vol. 8, N 5. P. 1505–1510. doi: 10.3892/mmr.2013.1675
105. Ding L., Lu Z., Foreman O., et al. Inflammation and disruption of the mucosal architecture in claudin-7-deficient mice // *Gastroenterology*. 2012. Vol. 142, N 2. P. 305–315.
106. Xing T., Camacho Salazar R., Chen Y.-H. Animal models for studying epithelial barriers in neonatal necrotizing enterocolitis, inflammatory bowel disease and colorectal

- cancer // *Tissue Barriers*. 2017. Vol. 5, N 4. P. e1356901. doi: 10.1080/21688370.2017.1356901
- 107.** Xiao Y., Lian H., Zhong X., et al. Matrix metalloproteinase 7 contributes to intestinal barrier dysfunction by degrading tight junction protein Claudin-7 // *Front Immunol*. 2022. Vol. 13. P. 1020902. doi: 10.3389/fimmu.2022.1020902
- 108.** Xing T., Benderman L., Sabu S., et al. Tight Junction Protein Claudin-7 Is Essential for Intestinal Epithelial Stem Cell Self-Renewal and Differentiation // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2020. Vol. 9, N 4. P. 641–659.
- 109.** Bernardi M., Logullo A., Pasini F., et al. Prognostic significance of CD24 and claudin-7 immunoexpression in ductal invasive breast cancer // *Oncol Rep*. 2012. Vol. 27, N 1. P. 28–38. doi: 10.3892/or.2011.1477
- 110.** Alikanoglu A., Gunduz S., Demirpence O., et al. Expression pattern and prognostic significance of claudin 1, 4 and 7 in pancreatic cancer // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015. Vol. 16, N 10. P. 4387–4392. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.10.4387
- 111.** Dahiya N., Becker K., Wood W., et al. Claudin-7 is frequently overexpressed in ovarian cancer and promotes invasion // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, N 7. P. e22119. doi: 10.1371/journal.pone.0022119
- 112.** Xu C., Ding Y., Wang K., et al. Claudin-7 deficiency promotes stemness properties in colorectal cancer through Sox9-mediated Wnt/ β -catenin signalling // *J Transl Med*. 2021. Vol. 19. P. 1–15. doi: 10.1186/s12967-021-02983-3
- 113.** Lu Z., Ding L., Hong H., et al. Claudin-7 inhibits human lung cancer cell migration and invasion through ERK/MAPK signaling pathway // *Exp Cell Res*. 2011. Vol. 317, N 13. P. 1935–1946. doi: 10.1016/j.yexcr.2011.05.019
- 114.** Suligoj T., Vigsnaes L., Abbelee P., et al. Effects of Human Milk Oligosaccharides on the Adult Gut Microbiota and Barrier Function // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 9. doi: 10.3390/nu12092808
- 115.** Zhang Y., Zheng A., Lu H., et al. The expression and prognostic significance of claudin-8 and androgen receptor in breast cancer // *Onco Targets Ther*. 2020. P. 3437–3448. doi: 10.2147/OTT.S242406
- 116.** Smith P., Choksi Y., Markham N., et al. Colon epithelial cell TGF β signaling modulates the expression of tight junction proteins and barrier function in mice // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021. Vol. 320, N 6. P. G936–G957. doi: 10.1152/ajpgi.00053.2021
- 117.** Okamoto E., Matsuda S., Yoshino Y., et al. Regulation of Paracellular Fluxes of Amino Acids by Claudin-8 in Normal Mouse Intestinal MCE301 Cells // *Nutrients*. 2023. Vol. 15, N 6. doi: 10.3390/nu15061346
- 118.** Ashikari D., Takayama K., Obinata D., et al. CLDN8, an androgen-regulated gene, promotes prostate cancer cell proliferation and migration // *Cancer Sci*. 2017. Vol. 108, N 7. P. 1386–1393. doi: 10.1111/cas.13269
- 119.** Sutinen P., Malinen M., Heikkinen S., Palvimo J. SUMOylation modulates the transcriptional activity of androgen receptor in a target gene and pathway selective manner // *Nucleic Acids Res*. 2014. Vol. 42, N 13. P. 8310–8319. doi: 10.1093/nar/gku543
- 120.** Meng J., Mostaghel E., Vakar-Lopez F., et al. Testosterone regulates tight junction proteins and influences prostatic autoimmune responses // *Horm Cancer*. 2011. Vol. 2, N 3. P. 145–156. doi: 10.1007/s12672-010-0063-1
- 121.** Cheng B., Rong A., Zhou Q., Li W. CLDN8 promotes colorectal cancer cell proliferation, migration, and invasion by activating MAPK/ERK signaling // *Cancer Manag Res*. 2019. Vol. 11. P. 3741–3751. doi: 10.2147/CMAR.S189558
- 122.** Gröne J., Weber B., Staub E., et al. Differential expression of genes encoding tight junction proteins in colorectal cancer: frequent dysregulation of claudin-1, -8 and -12. // *Int J Colorectal Dis*. 2007. Vol. 22, N 6. P. 651–659. doi: 10.1007/s00384-006-0197-3
- 123.** Cherradi S., Martineau P., Gongora C., Del Rio M. Claudin gene expression profiles and clinical value in colorectal tumors classified according to their molecular subtype // *Cancer Manag Res*. 2019. Vol. 11. P. 1337–1348. doi: 10.2147/CMAR.S188192
- 124.** Endo Y., Sugimoto K., Kobayashi M., et al. Claudin-9 is a novel prognostic biomarker for endometrial cancer // *Int J Oncol*. 2022. Vol. 61, N 5. P. 1–11. doi: 10.3892/ijo.2022.5425
- 125.** Zhuang X., Martin T., Ruge F., et al. Expression of Claudin-9 (CLDN9) in Breast Cancer, the Clinical Significance in Connection with Its Subcoat Anchorage Proteins ZO-1 and ZO-3 and Impact on Drug Resistance // *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, N 12. doi: 10.3390/biomedicines11123136
- 126.** Davidson B., Doutel D., Holth A., Nymoen D. Claudin-10 is a new candidate prognostic marker in metastatic high-grade serous carcinoma // *Virchows Arch*. 2023. Vol. 482, N 6. P. 975–982. doi: 10.1007/s00428-023-03541-6
- 127.** Sun L., Feng L., Cui J. Increased expression of claudin-17 promotes a malignant phenotype in hepatocyte via Tyk2/Stat3 signaling and is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma // *Diagn Pathol*. 2018. Vol. 13. P. 1–10. doi: 10.1186/s13000-018-0749-1
- 128.** Yang P., Zhang M., Liu X., Pu H. MicroRNA-421 promotes the proliferation and metastasis of gastric cancer cells by targeting claudin-11 // *Exp Ther Med*. 2017. Vol. 14, N 3. P. 2625–2632. doi: 10.3892/etm.2017.4798
- 129.** Tian X., He Y., Han Z., et al. The Cytoplasmic Expression Of CLDN12 Predicts An Unfavorable Prognosis And Promotes Proliferation And Migration Of Osteosarcoma // *Cancer Manag Res*. 2019. Vol. 11. P. 9339–9351. doi: 10.2147/CMAR.S229441
- 130.** Zhang X., Wang X., Wang A., et al. CLDN10 promotes a malignant phenotype of osteosarcoma cells via JAK1/Stat1 signaling // *J Cell Commun Signal*. 2019. Vol. 13. P. 395–405. doi: 10.1007/s12079-019-00509-7
- 131.** Shu Y., Zhang W., Hou Q., et al. Prognostic significance of frequent CLDN18-ARHGAP26/6 fusion in gastric signet-ring cell cancer // *Nat Commun*. 2018. Vol. 9, N 1. P. 2447. doi: 10.1038/s41467-018-04907-0
- 132.** Ungureanu B., Lungulescu C., Pirici D., et al. Clinicopathologic relevance of Claudin 18.2 expression in gastric cancer: a meta-analysis // *Front Oncol*. 2021. Vol. 11. P. 643872. doi: 10.3389/fonc.2021.643872
- 133.** Li W., Jeng Y., Yang C. Claudin-18 as a marker for identifying the stomach and pancreatobiliary tract as the primary sites of metastatic adenocarcinoma // *Am J Surg Pathol*. 2020. Vol. 44, N 12. P. 1643–1648. doi: 10.1097/PAS.0000000000001583
- 134.** Luo J., Chimge N., Zhou B., et al. CLDN18. 1 attenuates malignancy and related signaling pathways of lung adenocarcinoma in vivo and in vitro // *Int J Cancer*. 2018. Vol. 143, N 12. P. 3169–3180. doi: 10.1002/ijc.31734
- 135.** Kiyokawa T., Hoang L., Pesci A., et al. Claudin-18 as a promising surrogate marker for endocervical gastric-type carcinoma // *Am J Surg Pathol*. 2022. Vol. 46, N 5. P. 628–636. doi: 10.1097/PAS.0000000000001847
- 136.** Primeaux M., Liu X., Gowrikumar S., et al. Claudin-1 interacts with EPHA2 to promote cancer stemness and chemoresistance in colorectal cancer // *Cancer Lett*. 2023. Vol. 579. P. 216479. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216479

137. Gowrikumar S., Primeaux M., Pravoverov K., et al. A claudin-based molecular signature identifies high-risk, chemoresistant colorectal cancer patients // *Cells*. 2021. Vol. 10, N 9. P. 2211. doi: 10.3390/cells10092211

138. Zhao Z., Li J., Jiang Y., et al. CLDN1 increases drug resistance of non-small cell lung cancer by activating autophagy via up-regulation of ULK1 phosphorylation // *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2017. Vol. 23. P. 2906. doi: 10.12659/msm.904177

139. Akizuki R., Maruhashi R., Eguchi H., et al. Decrease in paracellular permeability and chemosensitivity to doxorubicin by claudin-1 in spheroid culture models of human lung adenocarcinoma A549 cells // *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2018. Vol. 1865, N 5. P. 769–780. doi: 10.1016/j.bbamcr.2018.03.001

140. Hoggard J., Fan J., Lu Z., et al. Claudin-7 increases chemosensitivity to cisplatin through the upregulation of caspase pathway in human NCI-H 522 lung cancer cells // *Cancer Sci*. 2013. Vol. 104, N 5. P. 611–618. doi: 10.1111/cas.12135

141. Yang M., Li Y., Ruan Y., et al. CLDN6 enhances chemoresistance to ADM via AF-6/ERKs pathway in TNBC cell line MDAMB231 // *Mol Cell Biochem*. 2018. Vol. 443. P. 169–180. doi: 10.1007/s11010-017-3221-8

142. Li J. Targeting claudins in cancer: diagnosis, prognosis and therapy // *Am J Cancer Res*. 2021. Vol. 11, N 7. P. 3406.

143. Sahin U., Türeci Ö., Manikhas G., et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18. 2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma // *Ann Oncol*. 2021. Vol. 32, N 5. P. 609–619. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.005

144. Romero D. Zolbetuximab moves into the SPOTLIGHT // *Nat Rev Clin Oncol*. 2023. Vol. 20, N 6. P. 354. doi: 10.1038/s41571-023-00773-y

145. Haanen J., Mackensen A., Koenecke C., et al. Abstract CT002: BNT211: a phase I trial to evaluate safety and efficacy of CLDN6 CAR-T cells and CARVac-mediated in vivo expansion in patients with CLDN6-positive advanced solid tumors // *Cancer Res*. 2022. Vol. 82, N 12, Supplement. P. CT002–CT002. doi: 10.1158/1538-7445.AM2022-CT002

146. Torres J., Knight J., Mosley M., et al. Imaging of Claudin-4 in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Using a Radiolabelled Anti-Claudin-4 Monoclonal Antibody // *Mol imaging Biol*. 2018. Vol. 20, N 2. P. 292–299. doi: 10.1007/s11307-017-1112-8

147. Kuwada M., Chihara Y., Luo Y., et al. Pro-chemotherapeutic effects of antibody against extracellular domain of claudin-4 in bladder cancer // *Cancer Lett*. 2015. Vol. 369, N 1. P. 212–221. doi: 10.1016/j.canlet.2015.08.019

148. Rabinsky E., Joshi B., Pant A., et al. Overexpressed claudin-1 can be visualized endoscopically in colonic adenomas in vivo // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016. Vol. 2, N 2. P. 222–237. doi: 10.1016/j.jcmgh.2015.12.001

REFERENCES

- Mineta K, Yamamoto Y, Yamazaki Y, et al. Predicted expansion of the claudin multigene family. *FEBS Lett*. 2011;585(4):606–612. doi: 10.1016/j.febslet.2011.01.028
- Blackman B, Russell T, Nordeen SK, et al. Claudin 7 expression and localization in the normal murine mammary gland and murine mammary tumors. *Breast Cancer Res*. 2005;7:1–8. doi: 10.1186/bcr988
- Van Itallie CM, Anderson JM. Claudin interactions in and out of the tight junction. *Tissue barriers*. 2013;1(3):e25247. doi: 10.4161/tisb.25247
- Li J. Context-dependent roles of claudins in tumorigenesis. *Front Oncol*. 2021;11:676781. doi: 10.3389/fonc.2021.676781
- Wang DW, Zhang WH, Galiullin D, et al. The role and mechanism of claudins in cancer. *Front Oncol*. 2022;12:1051497. doi: 10.3389/fonc.2022.1051497
- Pacheco A, Carretero L, Torres C, et al. NISCH syndrome: An extremely rare cause of neonatal cholestasis. *J Hepatol*. 2020;73(5):1257–1258. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.006
- Sakai N, Chiba H, Fujita H, et al. Expression patterns of claudin family of tight-junction proteins in the mouse prostate. *Histochem Cell Biol*. 2007;127:457–462. doi: 10.1007/s00418-007-0269-7
- Sladojevic N, Stamatovic SM, Johnson AM, et al. Claudin-1-dependent destabilization of the blood–brain barrier in chronic stroke. *J Neurosci*. 2019;39(4):743–757. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1432-18.2018
- Bergmann S, von Buenau B, Vidal-Y-Sy S, et al. Claudin-1 decrease impacts epidermal barrier function in atopic dermatitis lesions dose-dependently. *Sci Rep*. 2020;10(1):2024. doi: 10.1038/s41598-020-58718-9
- Iida M, Ohtomo S, Wada NA, et al. TNF- α induces Claudin-1 expression in renal tubules in Alport mice. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265081. doi: 10.1371/journal.pone.0265081
- Singh AB, Sharma A, Smith JJ, et al. Claudin-1 up-regulates the repressor ZEB-1 to inhibit E-cadherin expression in colon cancer cells. *Gastroenterology*. 2011;141(6):2140–2153. doi: 10.1053/j.gastro.2011.08.038
- Dhawan P, Singh AB, Deane NG, et al. Claudin-1 regulates cellular transformation and metastatic behavior in colon cancer. *J Clin Invest*. 2005;115(7):1765–1776. doi: 10.1172/JCI24543
- Yamamoto D, Kayamori K, Sakamoto K, et al. Intracellular claudin-1 at the invasive front of tongue squamous cell carcinoma is associated with lymph node metastasis. *Cancer Sci*. 2020;111(2):700–712. doi: 10.1111/cas.14249
- Elsayed AM, Mahmoud EI, Salem MM, Khairy RA. Immunohistochemical Expression of Claudin-1 and Claudin-4 in Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2024;25(2):637–646. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.2.637
- Ouban A, Ameer OZ, Quek KJ, et al. Detection of Increased Expression of Claudin-1 in Triple-Negative Breast Cancer: Analysis and Clinical-Pathological Correlation. *Cureus*. 2023;15(3):e36648. doi: 10.7759/cureus.36648
- Zhou B, Moodie A, Blanchard A, et al. Claudin 1 in breast cancer: new insights. *J Clin Med*. 2015;4(12):1960–1976. doi: 10.3390/jcm4121952
- Miskad UA, Aswidah A, Dahlan H, et al. The Role of Claudin-1 Expression in Follicular and Papillary Thyroid Neoplasm. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2022;23(12):4023–4027. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.12.4023
- Leotlela PD, Wade MS, Duray PH, et al. Claudin-1 overexpression in melanoma is regulated by PKC and contributes to melanoma cell motility. *Oncogene*. 2007;26(26):3846–3856. doi: 10.1038/sj.onc.1210155
- English DP, Santin AD. Claudins overexpression in ovarian cancer: potential targets for Clostridium Perfringens Enterotoxin (CPE) based diagnosis and therapy. *Int J Mol Sci*. 2013;14(5):10412–10437. doi: 10.3390/ijms140510412
- Tsukahara M, Nagai H, Kamiakito T, et al. Distinct expression patterns of claudin-1 and claudin-4 in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Pathol Int*. 2005;55(2):63–69. doi: 10.1111/j.1440-1827.2005.01793.x

21. Väre P, Loikkanen I, Hirvikoski P, et al. Low claudin expression is associated with high Gleason grade in prostate adenocarcinoma. *Oncol Rep.* 2008;19(1):25–31.
22. Higashi Y, Suzuki S, Sakaguchi T, et al. Loss of claudin-1 expression correlates with malignancy of hepatocellular carcinoma. *J Surg Res.* 2007;139(1):68–76. doi: 10.1016/j.jss.2006.08.038
23. Paschoud S, Bongiovanni M, Pache JC, Citi S. Claudin-1 and claudin-5 expression patterns differentiate lung squamous cell carcinomas from adenocarcinomas. *Mod Pathol.* 2007;20(9):947–954. doi: 10.1038/modpathol.3800835
24. Stebbing J, Filipovic A, Giamas G. Claudin-1 as a promoter of EMT in hepatocellular carcinoma. *Oncogene.* 2013;32(41):4871–4872. doi: 10.1038/onc.2012.591
25. Suh Y, Yoon CH, Kim RK, et al. Claudin-1 induces epithelial–mesenchymal transition through activation of the c-Abl-ERK signaling pathway in human liver cells. *Oncogene.* 2013;32(41):4873–4882. doi: 10.1038/onc.2012.505
26. Fortier AM, Asselin E, Cadrin M. Keratin 8 and 18 loss in epithelial cancer cells increases collective cell migration and cisplatin sensitivity through claudin1 up-regulation. *J Biol Chem.* 2013;288(16):11555–11571. doi: 10.1074/jbc.M112.428920
27. Giampieri S, Manning C, Hooper S, et al. Localized and reversible TGF β signalling switches breast cancer cells from cohesive to single cell motility. *Nat Cell Biol.* 2009;11(11):1287–1296. doi: 10.1038/ncb1973
28. Aimes RT, Quigley JP. Matrix metalloproteinase-2 is an interstitial collagenase: inhibitor-free enzyme catalyzes the cleavage of collagen fibrils and soluble native type I collagen generating the specific 3/4- and 1/4-length fragments (*). *J Biol Chem.* 1995;270(11):5872–5876. doi: 10.1074/jbc.270.11.5872
29. Oku N, Sasabe E, Ueta E, et al. Tight junction protein claudin-1 enhances the invasive activity of oral squamous cell carcinoma cells by promoting cleavage of laminin-5 γ 2 chain via matrix metalloproteinase (MMP)-2 and membrane-type MMP-1. *Cancer Res.* 2006;66(10):5251–5257. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4478
30. Miyamori H, Takino T, Kobayashi Y, et al. Claudin promotes activation of pro-matrix metalloproteinase-2 mediated by membrane-type matrix metalloproteinases. *J Biol Chem.* 2001;276(30):28204–28211. doi: 10.1074/jbc.M103083200
31. Pope JL, Ahmad R, Bhat A, et al. Claudin-1 overexpression in intestinal epithelial cells enhances susceptibility to adenomatous polyposis coli-mediated colon tumorigenesis. *Mol Cancer.* 2014;13:1–13. doi: 10.1186/1476-4598-13-167
32. Venugopal S, Anwer S, Szaszi K. Claudin-2: Roles beyond Permeability Functions. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22). doi: 10.3390/ijms20225655
33. Barrett KE. Claudin-2 pore causes leak that breaches the dam in intestinal inflammation. *J Clin Invest.* 2020;130(10):5100–5101. doi: 10.1172/JCI140528
34. Oami T, Abtahi S, Shimazui T, et al. Claudin-2 upregulation enhances intestinal permeability, immune activation, dysbiosis, and mortality in sepsis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2024;121(10):e2217877121. doi: 10.1073/pnas.2217877121
35. Beggs MR, Young K, Pan W, et al. Claudin-2 and claudin-12 form independent, complementary pores required to maintain calcium homeostasis. *Proc Natl Acad Sci.* 2021;118(48):e2111247118. doi: 10.1073/pnas.2111247118
36. Curry J, Saurette M, Askari M, et al. Claudin-2 deficiency associates with hypercalciuria in mice and human kidney stone disease. *J Clin Invest.* 2020;130(4):1948–1960. doi: 10.1172/JCI127750
37. Tabaries S, Annis M, Lazaris A, et al. Claudin-2 promotes colorectal cancer liver metastasis and is a biomarker of the replacement type growth pattern. *Commun Biol.* 2021;4(1):657. doi: 10.1038/s42003-021-02189-9
38. Aung P, Mitani Y, Sanada Y, et al. Differential expression of claudin-2 in normal human tissues and gastrointestinal carcinomas. *Virchows Arch.* 2006;448:428–434. doi: 10.1007/s00428-005-0120-2
39. Dhawan P, Ahmad R, Chaturvedi R, et al. Claudin-2 expression increases tumorigenicity of colon cancer cells: role of epidermal growth factor receptor activation. *Oncogene.* 2011;30(29):3234–3247. doi: 10.1038/onc.2011.43
40. Kinugasa T, Huo Q, Higashi D, et al. Selective up-regulation of claudin-1 and claudin-2 in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2007;27(6A):3729–3734.
41. Jung H, Jun K, Jung J, et al. The expression of claudin-1, claudin-2, claudin-3, and claudin-4 in gastric cancer tissue. *J Surg Res.* 2011;167(2):e185–e191. doi: 10.1016/j.jss.2010.02.010
42. Soini Y. Claudins 2, 3, 4, and 5 in Paget's disease and breast carcinoma. *Hum Pathol.* 2004;35(12):1531–1536.
43. Szasz A, Tokes A, Micsinai M, et al. Prognostic significance of claudin expression changes in breast cancer with regional lymph node metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 2011;28:55–63. doi: 10.1007/s10585-010-9357-5
44. Kim T, Huh J, Lee S, et al. Down-regulation of claudin-2 in breast carcinomas is associated with advanced disease. *Histopathology.* 2008;53(1):48–55. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03052.x
45. Kimbung S, Kovacs A, Bendahl PO, et al. Claudin-2 is an independent negative prognostic factor in breast cancer and specifically predicts early liver recurrences. *Mol Oncol.* 2014;8(1):119–128. doi: 10.1016/j.molonc.2013.10.002
46. Tabaries S, Dong Z, Annis M, et al. Claudin-2 is selectively enriched in and promotes the formation of breast cancer liver metastases through engagement of integrin complexes. *Oncogene.* 2011;30(11):1318–1328. doi: 10.1038/onc.2010.518
47. Buchert M, Papin M, Bonnans C, et al. Symplekin promotes tumorigenicity by up-regulating claudin-2 expression. *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107(6):2628–2633. doi: 10.1073/pnas.0903747107
48. Kaarteenaho-Wiik R, Soini Y. Claudin-1, -2, -3, -4, -5, and -7 in usual interstitial pneumonia and sarcoidosis. *J Histochem Cytochem.* 2009;57(3):187–195. doi: 10.1369/jhc.2008.951566
49. Hewitt K, Agarwal R, Morin P. The claudin gene family: expression in normal and neoplastic tissues. *BMC Cancer.* 2006;6:1–8. doi: 10.1186/1471-2407-6-186
50. Kyuno D, Yamaguchi H, Ito T, et al. Targeting tight junctions during epithelial to mesenchymal transition in human pancreatic cancer. *World J Gastroenterol WJG.* 2014;20(31):10813. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10813
51. Milatz S, Krug SM, Rosenthal R, et al. Claudin-3 acts as a sealing component of the tight junction for ions of either charge and uncharged solutes. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Biomembranes.* 2010;1798(11):2048–2057. doi: 10.1016/j.bbamem.2010.07.014
52. Ahmad R, Kumar B, Thapa I, et al. Loss of claudin-3 expression increases colitis risk by promoting Gut Dysbiosis. *Gut Microbes.* 2023;15(2):2282789. doi: 10.1080/19490976.2023.2282789
53. Zhu L, Han J, Li L, et al. Claudin family participates in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases and colitis-

- associated colorectal cancer. *Front Immunol.* 2019;10:1441. doi: 10.3389/fimmu.2019.01441
54. Orea MJ, Angulo JC, Gonzalez-Corpas A, et al. Claudin-3 loss of expression is a prognostic marker in castration-resistant prostate cancer. *Int J Mol Sci.* 2023;24(1):803. doi: 10.3390/ijms24010803
55. Yang G, Jian L, Chen Q. Comprehensive analysis of expression and prognostic value of the claudin family in human breast cancer. *Aging (Albany NY).* 2021;13(6):8777. doi: 10.18632/aging.202687
56. Ren F, Zhao Q, Zhao M, et al. Immune infiltration profiling in gastric cancer and their clinical implications. *Cancer Sci.* 2021;112(9):3569–3584. doi: 10.1111/cas.15057
57. Zhang Z, Yu W, Chen S, et al. Methylation of the claudin-3 promoter predicts the prognosis of advanced gastric adenocarcinoma. *Oncol Rep.* 2018;40(1):49–60. doi: 10.3892/or.2018.6411
58. Matsuda Y, Semba S, Ueda J, et al. Gastric and intestinal claudin expression at the invasive front of gastric carcinoma. *Cancer Sci.* 2007;98(7):1014–1019. doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.00490.x
59. Koelink PJ, Overbeek SA, Braber S, et al. Targeting chemokine receptors in chronic inflammatory diseases: an extensive review. *Pharmacol Ther.* 2012;133(1):1–18. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.06.008
60. Ma L, Yin W, Ma H, et al. Targeting claudin-3 suppresses stem cell-like phenotype in nonsquamous non-small-cell lung carcinoma. *Lung Cancer Manag.* 2019;8(1):LMT04. doi: 10.2217/lmt-2018-0010
61. Jääskeläinen A, Soini Y, Jukkola-Vuorinen A, et al. High-level cytoplasmic claudin 3 expression is an independent predictor of poor survival in triple-negative breast cancer. *BMC Cancer.* 2018;18:1–10. doi: 10.1186/s12885-018-4141-z
62. Chakraborty P, William Buaas F, Sharma M, et al. Androgen-dependent sertoli cell tight junction remodeling is mediated by multiple tight junction components. *Mol Endocrinol.* 2014;28(7):1055–1072. doi: 10.1210/me.2013-1134
63. Yuan M, Chen X, Sun Y, et al. ZDHHC12-mediated claudin-3 S-palmitoylation determines ovarian cancer progression. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(8):1426–1439. doi: 10.1016/j.apsb.2020.03.008
64. de Mattos RLM, Kanno DT, Campos FG, et al. Tissue Content and Pattern of Expression of Claudin-3 and Occludin in Normal and Neoplastic Tissues in Patients with Colorectal Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2022;26(11):2351–2353. doi: 10.1007/s11605-022-05362-5
65. Lei N, Cheng Y, Wan J, et al. Claudin-3 inhibits tumor-induced lymphangiogenesis via regulating the PI3K signaling pathway in lymphatic endothelial cells. *Sci Rep.* 2022;12(1):17440. doi: 10.1038/s41598-022-22156-6
66. Michikawa H, Fujita-Yoshigaki J, Sugiya H. Enhancement of barrier function by overexpression of claudin-4 in tight junctions of submandibular gland cells. *Cell Tissue Res.* 2008;334(2):255–264. doi: 10.1007/s00441-008-0689-2
67. Hou J, Renigunta A, Yang J, Waldegger S. Claudin-4 forms paracellular chloride channel in the kidney and requires claudin-8 for tight junction localization. *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107(42):18010–18015. doi: 10.1073/pnas.1009399107
68. Chen S, Zhou B, Willis B, et al. Effects of transdifferentiation and EGF on claudin isoform expression in alveolar epithelial cells. *J Appl Physiol.* 2005;98(1):322–328. doi: 10.1152/japplphysiol.00681.2004
69. Kage H, Flodby P, Gao D, et al. Claudin 4 knockout mice: normal physiological phenotype with increased susceptibility to lung injury. *Am J Physiol Cell Mol Physiol.* 2014;307(7):L524–L536. doi: 10.1152/ajplung.00077.2014
70. Kwon M, Kim S, Jeong H, et al. Claudin-4 overexpression is associated with epigenetic derepression in gastric carcinoma. *Lab Invest.* 2011;91(11):1652–1667. doi: 10.1038/labinvest.2011.117
71. Lin X, Shang X, Manorek G, Howell S. Regulation of the epithelial-mesenchymal transition by claudin-3 and claudin-4. *PLoS One.* 2013;8(6):e67496. doi: 10.1371/journal.pone.0067496
72. Hwang T, Changchien T, Wang C, Wu C. Claudin-4 expression in gastric cancer cells enhances the invasion and is associated with the increased level of matrix metalloproteinase-2 and-9 expression. *Oncol Lett.* 2014;8(3):1367–1371. doi: 10.3892/ol.2014.2295
73. Maeda T, Murata M, Chiba H, et al. Claudin-4-targeted therapy using Clostridium perfringens enterotoxin for prostate cancer. *Prostate.* 2012;72(4):351–360. doi: 10.1002/pros.21436
74. Fujiwara-Tani R, Mori S, Ogata R, et al. Claudin-4: A New Molecular Target for Epithelial Cancer Therapy. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6). doi:10.3390/ijms24065494
75. Liu W, Li M. The role of claudin-4 in the development of gastric cancer. *Scand J Gastroenterol.* 2020;55(9):1072–1078. doi: 10.1080/00365521.2020.1795923
76. Owari T, Sasaki T, Fujii K, et al. Role of nuclear claudin-4 in renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8340. doi: 10.3390/ijms21218340
77. Nakashima C, Yamamoto K, Kishi S, et al. Clostridium perfringens enterotoxin induces claudin-4 to activate YAP in oral squamous cell carcinomas. *Oncotarget.* 2020;11(4):309–321. doi: 10.18632/oncotarget.27424
78. Yamamoto TM, Webb PG, Davis DM, et al. Loss of claudin-4 reduces DNA damage repair and increases sensitivity to PARP inhibitors. *Mol Cancer Ther.* 2022;21(4):647–657. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0827
79. Michl P, Barth C, Buchholz M, et al. Claudin-4 expression decreases invasiveness and metastatic potential of pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2003;63(19):6265–6271.
80. Lv J, Hu W, Yang Z, et al. Focusing on claudin-5: a promising candidate in the regulation of BBB to treat ischemic stroke. *Prog Neurobiol.* 2018;161:79–96. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.12.001
81. Hashimoto Y, Campbell M, Tachibana K, et al. Claudin-5: a pharmacological target to modify the permeability of the blood–brain barrier. *Biol Pharm Bull.* 2021;44(10):1380–1390. doi: 10.1248/bpb.b21-00408
82. Geng P, Yu F, Tan D, et al. Involvement of claudin-5 in H2S-induced acute lung injury. *J Toxicol Sci.* 2020;45(5):293–304. doi: 10.2131/jts.45.293
83. Wang M, Guo J, Zhao YQ, Wang JP. IL-21 mediates microRNA-423-5p/claudin-5 signal pathway and intestinal barrier function in inflammatory bowel disease. *Aging (Albany NY).* 2020;12(16):16099. doi: 10.18632/aging.103566
84. Luo T, Liu H, Chen B, et al. A novel role of claudin-5 in prevention of mitochondrial fission against ischemic/hypoxic stress in cardiomyocytes. *Can J Cardiol.* 2021;37(10):1593–1606. doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.021
85. Molins B, Mora A, Romero-Vazquez S, et al. Shear stress modulates inner blood retinal barrier phenotype. *Exp Eye Res.* 2019;187:107751. doi: 10.1016/j.exer.2019.107751
86. Someya H, Ito M, Nishio Y, et al. Osteopontin-induced vascular hyperpermeability through tight junction disruption in diabetic retina. *Exp Eye Res.* 2022;220:109094. doi: 10.1016/j.exer.2022.109094

87. Escudero-Esparza A, Jiang W, Martin T. Claudin-5 is involved in breast cancer cell motility through the N-WASP and ROCK signalling pathways. *J Exp Clin Cancer Res.* 2012;31:1–18. doi: 10.1186/1756-9966-31-43
88. Huang S, Zhang J, Li Y, et al. Downregulation of Claudin5 promotes malignant progression and radioresistance through Beclin1-mediated autophagy in esophageal squamous cell carcinoma. *J Transl Med.* 2023;21(1):379. doi: 10.1186/s12967-023-04248-7
89. Nissi R, Talvensaaari-Mattila A, Kuvaja P, et al. Claudin-5 is associated with elevated TATI and CA125 levels in mucinous ovarian borderline tumors. *Anticancer Res.* 2015;35(2):973–976.
90. Ma S, Li Q, Peng J, et al. Claudin-5 regulates blood-brain barrier permeability by modifying brain microvascular endothelial cell proliferation, migration, and adhesion to prevent lung cancer metastasis. *CNS Neurosci Ther.* 2017;23(12):947–960. doi: 10.1111/cns.12764
91. Sakaguchi T, Suzuki S, Higashi H, et al. Expression of tight junction protein claudin-5 in tumor vessels and sinusoidal endothelium in patients with hepatocellular carcinoma. *J Surg Res.* 2008;147(1):123–131. doi: 10.1016/j.jss.2007.07.013
92. Brinch M, Hatt L, Singh R, et al. Identification of circulating fetal cell markers by microarray analysis. *Prenat Diagn.* 2012;32(8):742–751. doi: 10.1002/pd.3894
93. Zhang C, Guo C, Li Y, et al. Identification of claudin-6 as a molecular biomarker in pan-cancer through multiple omics integrative analysis. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:726656. doi: 10.3389/fcell.2021.726656
94. Reinhard K, Rengstl B, Oehm P, et al. An RNA vaccine drives expansion and efficacy of claudin-CAR-T cells against solid tumors. *Science.* 2020;367(6476):446–453. doi: 10.1126/science.aay5967
95. Stadler C, Bähr-Mahmud H, Plum L, et al. Characterization of the first-in-class T-cell-engaging bispecific single-chain antibody for targeted immunotherapy of solid tumors expressing the oncofetal protein claudin 6. *Oncoimmunology.* 2016;5(3):e1091555. doi: 10.1080/2162402X.2015.1091555
96. Simon AG, Lyu SI, Laible M, et al. The tight junction protein claudin 6 is a potential target for patient-individualized treatment in esophageal and gastric adenocarcinoma and is associated with poor prognosis. *J Transl Med.* 2023;21(1):552. doi: 10.1186/s12967-023-04433-8
97. Zavala-Zendejas V, Torres-Martinez A, Salas-Morales B, et al. Claudin-6, 7, or 9 overexpression in the human gastric adenocarcinoma cell line AGS increases its invasiveness, migration, and proliferation rate. *Cancer Invest.* 2011;29(1):1–11. doi: 10.3109/07357907.2010.512594
98. Yu S, Zhang Y, Li Q, et al. CLDN6 promotes tumor progression through the YAP1-snail1 axis in gastric cancer. *Cell Death Dis.* 2019;10(12):949. doi: 10.1038/s41419-019-2168-y
99. Huang L, Zhao C, Sun K, et al. Downregulation of CLDN6 inhibits cell proliferation, migration, and invasion via regulating EGFR/AKT/mTOR signalling pathway in hepatocellular carcinoma. *Cell Biochem Funct.* 2020;38(5):541–548. doi: 10.1002/cbf.3489
100. Jia H, Chai X, Li S, et al. Identification of claudin-2,-6,-11 and-14 as prognostic markers in human breast carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2019;12(6):2195.
101. Kohmoto T, Masuda K, Shoda K, et al. Claudin-6 is a single prognostic marker and functions as a tumor-promoting gene in a subgroup of intestinal type gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2020;23:403–417. doi: 10.1007/s10120-019-01014-x
102. Gao F, Li M, Xiang R, et al. Expression of CLDN6 in tissues of gastric cancer patients: Association with clinical pathology and prognosis. *Oncol Lett.* 2019;17(5):4621–4625. doi: 10.3892/ol.2019.10129
103. Lu YZ, Li Y, Zhang T, Han S. Claudin-6 is down-regulated in gastric cancer and its potential pathway. *Cancer Biomarkers.* 2020;28(3):329–340. doi: 10.3233/CBM-201554
104. Ren Y, Wu Q, Liu Y, et al. Gene silencing of claudin-6 enhances cell proliferation and migration accompanied with increased MMP-2 activity via p38 MAPK signaling pathway in human breast epithelium cell line HBL-100. *Mol Med Rep.* 2013;8(5):1505–1510. doi: 10.3892/mmr.2013.1675
105. Ding L, Lu Z, Foreman O, et al. Inflammation and disruption of the mucosal architecture in claudin-7-deficient mice. *Gastroenterology.* 2012;142(2):305–315.
106. Xing T, Camacho Salazar R, Chen YH. Animal models for studying epithelial barriers in neonatal necrotizing enterocolitis, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Tissue Barriers.* 2017;5(4):e1356901. doi: 10.1080/21688370.2017.1356901
107. Xiao Y, Lian H, Zhong X, et al. Matrix metalloproteinase 7 contributes to intestinal barrier dysfunction by degrading tight junction protein Claudin-7. *Front Immunol.* 2022;13:1020902. doi: 10.3389/fimmu.2022.1020902
108. Xing T, Benderman L, Sabu S, et al. Tight Junction Protein Claudin-7 Is Essential for Intestinal Epithelial Stem Cell Self-Renewal and Differentiation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2020;9(4):641–659. doi: 10.1016/j.jcmgh.2019.12.005
109. Bernardi M, Logullo A, Pasini F, et al. Prognostic significance of CD24 and claudin-7 immunoexpression in ductal invasive breast cancer. *Oncol Rep.* 2012;27(1):28–38. doi: 10.3892/or.2011.1477
110. Alikanoglu A, Gunduz S, Demirpence O, et al. Expression pattern and prognostic significance of claudin 1, 4 and 7 in pancreatic cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(10):4387–4392. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.10.4387
111. Dahiya N, Becker K, Wood W et al. Claudin-7 is frequently overexpressed in ovarian cancer and promotes invasion. *PLoS One.* 2011;6(7):e22119. doi: 10.1371/journal.pone.0022119
112. Xu C, Ding Y, Wang K, et al. Claudin-7 deficiency promotes stemness properties in colorectal cancer through Sox9-mediated Wnt/ β -catenin signalling. *J Transl Med.* 2021;19:1–15. doi: 10.1186/s12967-021-02983-3
113. Lu Z, Ding L, Hong H, et al. Claudin-7 inhibits human lung cancer cell migration and invasion through ERK/MAPK signaling pathway. *Exp Cell Res.* 2011;317(13):1935–1946. doi: 10.1016/j.yexcr.2011.05.019
114. Suligoy T, Vignsnaes L, Abbeele P, et al. Effects of Human Milk Oligosaccharides on the Adult Gut Microbiota and Barrier Function. *Nutrients.* 2020;12(9). doi: 10.3390/nu12092808
115. Zhang Y, Zheng A, Lu H, et al. The expression and prognostic significance of claudin-8 and androgen receptor in breast cancer. *Onco Targets Ther.* Published online 2020:3437–3448. doi: 10.2147/OTT.S242406
116. Smith P, Choksi Y, Markham N, et al. Colon epithelial cell TGF β signaling modulates the expression of tight junction proteins and barrier function in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;320(6):G936–G957. doi: 10.1152/ajpgi.00053.2021
117. Okamoto E, Matsuda S, Yoshino Y, et al. Regulation of Paracellular Fluxes of Amino Acids by Claudin-8 in Normal

- Mouse Intestinal MCE301 Cells. *Nutrients*. 2023;15(6). doi: 10.3390/nu15061346
118. Ashikari D, Takayama K, Obinata D, et al. CLDN8, an androgen-regulated gene, promotes prostate cancer cell proliferation and migration. *Cancer Sci*. 2017;108(7):1386–1393. doi: 10.1111/cas.13269
119. Sutinen P, Malinen M, Heikkinen S, Palvimo J. SUMOylation modulates the transcriptional activity of androgen receptor in a target gene and pathway selective manner. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(13):8310–8319. doi:10.1093/nar/gku543
120. Meng J, Mostaghel E, Vakar-Lopez F, et al. Testosterone regulates tight junction proteins and influences prostatic autoimmune responses. *Horm Cancer*. 2011;2(3):145–156. doi: 10.1007/s12672-010-0063-1
121. Cheng B, Rong A, Zhou Q, Li W. CLDN8 promotes colorectal cancer cell proliferation, migration, and invasion by activating MAPK/ERK signaling. *Cancer Manag Res*. 2019;11:3741–3751. doi: 10.2147/CMAR.S189558
122. Grüne J, Weber B, Staub E, et al. Differential expression of genes encoding tight junction proteins in colorectal cancer: frequent dysregulation of claudin-1, -8 and -12. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(6):651–659. doi: 10.1007/s00384-006-0197-3
123. Cherradi S, Martineau P, Gongora C, Del Rio M. Claudin gene expression profiles and clinical value in colorectal tumors classified according to their molecular subtype. *Cancer Manag Res*. 2019;11:1337–1348. doi: 10.2147/CMAR.S188192
124. Endo Y, Sugimoto K, Kobayashi M, et al. Claudin-9 is a novel prognostic biomarker for endometrial cancer. *Int J Oncol*. 2022;61(5):1–11. doi: 10.3892/ijo.2022.5425
125. Zhuang X, Martin T, Ruge F, et al. Expression of Claudin-9 (CLDN9) in Breast Cancer, the Clinical Significance in Connection with Its Subcoat Anchorage Proteins ZO-1 and ZO-3 and Impact on Drug Resistance. *Biomedicines*. 2023;11(12). doi: 10.3390/biomedicines11123136
126. Davidson B, Doutel D, Holth A, Nymoen D. Claudin-10 is a new candidate prognostic marker in metastatic high-grade serous carcinoma. *Virchows Arch*. 2023;482(6):975–982. doi: 10.1007/s00428-023-03541-6
127. Sun L, Feng L, Cui J. Increased expression of claudin-17 promotes a malignant phenotype in hepatocyte via Tyk2/Stat3 signaling and is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Diagn Pathol*. 2018;13:1–10. doi: 10.1186/s13000-018-0749-1
128. Yang P, Zhang M, Liu X, Pu H. MicroRNA-421 promotes the proliferation and metastasis of gastric cancer cells by targeting claudin-11. *Exp Ther Med*. 2017;14(3):2625–2632. doi: 10.3892/etm.2017.4798
129. Tian X, He Y, Han Z, et al. The Cytoplasmic Expression Of CLDN12 Predicts An Unfavorable Prognosis And Promotes Proliferation And Migration Of Osteosarcoma. *Cancer Manag Res*. 2019;11:9339–9351. doi: 10.2147/CMAR.S229441
130. Zhang X, Wang X, Wang A, et al. CLDN10 promotes a malignant phenotype of osteosarcoma cells via JAK1/Stat1 signaling. *J Cell Commun Signal*. 2019;13:395–405. doi: 10.1007/s12079-019-00509-7
131. Shu Y, Zhang W, Hou Q, et al. Prognostic significance of frequent CLDN18-ARHGAP26/6 fusion in gastric signet-ring cell cancer. *Nat Commun*. 2018;9(1):2447.
132. Ungureanu B, Lungulescu C, Pirici D, et al. Clinicopathologic relevance of Claudin 18.2 expression in gastric cancer: a meta-analysis. *Front Oncol*. 2021;11:643872. doi: 10.3389/fonc.2021.643872
133. Li W, Jeng Y, Yang C. Claudin-18 as a marker for identifying the stomach and pancreatobiliary tract as the primary sites of metastatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(12):1643–1648. doi: 10.1097/PAS.0000000000001583
134. Luo J, Chimg N, Zhou B, et al. CLDN18. 1 attenuates malignancy and related signaling pathways of lung adenocarcinoma in vivo and in vitro. *Int J cancer*. 2018;143(12):3169–3180. doi: 10.1002/ijc.31734
135. Kiyokawa T, Hoang L, Pesci A, et al. Claudin-18 as a promising surrogate marker for endocervical gastric-type carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2022;46(5):628–636. doi: 10.1097/PAS.0000000000001847
136. Primeaux M, Liu X, Gowrikumar S, et al. Claudin-1 interacts with EPHA2 to promote cancer stemness and chemoresistance in colorectal cancer. *Cancer Lett*. 2023;579:216479. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216479
137. Gowrikumar S, Primeaux M, Pravoverov K, et al. A claudin-based molecular signature identifies high-risk, chemoresistant colorectal cancer patients. *Cells*. 2021;10(9):2211. doi: 10.3390/cells10092211
138. Zhao Z, Li J, Jiang Y, et al. CLDN1 increases drug resistance of non-small cell lung cancer by activating autophagy via up-regulation of ULK1 phosphorylation. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2017;23:2906. doi: 10.12659/msm.904177
139. Akizuki R, Maruhashi R, Eguchi H, et al. Decrease in paracellular permeability and chemosensitivity to doxorubicin by claudin-1 in spheroid culture models of human lung adenocarcinoma A549 cells. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Molecular Cell Res*. 2018;1865(5):769–780. doi: 10.1016/j.bbamcr.2018.03.001
140. Hoggard J, Fan J, Lu Z, et al. Claudin-7 increases chemosensitivity to cisplatin through the upregulation of caspase pathway in human NCI-H 522 lung cancer cells. *Cancer Sci*. 2013;104(5):611–618. doi: 10.1111/cas.12135
141. Yang M, Li Y, Ruan Y, et al. CLDN6 enhances chemoresistance to ADM via AF-6/ERKs pathway in TNBC cell line MDAMB231. *Mol Cell Biochem*. 2018;443:169–180. doi: 10.1007/s11010-017-3221-8
142. Li J. Targeting claudins in cancer: diagnosis, prognosis and therapy. *Am J Cancer Res*. 2021;11(7):3406.
143. Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18. 2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2021;32(5):609–619. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.005
144. Romero D. Zolbetuximab moves into the SPOTLIGHT. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(6):354. doi: 10.1038/s41571-023-00773-y
145. Haanen J, Mackensen A, Koenecke C, et al. Abstract CT002: BNT211: a phase I trial to evaluate safety and efficacy of CLDN6 CAR-T cells and CARVac-mediated in vivo expansion in patients with CLDN6-positive advanced solid tumors. *Cancer Res*. 2022;82(12_Supplement):CT002–CT002. doi: 10.1158/1538-7445.AM2022-CT002
146. Torres JB, Knight JC, Mosley MJ, et al. Imaging of Claudin-4 in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Using a Radiolabelled Anti-Claudin-4 Monoclonal Antibody. *Mol imaging Biol*. 2018;20(2):292–299. doi: 10.1007/s11307-017-1112-8
147. Kuwada M, Chihara Y, Luo Y, et al. Pro-chemotherapeutic effects of antibody against extracellular domain of claudin-4 in bladder cancer. *Cancer Lett*. 2015;369(1):212–221. doi: 10.1016/j.canlet.2015.08.019
148. Rabinsky E, Joshi B, Pant A, et al. Overexpressed claudin-1 can be visualized endoscopically in colonic adenomas in vivo. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016;2(2):222–237. doi: 10.1016/j.jcmgh.2015.12.001

ОБ АВТОРАХ

***Бойчук Сергей Васильевич**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49;
ORCID: 0000-0003-2415-1084;
eLibrary SPIN: 8058-6246;
e-mail: boichuksergei@mail.ru

Бикиниева Фирюза Фанисовна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-9012-6525;
eLibrary SPIN: 9014-1478;
e-mail: firuza1995@mail.ru

Копнин Павел Борисович, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-2078-4274;
eLibrary SPIN: 2339-5729;
e-mail: pbkopnin@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

***Sergei V. Boichuk**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 49 Butlerova street, 420012 Kazan, Russia;
ORCID: 0000-0003-2415-1084;
eLibrary SPIN: 8058-6246;
e-mail: boichuksergei@mail.ru

Firyuza F. Bikinieva, MD, Cand Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-9012-6525;
eLibrary SPIN: 9014-1478;
e-mail: firuza1995@mail.ru

Pavel B. Kopnin, Cand Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-2078-4274;
eLibrary SPIN: 2339-5729;
e-mail: pbkopnin@mail.ru;