

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 577.1:616-006

Л.Ф. Гуляева^{1,2}, С.Э. Красильников^{2,3}

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ЭНДОМЕТРИЯ

¹ ФГБУ Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАМН (Новосибирск)² Новосибирский государственный университет (Новосибирск)³ Областной онкологический диспансер (Новосибирск)

Рассмотрены молекулярно-биологические аспекты канцерогенеза эндометрия с анализом научной литературы и собственных экспериментальных данных. Показано, что в этот процесс вовлечены как классические пути сигнальной трансдукции PI3K, Wnt, Bcl-2-регулируемый апоптоз, так и гормональные пути передачи сигнала от ER α к генам-мишеням. Выявлено почти 6-кратное усиление экспрессии гена ингибитора апоптоза Bcl-2 в злокачественных опухолях эндометрия по сравнению с неопухоловой тканью. Уровень экспрессии гена ER α в половине случаев рака эндометрия был выше в опухолевой ткани по сравнению с нетрансформированной тканью. Матричные металлопротеиназы MMP-3, MMP-9, а также ген ангиогенеза IL-8 экспрессируются, главным образом, в злокачественных тканях эндометрия, но не в доброкачественных, что делает их перспективными кандидатами для характеристики опухолей матки.

Таким образом, гены Bcl-2, IL8, ER α и MMPs могут быть маркерами канцерогенеза эндометрия в совокупности с такими белками PI3K- и Wnt- сигнальных путей, как PTEN и β -катенин.

Ключевые слова: рак эндометрия, сигнальная трансдукция, молекулярные маркеры, ER α , гены апоптоза Bcl-2, BAX, гены ангиогенеза IL8 и MMPs

MOLECULAR MECHANISMS OF ENDOMETRIAL CARCINOMA

L.F. Gulyaeva^{1,2}, S.E. Krasilnikov^{2,3}¹ Institute of Molecular Biology and Biophysics, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia³ Novosibirsk Regional Oncological Hospital, Novosibirsk, Russia

Molecular aspects of carcinogenesis of endometrium with analysis of scientific literature and own experimental data are considered. It was shown that in this process are involved as well classical signal transduction pathways like PI3K, Wnt, Bcl-2-regulated apoptosis, as hormonal pathways from ER α to target genes. Gene expression of apoptosis inhibitor Bcl-2 was in 6 folds higher in malignant tumors in comparison with non cancer tissue. Expression level of ER α gene was higher in cancer tissue than in adjacent non-tumor endometrium. Matrix metallo-proteinases MMP-3, MMP-9, and angiogenesis gene IL-8 expressed mainly in malignant endometrial tissues, but not in non-cancer tissues that considers these genes as suitable candidates for the characteristic of endometrial carcinoma.

Thus, Bcl-2, IL8, ER α and MMPs 2 proteins can be appropriate markers of endometrial carcinoma together with the members of PI3K- and Wnt-signal pathways like PTEN and β -catenin.

Key words: cancer of endometrium, signal transduction, molecular markers, ER α , apoptosis genes Bcl-2 and BAX, angiogenesis genes IL8 and MMPs

Рак эндометрия (РЭ) является наиболее частой неоплазией женских репродуктивных органов во многих странах. В современном мире частота возникновения РЭ растет как в России, так и в Новосибирской области. Так, в 2001 г. в Новосибирской области она составляла 19,04, а в 2011 г. — 30,5 на 100 000 населения. Такой прирост заболеваемости отмечается в индустриально развитых странах. Многие исследователи называют причинами роста неблагоприятные экологические условия, образ жизни, а также генетические факторы. Согласно данным Международного общества акушеров и гинекологов (the International Federation of Obstetricians and

Gynecologists) 5-летняя выживаемость больных РЭ после комбинированного лечения составляет 67,7 %, а 22,4 % больных умирает от рецидива и метастазов, т.е. лечение не оказывает эффекта на каждую пятую больную РЭ.

Сегодня ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что успехи в ранней диагностике, лечении и прогнозе онкологических заболеваний, в том числе и РЭ, напрямую связаны с пониманием молекулярно-генетических механизмов развития опухоли. Знание таких механизмов позволяет выявлять специфические для каждого типа опухоли молекулярные мишени, которые могут быть основой, как для диагностики, так и для лечения

заболевания. Патогенез РЭ можно рассматривать с нескольких позиций.

1. Как и любое онкологическое заболевание, РЭ характеризуется изменением экстра- и внутриклеточных сигналов, что сопровождается нерегулируемой активацией многих генов, в том числе, ответственных за клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз.

2. Важной особенностью РЭ является его гормональная природа, т.е. изменение рецепции эстрогенов. Как правило, эти изменения вызваны гиперэстрогенией, что, в свою очередь, напрямую связано с нарушениями синтеза и детоксификации эстрогенов в клетках эндометрия.

3. Изменение внеклеточного матрикса, характеризующееся активной продукцией факторов роста, в том числе и ангиогенных факторов.

1. КЛЕТОЧНЫЕ ТИРОЗИН-КИНАЗЫ В ПЕРЕДАЧЕ КЛЕТОЧНОГО СИГНАЛА И РАК ЭНДОМЕТРИЯ

Практически все клетки многоклеточных организмов постоянно получают сигналы из внеклеточного пространства, передают их и формируют адекватный ответ. В основном, все клеточные процессы, такие как: дифференцировка, деление клеток, энергетический метаболизм, клеточная смерть, реализуемая, главным образом, через апоптоз, а также клеточная адгезия, миграция, поддержание клеточной архитектоники контролируются сложнейшей сетью сигналов. В основе передачи клеточных сигналов или сигнальной трансдукции лежит механизм, основанный на пост-трансляционных модификациях белков, где ключевую роль играет реакция фосфорилирования. Большинство рецепторов, воспринимающих сигналы из межклеточного пространства, являются тирозин-киназами. Принятым обозначением таких рецепторов является RTK (receptor tyrosin kinase). На сегодняшний день у человека идентифицировано 58 RTKs, которые подразделяются на 20 подсемейств [16]. Все рецепторы имеют сходную молекулярную архитектуру: внеклеточный лиганд-связывающий домен, одиночную трансмембранную спираль, цитоплазматический участок, который содержит тирозин-киназный домен и доломембранный регуляторный участок. Воспринимая внеклеточный сигнал, рецепторы димеризуются, становятся активными протеин-киназами и фосфорилируют нижестоящие молекулы. Основной путь сигнальной трансдукции, где ключевыми передатчиками сигналов являются EGFR-RAS-RAF-MAP-киназы, активируется во многих типах опухолей (рис. 1).

Так, мутации в онкогене *K-RAS* и/или гене β -катенина характерны для РЭ [20]. Оказалось, что для РЭ важным сигнальным путем является также PI3K фосфоинозитол-киназный путь [27, 14]. Этот киназный путь является одним из важнейших сигнальных каскадов, регулирующих клеточный рост, выживание и метаболизм. Он был открыт

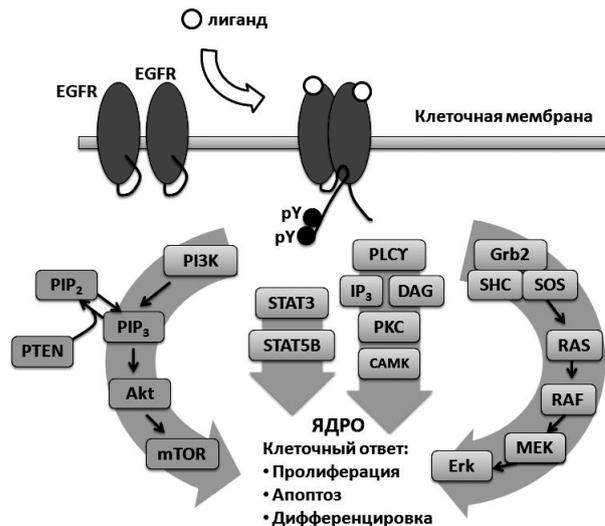


Рис. 1. Схематическое представление передачи клеточного сигнала к ядру.

более 20-ти лет назад, когда было показано усиление активности липидной киназы PI3K. Позднее было показано усиление ее активности во многих раковых клетках. Из идентифицированных на сегодняшний день киназ выделяют 3 класса PI3K, различающихся по структуре и функциям, из них класс IA PI3K чаще всего ассоциирован с возникновением рака [5]. Известно 3 гена этого класса: PIK3R1, PIK3R2 и PIK3R3, которые бывают часто активированными в опухолевых клетках человека за счет соматических мутаций. Киназный каскад IA PI3K-mTOR активируется, главным образом, сигналами, идущими через рецепторы тирозин-киназ. Киназа PI3K может также стимулироваться активированным белком Ras или рецепторами G-белков. Образовавшийся продукт реакции PIP₃ является гидроксированным по 3-й позиции PIP₂. Раковый супрессор PTEN (phosphatase and tensin homolog, deleted on chromosome ten) дефосфорилирует PIP₃ до PIP₂, терминируя, таким образом, PI3K-сигнальный путь. Таким образом, PTEN функционирует как липидная фосфатаза, дефосфорилирующая фосфоинозитол 3,4,5-фосфат по 3'-позиции. Тогда выключение функции PTEN ведет к нерегулируемой активации PI3K. Установлено, что потеря функции этого белка регистрируется в 55 % случаев атипичной гиперплазии и 83 % карциномы эндометрия [19]. Наряду с этими повреждениями, активирующие мутации в киназе PI3K наблюдаются в 25 – 30 % случаев РЭ [6]. Ингибирование этого пути, особенно на его начальных этапах, является на сегодня ключевой стратегией таргетной терапии рака. Аналогичная стратегия разрабатывается и для лечения гинекологических неоплазий [15, 22].

Важно отметить, что наряду с нарушением регуляции митоген-активируемых путей происходит ингибирование апоптоз-опосредованных сигналов и активация ангиогенеза. Во многих опухолях, в том числе и при РЭ регистрируется ингибирование апоптоза [3].

Для исследования молекулярно-генетических повреждений в злокачественных опухолях эндометрия мы определяли экспрессию генов в тканях больных РЭ из зоны опухолевого очага, удаленной в ходе хирургического вмешательства. Нормальными образцами считали ткань эндометрия из наименее измененных удаленных участков одного и того же пациента. Операционный материал получали в гинекологическом отделении Новосибирского областного онкологического диспансера. Диагноз верифицирован гистологическим исследованием. Преобладающим гистологическим типом опухолей эндометрия являлась аденокарцинома тела матки в основном второй и третьей стадии злокачественности. Средний возраст больных РЭ составлял $57,6 \pm 5,6$ лет.

Забор материала проводился с согласия больных и протоколировался по стандартам этического комитета Российской Федерации. Эксперименты соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета НИИ МББ СО РАМН, разработанными в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. все лица, участвующие в исследовании, дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Методом мультиплексной ОТ-ПЦР мы определили экспрессию генов антиапоптотического *BCL-2*, проапоптотического *BAX* и *IL-8* в 11-ти образцах рака эндометрия (табл. 1).

Как видно, в опухолевых тканях рака эндометрия регистрируется почти 6-кратное усиление экспрессии гена *Bcl-2* по сравнению с неопухолевой тканью больных РЭ. Мы не выявили заметных различий в экспрессии гена *BAX* среди нормального эндометрия и РЭ. Вполне возможно, что в данном типе злокачественных опухолей, несмотря на *Bcl-2*-зависимую супрессию апоптоза, регистрируется экспрессия *BAX*. Эти данные могут косвенно свидетельствовать о существовании двух альтернативных путей апоптоза в трансформированных клетках матки, либо белок *BAX* в исследуемом случае выполняет другую, помимо индукции апоптоза, функцию. Наши результаты подтверждают исследования других авторов, показавших повышенную экспрессию гена *BCL-2* в 60 % случаев злокачественных опухолей эндометрия, причем авторы обсуждают прогностическое

значение *Bcl-2* и *p53* как маркеров агрессивности РЭ [9].

Повышенная экспрессия генов ангиогенеза, в том числе *IL8*, может служить показателем злокачественного потенциала опухоли и ее способности к метастазированию [12]. В исследуемых образцах РЭ регистрировалось почти 2-кратное усиление экспрессии гена *IL8*, отвечающего за ангиогенез, что может свидетельствовать об агрессивности и высоком метастатическом потенциале исследуемых опухолей (табл. 1). В пользу этого утверждения говорят современные исследования факторов ангиогенеза при раке эндометрия, показавшие высокую экспрессию данных факторов [17].

2. ГОРМОНАЛЬНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

Наряду с нарушениями в сигнальных путях, регулирующих пролиферацию и апоптоз, важную роль в патогенезе рака эндометрия играют гормональные сигнальные пути. Возникновение злокачественных новообразований женской репродуктивной сферы может происходить на фоне нарушенного баланса между концентрацией эстрогенов и эстрогеновых рецепторов (ERs), которые через рецептор-опосредованное изменение транскрипции генов регулируют клеточный цикл [18, 13]. Нарушение регуляции клеточного деления через активацию ER является основной концепцией гормонального канцерогенеза промоторного типа.

К настоящему времени накапливается все больше сведений о том, что в гормонозависимых опухолях человека гормональные пути передачи клеточного сигнала к генам-мишеням пересекаются с другими клеточными сигналами, причем возникает взаимоконтроль сигнальных путей. Так, при раке эндометрия, таким примером может служить взаимодействие *Wnt/W-катенин*-сигнального и гормонозависимых путей [26]. Показано, что сигналы от ER α могут пересекаться с *PI3K*-каскадом, таким образом, оказывая не прямое влияние на *Wnt*-сигнальный путь [10]. Взаимодействие ER α с белком *p85 (PIK3R2)*, регуляторной субъединицей *PI3K*, активирует *AKT1*, результатом чего является ингибирование белка *GSK-3 β* . Такое взаимодействие предотвращает N-терминальное фосфорилирование по остаткам *Ser/Thr* белка β -катенина, что усиливает стабилизацию белкового комплекса и стимулирует транслокацию β -катенина в ядро, где происходит активация транскрипционных факторов *TCF/LEF* и экспрессия *Wnt* генов-мишеней. Поэтому

Таблица 1

Содержание мРНК генов *BCL-2*, *BAX* и *IL-8* в тканях эндометрия

Образцы	Количество мРНК <i>BCL-2</i> (условные единицы)	Количество мРНК <i>BAX</i> (условные единицы)	Количество мРНК <i>IL-8</i> (условные единицы)
Рак эндометрия (n = 11)	$0,87 \pm 0,23^*$	$0,11 \pm 0,08$	$0,42 \pm 0,11^*$
Нормальный эндометрий (n = 11)	$0,12 \pm 0,05$	$0,14 \pm 0,11$	$0,18 \pm 0,09$

Примечание: приведены средние значения \pm SD. * – достоверность различий ($p < 0,05$).

β-катенин в совокупности с эстрогеновыми рецепторами рассматриваются как маркеры рака эндометрия [20]. Интересным является тот факт, что прогестерон, напротив, ингибирует Wnt/β-катенин [25].

Экспрессия эстрогеновых рецепторов в опухолях женской репродуктивной сферы является важным показателем с нескольких точек зрения. В первую очередь, выявление повышенной экспрессии ERα свидетельствует о гормональной природе опухоли и является важным критерием, определяющим гормональную терапию заболевания. С современных позиций, определение гормонального статуса опухоли указывает также на возможный механизм канцерогенеза в опухоли. Так, отсутствие экспрессии ERα в опухоли говорит в пользу вовлеченности других сигнальных путей, напрямую не связанных с рецепцией эстрогенов. Для этого типа опухолей, например при раке молочной железы, определяемых как triple negative (ER⁻, RP⁻, Her2/neu⁻) к настоящему времени не разработано эффективных подходов к лечению, тогда как такие опухоли являются наиболее агрессивными [7].

Мы определили экспрессию гена ERα в 80-ти образцах рака эндометрия с использованием методов мультиплексной ОТ-ПЦР и ОТ-ПЦР с детекцией в реальном времени (табл. 2).

Таблица 2
Содержание мРНК гена ERα в тканях эндометрия

№ группы	Ткань эндометрия	мРНК ERα
1 (n = 47)	опухоль	2,61 ± 0,90*
1 (n = 47)	норма	1,04 ± 0,80
2 (n = 18)	опухоль	1,29 ± 0,50*
2 (n = 18)	норма	2,97 ± 0,90
3 (n = 15)	опухоль	1,36 ± 0,08
3 (n = 15)	норма	1,37 ± 0,09

Примечание: приведены средние значения ± SD. * – достоверность различий (p < 0,01).

По степени выраженности экспрессии ERα опухоли были разделены на 3 группы. У пациенток с диагнозом РЭ повышение уровня экспрессии гена ERα в опухолевых тканях в 1,9 – 2,9 раз было отмечено в 47 образцах (58,8 %, группа № 1), обратная картина наблюдалась у 18 больных (22,5 %, группа № 2) и у 15 (18,7 %, группа № 3) уровень экспрессии ERα не изменялся. Из полученных результатов видно, что в половине случаев уровень экспрессии гена ERα выше в опухолевой ткани по сравнению с нетрансформированной тканью, что может также свидетельствовать о гормональной природе опухолей эндометрия. Подтверждением гормональной природы злокачественных опухолей эндометрия являлось повышение уровня экспрессии гена CYP19 в опухолевой ткани в 2,4 – 3,1 раз (p < 0,01) относительно прилежащей нетрансформированной ткани (данные не приведены). Этот факт может быть основанием для определения стратегии лечения данных опухолей с применением ингибиторов ароматазы [2, 4].

Известно, что в матке, так же, как и в молочной железе, эстрогены стимулируют пролиферацию клеток, кроме того, в гиперплазированных тканях было отмечено увеличение экспрессии гена ERα [23]. Снижение уровня экспрессии, а также отсутствие изменений может свидетельствовать об обратном, т.е. о негормональной природе опухоли. Нельзя также исключить и того факта, что данные опухоли носят гормональный характер, а снижение экспрессии гена ERα может быть компенсировано постоянно поддерживаемой высокой концентрацией эстрогенов, например, за счет увеличения активности ароматазы или стероидной сульфатазы [1, 21]. В пользу этого предположения говорит тот факт, что во всех образцах эндометрия регистрируется высокая экспрессия ароматазы.

3. МАТРИЧНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ И РАК ЭНДОМЕТРИЯ

Эстрогены считаются потенциальными стимуляторами экспрессии матричных металлопротеиназ (ММП) [11]. Потеря контроля над экспрессией этих ферментов может приводить к различным патологическим процессам, в том числе к опухолевой прогрессии, поскольку ММП принимают непосредственное участие в выходе депонированных факторов роста, регуляции апоптоза, они обладают мощным ангиогенным эффектом и участвуют в поддержании жизнеспособности опухолевых клеток, а также подавляют иммунный ответ [24].

Согласно современным представлениям, ММП вовлечены во многие физиологические и патологические процессы. Некоторые классы ММП, такие, как ММП-2, ММП-3, ММП-9, активируются в различных типах опухолей, что, в свою очередь, определяет степень инвазивности опухоли и способность их к метастазированию. Неспособность должным образом регулировать ММП эндометрия нарушает нормальное функционирование эндометрия, что может привести к развитию рака. Недавние исследования показали, что потеря целостности структуры ткани является предпосылкой для развития опухоли. Было показано, что воздействие ММП-3 стимулирует появление активных форм кислорода (ROS), которые дестабилизируют геном и вызывают эпителий-мезенхимную модуляцию, что ведет к злокачественной трансформации [5].

С помощью мультиплексной ОТ-ПЦР мы определили экспрессию ММП-2, ММП-3, ММП-9 в злокачественных и прилежащих к ним нетрансформированных тканях эндометрия (n = 15) и миомы матки (n = 8). При анализе уровня экспрессии металлопротеиназ установлено, что профиль экспрессии ММП в разных типах опухолей матки различается. Так ММП-2 одинаково эффективно экспрессируются в злокачественных тканях эндометрия и в тканях миомы (данные не приведены). Напротив, ММП-3 экспрессируется, главным образом, в раковых тканях эндометрия, тогда как в миоме ее экспрессия выражена слабее, а у больных № 18, 21, 23 она вообще отсутствует (рис. 2).

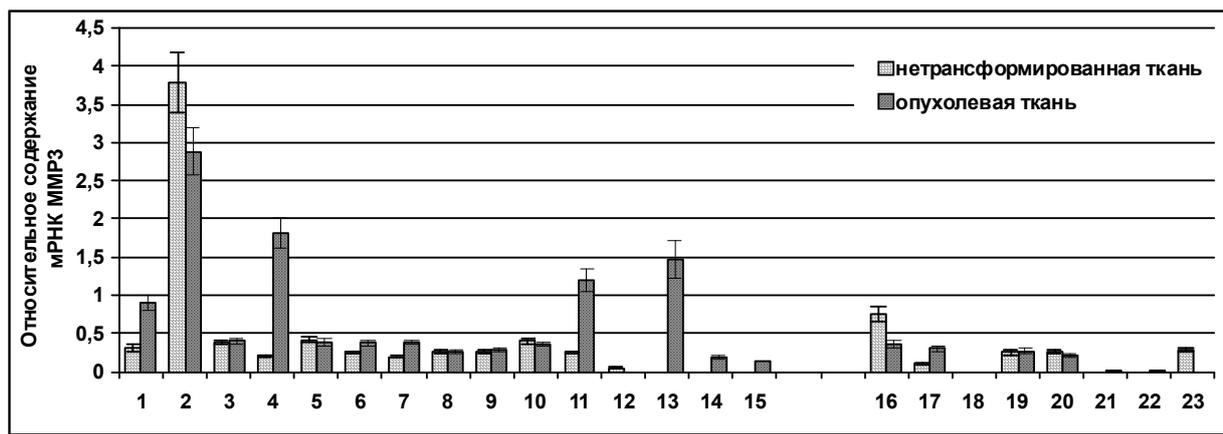


Рис. 2. Относительный уровень мРНК MMP-3 в опухолевых и нетрансформированных тканях. 1–15 образцы, взятые у женщин, больных раком эндометрия, 16–23 – миомой матки.

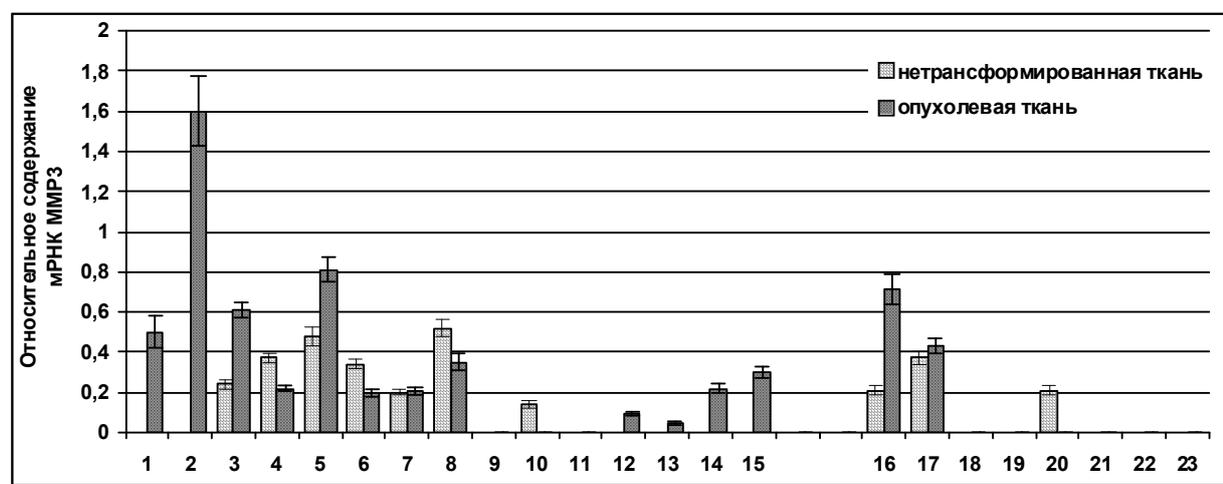


Рис. 3. Относительный уровень мРНК MMP-9 в опухолевых и нетрансформированных тканях. 1–15 образцы, взятые у женщин, больных раком эндометрия, 16–23 – миомой матки.

В злокачественных тканях больных № 1, 2, 4, 11, 13 наблюдается достаточно высокая экспрессия MMP-3. Анализ экспрессии MMP-9 показал, что эта металлопротеиназа также выражено экспрессируется в тканях рака эндометрия (№ 1, 2, 3, 5, 8, 14, 15), тогда как в миоме лишь в двух случаях (рис. 3).

Таким образом, MMP-3 и MMP-9 экспрессируются, главным образом, в злокачественных тканях эндометрия, в доброкачественных опухолях миометрия — в меньшей степени. Исходя из этого, можно заключить, что данные металлопротеиназы могут быть подходящими кандидатами для характеристики опухолей матки. Интересным вопросом, требующим специального исследования, является установление корреляции между гормональным статусом опухолей эндометрия и экспрессией MMPs.

Обобщая данные научной литературы, а также собственные экспериментальные исследования, можно сделать вывод, что в патогенез рака эндометрия вовлечены как классические пути сигнальной трансдукции PI-2K, Wnt, Bcl-2-зависимый апоптоз, так и гормональные пути

активации ERα и его генов-мишеней, в том числе и MMPs. Выявление ключевых молекул-мишеней таких сигнальных путей открывает широкие перспективы как для диагностики, так лечения и прогноза злокачественных опухолей человека, в том числе и рака эндометрия. В результате проведенных исследований показано, что в опухолевых тканях матки отмечалась высокая экспрессия гена ингибитора апоптоза Bcl-2 по сравнению с нормальными тканями. Повышенная экспрессия генов *IL8* и *MMP3*, *MMP9*, участвующих в ангиогенезе, регистрировалась в большей степени в злокачественных опухолевых тканях. На основании полученных результатов можно заключить, что гены *Bcl-2*, *IL8*, *ERα* и *MMPs* могут рассматриваться как маркеры онкогенеза эндометрия наряду с белками PTEN и β-катенин, участвующими в PI3K- и Wnt-зависимых каскадах передачи клеточного сигнала.

Работа поддержана грантом Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.», № НК-543П, гос. контракт № П600.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуляева Л.Ф., Красильников С.Э. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза рака эндометрия // Сибирский онкологический журнал. — 2007. — Прил. 1. — С. 55–59.
2. Патогенетическое обоснование и результаты комплексной терапии рака эндометрия с использованием ингибиторов ароматазы / Н.В. Бочкарева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. — 2007. — Прил. 1. — С. 20–23.
3. Apoptosis and apoptosis-related proteins in human endometrium / T.E. Vaskivuo [et al.] // Mol. Cell. Endocrinol. — 2000. — Vol. 165. — P. 75–83.
4. Aromatase inhibitor letrozole in synergy with curcumin in the inhibition of xenografted endometrial carcinoma growth / Y.J. Liang [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2009. — Vol. 19, N 7. — P. 1248–1252.
5. Bissell M.J., Kenny P.A., Radisky D.C. Microenvironmental regulators of tissue structure and function also regulate tumor induction and progression: The role of extracellular matrix and its degrading enzymes // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. — 2005. — Vol. 70. — P. 343–356.
6. Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway // Science. — 2002. — Vol. 296. — P. 1655–1657.
7. Carey L.A. Directed therapy of subtypes of triple-negative breast cancer // Oncologist. — 2010. — Vol. 5. — P. 59–46.
8. Courtney K.D., Corcoran R.B., Engelman J.A. The PI3K pathway as drug target in human cancer // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 28. — P. 1075–1083.
9. Dobrzycka B., Terlikowski S.J., Garbowicz M. The prognostic significance of the immunohistochemical expression of P53 and BCL-2 in endometrial cancer // Folia Histochem. Cytobiol. — 2011. — Vol. 49, N 4. — P. 631–635.
10. Estradiol inhibits GSK3 and regulates interaction of estrogen receptors, GSK3, and beta-catenin in the hippocampus / P. Cardona-Gomez [et al.] // Mol Cell Neurosci. — 2004. — Vol. 25. — P. 363–373.
11. Extracellular matrix metalloproteinase inducer regulates metalloproteinases in human uterine endometrium / A.G. Braundmeier [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabolism. — 2006. — Vol. 91. — P. 2358–2365.
12. Folkman J. Fundamental concepts of angiogenic process // Current mol. med. — 2003. — Vol. 3. — P. 643–651.
13. Foxa E.M., Andradeb J., Shupnik M.A. Novel actions of estrogen to promote proliferation: Integration of cytoplasmic and nuclear pathways // Steroids. — 2009. — Vol. 74. — P. 622–627.
14. Georgescu M.-M. PTEN tumor suppressor network in PI3K-Akt pathway control // Genes & Cancer. — 2011. — Vol. 1, N 12. — P. 1170–1177.
15. Horowitz N., Matulonis U.A. New biologic agents for the treatment of gynecologic cancers // Hematol./ oncol. clinics North America. — 2012. — Vol. 26, N 1. — P. 133–156.
16. Lemmon M.A., Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases // Cell. — 2010. — Vol. 141. — P. 1117–1134.
17. Mannelqvist M., Stefansson I.M., Bredholt G. Gene expression patterns related to vascular invasion and aggressive features in endometrial cancer // Am. J. pathol. — 2011. — Vol. 178, N 2. — P. 861–871.
18. Marino M., Galluzzo P., Ascenzi P. Estrogen signaling multiple pathways to impact gene transcription // Curr. Genomics. — 2006. — Vol. 7, N 8. — P. 497–508.
19. Mutter G.L., Lin M.C., Fitzgerald J.T. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers // J. Natl. Cancer Inst. — 2000. — Vol. 92. — P. 924–930.
20. Novel molecular profiles of endometrial cancer – new light through old windows / A. Doll [et al.] // J. Steroid Biochem. & Mol. Biol. — 2008. — Vol. 108. — P. 221–229.
21. Purohita A., Woob L.W. L., Potterb B.V.L. Steroid sulfatase: A pivotal player in estrogen synthesis and metabolism // Mol. Cell. Endocrinol. — 2011. — Vol. 340. — P. 154–160.
22. Rauh-Hain J.A., Del Carmen M.G. Treatment for advanced and recurrent endometrial carcinoma: combined modalities // Oncologist. — 2010. — Vol. 15. — P. 852–861.
23. Thomas C., Gustafsson J.A. The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy // Nat. Rev. Cancer. — 2011. — Vol. 11, N 8. — P. 579–608.
24. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry // Circ. Res. — 2003. — Vol. 92. — P. 827–839.
25. Wang Y., Hanifi-Moghaddam P., Hane-kamp E.E. Progesterone inhibition of Wnt/beta-catenin signaling in normal endometrium and endometrial cancer // Clin Cancer Res. — 2009. — Vol. 15. — P. 5784–5793.
26. Wnt/B-catenin and sex hormone signaling in endometrial homeostasis and cancer / Y. Wang [et al.] // Oncotarget. — 2010. — Vol. 1, N 7. — P. 674–684.
27. Zhang S., Yu D. PI(3)king apart PTEN's role in cancer // Clin Cancer Res. — 2010. — Vol. 16. — P. 4325–4330.

Сведения об авторах

Гуляева Людмила Федоровна – зав. лабораторией молекулярных механизмов канцерогенеза, д.б.н., профессор; Федеральное государственное бюджетное учреждение «НИИ Молекулярной биологии и биофизики СО РАМН» ул. Академика Тимакова 2 (630117, г. Новосибирск, тел.: 383-334-88-40, Факс: 383-335-98-47, электронная почта: gulyaeva@soramn.ru, lfgulyaeva@ngs.ru)

Красильников Сергей Эдуардович – зав. гинекологическим отделением, д.м.н., профессор; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной онкологический диспансер; ул. Плехотного, 2, (630108, г. Новосибирск, телефон (383) 343-32-89, электронная почта: krasilnikov@ngs.ru)