

ОБЗОРЫ

УДК: 618.14-006.6+616-008.9:577.121]-092-037

РЕЦЕПТОРЫ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ И АДИПОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ПРОГНОЗЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Н.В. Юнусова¹, И.В. Кондакова¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, А.Л. Чернышова¹,
Е.В. Шаншашвили¹

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5,
e-mail: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru¹

В обзоре обсуждается роль рецепторов ростовых факторов (инсулиноподобного фактора роста и трансформирующего фактора роста beta) и адипокинов (лептина и адипонектина) в патогенезе рака эндометрия на фоне метаболического синдрома. Нижележащим эффектором активируемых ростовыми факторами и данными цитокинами сигнальных путей является циклооксигеназа-2. Представляется весьма перспективным изучение более детальных механизмов вовлеченности этих протеинов в патогенез рака эндометрия на фоне метаболического синдрома с поиском новых биологических прогностических биомаркеров у этой категории больных.

Ключевые слова: рецепторы ростовых факторов, рецепторы адипокинов, циклооксигеназа-2, рак эндометрия, метаболический синдром.

GROWTH FACTOR AND ADIPOKINE RECEPTORS IN PATHOGENESIS AND PROGNOSIS OF ENDOMETRIAL CANCER IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

N.V. Yunusova¹, I.V. Kondakova¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, A.L. Chernyshova¹, E.V. Shanshashvili¹
Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk¹
Siberian State Medical University, Tomsk²
5, Kooperativny Street, 63405-Tomsk, Russia,
e-mail: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru¹

The role of growth factor receptors (insulin-like growth factor and transforming growth factor-beta) and adipokine receptors (leptin and adiponectin) in pathogenesis of endometrial cancer under conditions of metabolic syndrome is discussed. Cyclooxygenase-2 is an effector of signaling pathways activated by growth factors and cytokines. The detailed study of the mechanisms involving these proteins in pathogenesis of endometrial cancer in patients with metabolic syndrome and search for new biological prognostic markers appear to be promising.

Key words: growth factor receptors, adipokine receptors, cyclooxygenase-2, endometrial cancer, metabolic syndrome.

Метаболический синдром (МС) широко распространен среди населения развитых стран. Больные с МС в большей степени, чем в популяции в целом, предрасположены к развитию ряда злокачественных новообразований [1, 4]. В литературе в этом аспекте наиболее часто упоминаются рак эндометрия (РЭ), рак молочной железы (РМЖ) в постменопаузе, рак ободочной кишки как для мужчин, так и для женщин. Кроме того, данные эпидемиологических, экспериментальных, трансляционных и клиниче-

ских исследований поддерживают гипотезу о том, что метаболический синдром является не только важным фактором риска развития некоторых типов рака, но и вовлечен в процессы прогрессирования опухолей [10, 22, 30]. Большинство трансляционных и экспериментальных исследований о связи МС с молекулярными механизмами развития рака выполнены на клеточных линиях или на клиническом материале РМЖ, однако другие типы рака, ассоциированного с метаболическим синдромом,

в частности РЭ, изучены слабо. Рак эндометрия занимает 3-е место в структуре онкологической заболеваемости женского населения Российской Федерации и характеризуется высокими темпами прироста за последние 10 лет – 34,2 %. Это обуславливает актуальность проведения более детального изучения молекулярных механизмов вовлеченности метаболического синдрома в процессы опухолевого роста, которые исследованы недостаточно.

Рецепторы ростовых факторов и адипокинов в патогенезе злокачественных новообразований

Имеющиеся литературные данные позволяют полагать, что влияние МС на опухолевые клетки опосредуется через стимуляцию экспрессии ростовых и транскрипционных факторов, что в комплексе обуславливает активацию множества сигнальных путей, ответственных за процессы пролиферации, апоптоза, неоангиогенеза, клеточную подвижность и адгезию, формирование инвазивного потенциала и химиорезистентности [3]. Одним из путей влияния метаболического синдрома на опухолевые клетки может являться система инсулиноподобных факторов роста (ИФР-система), включающая инсулиноподобные факторы роста (IGF-I, IGF-II), шесть связывающих инсулиноподобные факторы роста белков (IGFBPs), тирозинкиназный рецептор IGF-IR, а также протеазу, расщепляющую IGFBP-4 и IGFBP-5 – PAPP-A, которая находится в тесной связи со всеми этими процессами [11, 20].

Для прогрессирования рака эндометрия важен также уровень экспрессии рецепторов трансформирующего фактора роста бета – TGF β -1R, TGF β -2R. Данные рецепторы активируются соответствующими лигандами – TGF-beta 3 типов. Тем или иным образом активированные TGF-beta димеризуются и в такой форме связываются с рецептором второго типа, который присоединяет и фосфорилирует рецептор первого типа. Рецептор первого типа впоследствии присоединяет и фосфорилирует R-SMAD рецептор. Один из R-SMAD, SMAD3, вовлекается в индуцирование апоптоза. R-SMAD далее связывается с SMAD4 и формирует гетеродимерный комплекс. Этот комплекс входит в клеточные ядра, где действует как транскрипционный фактор для разных генов, включая те гены, которые активируют митоген-активируемый протеинкиназный путь, который является пусковым механизмом апоптоза. В нор-

мальных клетках TGF-beta, действуя через свой рецептор, блокирует клеточный цикл на G1 стадии, останавливая пролиферацию, индуцирует апоптоз или дифференцировку. Однако в злокачественных клетках TGF-beta сигнальный путь существенно изменен [5]. В новообразованиях эпителиального происхождения как сами опухолевые клетки, так и опухолевое микроокружение секретируют значительные количества TGF-beta, которые через свои рецепторы ингибируют апоптоз, индуцируют ангиогенез, существенно модифицируют местный иммунный ответ на растущую опухоль. Для ряда новообразований показано, что TGF-beta индуцируют эпителиально-мезенхимальный переход с формированием химио-радиорезистентных клеточных клонов мезенхимальноподобного и похожего на стволовые клетки фенотипа [8]. Таким образом, в опухолях TGF-beta действует преимущественно как опухолевый промотор.

При МС формируется комплекс гормонально-метаболических нарушений, включающий гипергликемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, гиперинсулинемию, гиперлептинемия, снижение уровня сывороточного адипонектина и другие нарушения. Причем в отношении влияния на экспрессию ростовых факторов, по-видимому, наиболее значимы изменения сывороточного и тканевого уровней важнейших адипокинов лептина и адипонектина и их рецепторов у больных с метаболическим синдромом. Рецептор лептина (Ob-R) относится к первому классу цитокиновых рецепторов. В результате альтернативного сплайсинга гена экспрессируются 6 изоформ рецептора. Длинная, полностью активная изоформа рецептора (Ob-Rb) экспрессируется, главным образом, в гипоталамусе и, как предполагают, регулирует энергетический гомеостаз, аппетит и т.д. Короткая форма рецептора (Ob-Ra) экспрессируется в различных тканях [13]. Как полагают, протеолиз преимущественно Ob-Rb приводит к появлению растворимой формы рецептора лептина (sOb-R), не содержащей трансмембранной части и состоящей исключительно из внеклеточного лиганд-связывающего домена рецептора. Данный вид рецептора выявлен в ряде биологических жидкостей, в том числе и в сыворотке крови, его уровень обратно пропорционален степени ожирения и уровню лептина в сыворотке крови [23]. Только длинная изоформа рецептора лептина

способна полностью трансдуцировать сигнал от лиганда (лептина) к клетке и включает активацию, главным образом, JAK/STAT сигнального пути. Показано, что эффекты лептина опосредуются через активацию 2 видов рецепторов с вовлечением множества сигнальных путей, ответственных в том числе за повышение экспрессии ряда ростовых факторов, а именно IGFs [12, 24, 27]. Данные литературы также свидетельствуют об активации, по крайней мере, 3 общих сигнальных путей (PI3K/Akt/mTOR путь, а также пути с вовлечением малых ГТФ-аз, ассоциированных с клеточной подвижностью – Ras1- и Cdc42-опосредованный) как через рецепторы лептина, так и через IGF-IR во многих опухолевых клеточных линиях. Принимая во внимание, что экспрессия IGFs может быть как NF-κappaB, так и HIF-1-зависимой, связь между метаболическим синдромом и ИФР-системой может быть опосредована через активацию лептин-транскрипционных факторов, в частности HIF-1-альфа [6, 16, 25].

Функциональным антагонистом лептина является адипонектин, эффекты которого опосредуются через активацию 2 видов соответствующих рецепторов – AdipoR1 и AdipoR2. Содержание этих рецепторов в опухолях достаточно вариативно. В гормонозависимых опухолях, патогенез которых ассоциирован с МС, рецепторы лептина и адипонектина рассматриваются как мишени для таргетной терапии и в качестве особых прогностических факторов у больных с метаболическими нарушениями [19, 28, 29].

Циклооксигеназа-2 в патогенезе злокачественных опухолей, ассоциированных с метаболическим синдромом

Рассмотрение такого фермента, как циклооксигеназа, в контексте патогенеза рака эндометрия на фоне МС и связи с рецепторами ростовых факторов и адипокинов (лептина и адипонектина) обусловлено тем, что индуцибельная форма этого фермента – циклооксигеназа-2 – является нижележащим эффектором вследствие лептин-индуцированной активации этого фермента посредством трех сигнальных путей: JAK/STAT3, MAPK-ERK и PI3K/AKT [12]. PI3K/Akt/mTOR сигнальный путь, а также сигнальный путь с вовлечением митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK/ERK) также классически активируются через IGF-IR [3]. Показано, что в опухолевых клет-

ках TGF-beta-1R сигнальный путь значительно изменен, и, например, в клетках гепатоцеллюлярной карциномы гиперэкспрессия компонентов MAPK/ERK сигнального пути приводит к резистентности данного типа клеток к TGF-beta-индуцированному апоптозу [9]. Таким образом, циклооксигеназа-2 является эффектором от множества сигнальных путей, активируемых как через рецепторы лептина и адипонектина, так и через некоторые рецепторы ростовых факторов.

Экспрессия рецепторов ростовых факторов и адипокинов при раке эндометрия

Преимущественно длинная форма рецептора лептина (Ob-Rb) экспрессируется во многих клеточных линиях эндометриальной карциномы человека, а экспрессия обоих видов рецепторов выявлена на клиническом материале эндометриальных карцином и четко коррелировала с индексом массы тела [17]. На различных клеточных линиях рака эндометрия получены данные об ингибировании адипонектином лептин-индуцированной пролиферации, инвазии, избыточной клеточной подвижности и индукции апоптоза. Показано, что в нормальном и малигнизированном эндометрии присутствуют 2 типа рецепторов к адипонектину, экспрессия их снижена в малигнизированном эндометрии и коррелирует с уровнем экспрессии рецепторов прогестерона, а сниженная экспрессия AdipoR1 ассоциировалась с миометриальной инвазией и метастатическим поражением лимфатических узлов [19, 28].

Mc Campbell et al. впервые была описана высокая экспрессия и активация IGF-1R, а также компонентов фосфатидилинозитол-3 фосфат киназного/Akt пути в образцах атипичного гиперплазированного эндометрия и аденокарциномах эндометрия [18]. Имеется лишь несколько публикаций, где компоненты TGFbeta сигнального пути исследовались в контексте клинических аспектов или прогноза при раке эндометрия. В исследовании D. Piestrzewicz-Ulanska et al. было показано, что в аденокарциномах со значительной миометриальной инвазией уровень TGF-beta-2R был значительно выше, а уровень SMAD2 и SMAD4 – значительно ниже по сравнению с неинфильтрирующими миометриями карциномами [21]. Однако до настоящего времени в литературе не обсуждалась прогностическая значимость IGF-IR, TGF-beta-1R и -2R при раке эндометрия, а также у больных с метаболическим синдромом.

Экспрессия циклоксигеназы-2 при предраковых заболеваниях и раке эндометрия: молекулярные маркеры прогрессирования эндометриальной гиперплазии и рака эндометрия

Имеется несколько работ, где экспрессия циклоксигеназы-2 (иммуногистохимические исследования) изучалась как при предраковых заболеваниях, так и при раке эндометрия. Показано, что у больных в постменопаузе как эпителиальная, так и стромальная экспрессия циклоксигеназы-2 была значительно выше в малигнизированных полипах по сравнению с доброкачественными [7]. В работе A. Steinbakk et al. было показано, что в комбинации с морфометрическими параметрами экспрессия циклоксигеназы-2 в гиперплазированном эндометрии обладает хорошей прогностической значимостью [26]. При исследовании экспрессии циклоксигеназы-2 в карциномах эндометрия получены достаточно разноречивые данные. Так, по данным V.H. Jongen et al., данный фермент экспрессировался в 34 % случаев [14], однако, по мнению других авторов, – значительно чаще – в 72–97 % [2, 15]. Причем в исследовании Н.А. Болдарян с соавт. выявлено более яркое мембранное окрашивание в инвазивных структурах опухоли [2]. В серозно-папиллярных, светлоклеточных карциномах отмечалось более интенсивное мембранное окрашивание, чем в эндометриоидных карциномах. При проведении анализа по Каплан – Майеру выявлена связь между экспрессией циклоксигеназы-2 в опухоли и выживаемостью больных: при отсутствии экспрессии общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость была значительно выше, по сравнению с больными с отчетливой экспрессией фермента (более 2 баллов по 5-балльной шкале) [2]. Однако в других исследованиях прогностической значимости фермента и связи его экспрессии с другими параметрами не выявлено [14, 15]. Кроме того, связь с метаболическим синдромом не была проанализирована ни в одном исследовании. Полученные данные, безусловно, свидетельствуют о необходимости продолжения исследований по выяснению роли циклоксигеназы-2 в патогенезе рака эндометрия с выявлением, возможно, новых прогностических факторов у больных раком эндометрия.

Проведенный анализ современного состояния проблемы показал, что вопросы патогенеза рака эндометрия обсуждаются во взаимосвязи с ме-

таболическим синдромом, однако молекулярные механизмы развития этой патологии не изучены. Широко обсуждается также роль компонентов ИФР-системы, рецепторов TGF-beta в патогенезе и прогнозе данных новообразований. Литературные данные свидетельствуют об активации одних и тех же сигнальных молекул как через рецепторы ростовых факторов, так и через рецепторы лептина на клетках опухоли и микроокружения и об ингибировании этой активации полностью или частично через рецепторы адипонектина. Ниже лежащим эффектором активируемых ростовыми факторами и данными цитокинами сигнальных путей является циклоксигеназа-2. Таким образом, представляется весьма перспективным изучение более детальных механизмов вовлеченности этих протеинов в патогенез рака эндометрия на фоне метаболического синдрома с поиском новых биологических прогностических биомаркеров у этой категории больных.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 14-04-91150 ГФЕИ_а).

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность, перспективы. СПб.: Наука, 2004. 150 с.
2. Болдарян Н.А., Пожарисский К.М., Винокуров В.Л. и др. Прогностическое значение уровня экспрессии циклоксигеназы (COX-1, COX-2) при раке эндометрия // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54, № 1. С. 40–46.
3. Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. и др. Инсулиноподобные факторы роста в патогенезе и прогнозе рака яичников // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 3 (45). С. 74–81.
4. Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Чернышова А.Л. Рак эндометрия и метаболический синдром. Томск: Иван Федоров, 2010. 228 с.
5. Копнин Б.П. Компоненты сигнальных путей TGFβ-Smad // Канцерогенез / под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004. С. 147–148.
6. Спиридова Л.В., Бочкарева Н.В., Кондакова И.В. и др. Регуляция инсулиноподобных факторов роста и NF-κB протеасомной системой при раке эндометрия // Мол. биология. 2012. Т. 46, № 3. С. 453–460.
7. Antunes A.J., Andrade L.A., Pinto G.A. et al. Is the immunohistochemical expression of proliferation (Ki-67) and apoptosis (Bcl-2) markers and cyclooxygenase-2 (COX-2) related to carcinogenesis in postmenopausal endometrial polyps? // Anal. Quant. Cytol. Histol. 2012. Vol. 34 (5). P. 264–272.
8. Asiedu M. K., Ingle J.N., Behrens M.D. et al. TGFβ/TNFα-mediated epithelial-mesenchymal transition generates breast cancer stem cells with a claudin-low phenotype // Cancer Res. 2011. Vol. 71 (13). P. 4707–4719.
9. Caja L., Sancho P., Bertran E. et al. Overactivation of the MEK/ERK pathway in liver tumor cells confer resistance to TGF-beta-induced cell death through impairing up-regulation of the NADH oxidase NOX4 // Cancer Res. 2009. Vol. 69 (19). P. 7595–7602.
10. Esposito K., Chiodini P., Colao A. et al. Metabolic syndrome and risk of cancer. A systematic review and meta-analysis // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. P. 2402–2411.

11. Firth S.M., Baxter R.C. Cellular action of the insuline-like growth factor binding proteins // *Endocrine reviews*. 2002. Vol. 23 (6). P. 824–854.
12. Gao J., Tian J., Lu Y. et al. Leptin induced functional activation of cyclooxygenase-2 through JAK2/STAT3, MAPK/ERK, and PI3K/AKT pathways in human endometrial cancer cells // *Cancer Sci*. 2009. Vol. 100 (3). P. 389–395.
13. Gorska E., Popko K., Stelmaszczyk-Emmel A. et al. Leptin receptors // *Eur. J. Med. Res*. 2010. Vol. 15. Suppl. 2. P. 50–54.
14. Jongen V.H., Briet J.M., de Jong R.A. et al. Aromatase, cyclooxygenase-2, HER-2/neu and p53 as prognostic factors in endometrioid endometrial cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2009. Vol. 19 (4). P. 670–676.
15. Kesser S.H., Gul A.E., Barisik N.O. et al. The relationship of COX-2 expression with estrogen receptor, progesterone receptor and prognostic parameters in endometrial carcinomas // *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2010. Vol. 36 (3). P. 560–566.
16. Koda M., Sulkowska M., Wincewicz A. et al. Expression of leptin, leptin receptor, and hypoxia-inducible factor 1 alpha in human endometrial cancer // *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2007. Vol. 1095. P. 90–98.
17. Mantzos F., Vanakara P., Samara S. et al. Leptin receptor expression in neoplastic and normal ovarian and endometrial tissue // *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. 2011. Vol. 32 (1). P. 84–86.
18. McCambell A.S., Broaddus R.R., Loose D.S. et al. Overexpression of the insuline-like growth factor I receptor and activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium // *Clin. Cancer Res*. 2006. Vol. 12. P. 6373–6378.
19. Moon H.S., Shamberland J.P., Aronis K. et al. Direct role of adiponectin and adiponectin receptors in endometrial cancer: in vitro and ex vivo studies in humans // *Mol. Cancer Ther*. 2011. Vol. 10 (12). P. 2234–2243.
20. Pennisi A.P., Barr V., Nunez N.P. et al. Reduced expression of insuline-like growth factor I receptors in MCF breast cancer cells leads to a more metastatic phenotype // *Cancer Res*. 2002. Vol. 62. P. 6529–6537.
21. Piestrzeniewicz-Ulanska D., Brys M., Semczuk A. et al. TGF-beta signaling is disrupted in endometrial-type endometrial carcinomas // *Gynecol. Oncol*. 2004. Vol. 95 (1). P. 173–180.
22. Rosato V., Zucchetto A., Bosetti C. et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk // *Ann. Oncol*. 2011. Vol. 22. P. 882–889.
23. Schaab M., Kausch H., Klammt J. et al. Novel regulatory mechanism for generation of the soluble leotin receptor: implications for leptin action // *PLoS One*. 2012. Vol. 7 (4). E. 34787.
24. Sharma D., Saxena N.K., Vertino P.M. et al. Leptin promotes the proliferative response and invasiveness in human endometrial cancer cells by activating multiple signal-transduction pathways // *Endocr. Relat. Cancer*. 2006. Vol. 13 (2). P. 629–640.
25. Seeber L. M., Zweemer R.P., Verheijen R.H. et al. Hypoxia-inducible factor-1 as a therapeutic target in endometrial cancer management // *Obstet. Gynecol. Int*. 2010; 2010: 580971. doi: 10.1155/2010/580971.
26. Steinbakk A., Gudlaugsson E., Aasprong O.Y. et al. Molecular biomarkers of endometrial hyperplasias predict cancer progression // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2011. Vol. 204 (4). P. 357. e. 1–12.
27. Wu X., Yan Q., Zhang Z. et al. Acpr30 inhibits leptin-induced metastasis by downregulating the JAK/STAT3 pathway via AMPK activation in aggressive SPEC-2 endometrial cancer cells // *Oncol. Rep*. 2012. Vol. 27 (5). P. 1488–1496.
28. Yamauchi N., Takazawa Y., Maeda D. et al. Expression levels of adiponectin receptors are decreased in human endometrial adenocarcinoma tissues // *Int. J. Gynecol. Pathol*. 2012. Vol. 31 (4). P. 352–357.
29. Yoneda K., Tomimoto A., Endo H. et al. Expression of adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2, in normal colon epithelium and colon cancer tissue // *Oncol. Rep*. 2008. Vol. 20 (3). P. 479–483.
30. Zhou J.-R., Blackburn G.L., Walker W.A. Symposium introduction: metabolic syndrome and the onset of cancer // *Am. J. Clin. Nutr*. 2007. Vol. 86 (3). P. 817S–819S.

Поступила 12.11.13