

# Komunikacja międzykomórkowa z udziałem połączeń typu gap w karcinogenezie błony śluzowej trzonu macicy

## Gap junction intercellular communication in carcinogenesis of endometrial cancer

Baltaziak Marek<sup>1</sup>, Kańczuga-Koda Luiza<sup>2</sup>, Rutkowski Ryszard<sup>3</sup>, Musiatowicz Marcin<sup>4</sup>, Koda Mariusz<sup>1</sup>, Leśniewicz Ryszard<sup>5</sup>, Sulkowska Urszula<sup>6</sup>, Baltaziak Monika<sup>6</sup>, Leśniewicz Tomasz<sup>1</sup>, Sulkowski Stanisław<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakład Patomorfologii Ogólnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Polska

<sup>2</sup> Zakład Patomorfologii Regionalnego Ośrodka Onkologicznego w Białymstoku, Polska

<sup>3</sup> Samodzielna Pracownia Diagnostyki Oddechowej i Bronchoskopii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Polska

<sup>4</sup> Klinika Otolaryngologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Polska

<sup>5</sup> Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Polska

<sup>6</sup> Zakład Diagnostyki Histopatologicznej i Cytologicznej Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego im. J. Śniadeckiego w Białymstoku, Polska

### Streszczenie

*Komunikacja międzykomórkowa z udziałem połączeń typu gap polega na bezpośrednim przekazywaniu sygnałów między komórkami. Połączenia te zbudowane są z podjednostek białka błonowego zwanego koneksyną (Cx). Komunikacja międzykomórkowa odgrywa istotną rolę w regulacji procesów różnicowania i wzrostu komórek oraz warunkuje utrzymanie homeostazy tkankowej. Cechą nowotworów złośliwych jest zaburzenie kontroli wzrastania i/lub różnicowania się komórek nowotworowych. Rak błony śluzowej trzonu macicy należy do najczęściej spotykanych nowotworów złośliwych u kobiet w krajach rozwiniętych.*

*W pracy omówiono przypuszczalną rolę, jaką odgrywają połączenia międzykomórkowe typu gap w powstawaniu i rozwoju raka błony śluzowej trzonu macicy. Zwrócono też uwagę na powiązania komunikacji międzykomórkowej z udziałem połączeń gap z procesem apoptozy i czynnością wybranych białek adhezyjnych.*

Słowa kluczowe: **białka adhezyjne / komunikacja międzykomórkowa / koneksyny / rak endometrium /**

### Adres do korespondencji:

Stanisław Sulkowski,  
Zakład Patomorfologii Ogólnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,  
ul. Waszyngtona 13, 15-269 Białystok, Polska  
tel.: + 85 748 59 17, fax: + 85 748 59 17,  
E-mail: [sulek@zeus.amb.edu.pl](mailto:sulek@zeus.amb.edu.pl)

Otrzymano: **01.06.2011**  
Zaakceptowano do druku: **25.06.2011**

## Abstract

One of the mechanisms for direct cell to cell signaling is mediated by gap junctions. These junctions are formed by connexins, transmembrane proteins. Gap junction intercellular communication (GJIC) plays a critical role in tissue development, differentiation of cells, and regulation of tissue homeostasis. Cancer cells are characterized by growth and/or differentiation disorders. Endometrial cancer is the most common gynecological malignancy in developed countries.

In this study, we discuss the putative role of GJIC and adhesion molecules in the development of endometrial cancer. The relationships of GJIC to the process of apoptosis and function of some adhesion proteins have also been underlined.

Key words: **adhesion proteins / connexins / endometrial cancer / intercellular communication /**

## Wstęp

Rak *endometrium* znajduje się na szóstym miejscu pod względem zapadalności na nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce, a w USA i Europie Zachodniej pozostaje najczęstszym nowotworem złośliwym narządów płciowych wewnętrznych kobiety. Obecnie w krajach wysoko rozwiniętych wskaźnik zachorowalności wynosi od 10-20 na 100 000 kobiet na rok [1].

Aktualnie powszechnie akceptowany jest dualistyczny model powstawania raka *endometrium*. Typ I dotyczy około 70-80% przypadków tego nowotworu. Występuje u kobiet w okresie przed menopauzą i w wieku okołomenopauzalnym. Histopatologicznie są to raki gruczołowe mające związek z rozrostem *endometrium*, charakteryzujące się lepszym rokowaniem. Typ II dotyczy około 10-20% przypadków i nie ma związku z rozrostem *endometrium*, a raczej wiąże się z *endometrium* zanikowym, przebiega bardziej inwazyjnie i cechuje się gorszym rokowaniem. Histopatologicznie są to raki typu surowiczego lub jasnokomórkowego [2 3].

## Połączenia międzykomórkowe typu gap

Prowadzone w ostatnich latach badania, w tym własne, zwróciły uwagę na istotną rolę jaką odgrywa w procesach karcinogenezy przekazywanie sygnałów pomiędzy komórkami [4,5]. Jednym z najbardziej wszechobecnych i pierwotnych sposobów komunikacji międzykomórkowej jest komunikacja za pośrednictwem połączeń typu gap (*gap junctional intercellular communication* – GJIC). Połączenie typu gap łączy sąsiadujące ze sobą komórki i jest zbudowane z białek śród błonowych tworzących struktury zwane koneksonami. Pojedynczy konekson składa się z sześciu ułożonych koncentrycznie podjednostek integralnego białka błonowego zwanego koneksyną (Cx).

Każda koneksyna zawiera cztery domeny transbłonowe, dwie pętle zewnątrzkomórkowe, jedną wewnątrzkomórkową oraz znajdujące się w cytoplazmie końce C i N [6]. Dotąd opisano 21 różnych koneksyn u ludzi i 20 koneksyn u myszy [7].

Najlepiej poznane są koneksyny: Cx26, Cx32 i Cx43. Białka te mają swoistą masę cząsteczkową i cechy biochemiczne, ale wszystkie odznaczają się podobnym przestrzennym rozmieszczeniem w błonie komórkowej. Dotychczasowe badania ekspresji koneksyn w *endometrium* dotyczyły tylko koneksyn 26, 32, i 43.

## Związek koneksyn z apoptozą

Śledząc ostatnie doniesienia na temat roli koneksyn i połączeń typu gap w komunikacji międzykomórkowej można zaobserwować, iż coraz więcej autorów podkreśla ważną rolę koneksyn w procesach apoptozy.

Może się to odbywać na drodze dwóch mechanizmów:

- poprzez połączenia gap, które przenoszą proapoptyczne albo protekcyjne sygnały do sąsiadującej komórki,
- wpływać na śmierć komórki niezależnie od kanałów gap, nazywając ten rodzaj informacji „pocałunkiem śmierci” (*the kiss of death*) [8, 9, 10].

Niektórzy autorzy wysuwają hipotezę, iż z obumarłych komórek poddanych napromienianiu „sygnały śmierci” są przenieszone poprzez kanały międzykomórkowe typu gap do sąsiednich komórek poprzez mechanizm oddziaływania nazwany „efektem sąsiedztwa” (*bystander effect*) [11, 12]. W wielu nowotworach złośliwych podkreśla się rolę komunikacji międzykomórkowej i zaburzeń procesu apoptozy [13, 14]. Ponieważ w licznych nowotworach ekspresja koneksyn jest często upośledzona lub całkowicie zniesiona, wysunięto hipotezę, że upośledzenie GJIC może ułatwiać rozwój nowotworów poprzez pozbawienie komórek nowotworowych sygnałów hamujących ich wzrost [15]. Tanaka i Grossman wykazali, że w wyniku nasilonej ekspresji koneksyny Cx26 w komórkach raka prostaty linii LNCaP doszło do zahamowania wzrostu komórek raka, który to efekt wiąże ze znacznym obniżeniem ekspresji białka Bcl-2 w tych komórkach [16].

Z kolei Wang i wsp. obserwując wyraźnie nasilone obumieranie komórek LNCaP indukowanych Ad-Cx43 (Adenowirus zawierający szczurzą Cx43) i poddanych działaniu TNF $\alpha$ , nie zauważyli zmian w poziomie białek i ekspresji Bcl-2 mRNA, natomiast stwierdzili zwiększoną komunikację międzykomórkową. Sugerują także, że ułatwiona komunikacja międzykomórkowa związana ze zwiększoną ekspresją koneksyn może zwiększać rolę wewnętrznej drogi apoptozy [17].

Należy jednak wspomnieć, iż w niektórych badaniach obserwowana była upośledzona komunikacja międzykomórkowa [18]. Także Mesnil i wsp. badając wpływ koneksyn Cx26, Cx40 i Cx43 na rozwój nowotworu z komórek HeLa zaobserwowali zahamowanie komunikacji międzykomórkowej typu gap oraz stwierdzili, że tylko ekspresja Cx26 wpływała hamująco na

Komunikacja międzykomórkowa z udziałem połączeń typu gap w karcinogenezie błony śluzowej trzonu macicy.

rozwój komórek HeLa [19]. Autorzy ci wiążą to z możliwością szerokiego wpływu koneksyn na funkcjonowanie komunikacji międzykomórkowej typu gap. Według nich odrębności te mogą być związane między innymi z: różnymi potencjałami elektrycznymi w połączeniach typu gap wywoływanych przez poszczególne koneksyny, zróżnicowanymi wymiarami szczelin w koneksionach oraz różnicami w ładunkach elektrycznych w koneksionach.

W piśmiennictwie brak jest doniesień dotyczących związku koneksyn z procesem apoptozy w raku *endometrium*. Zależność taką badano m.in. w raku prostaty i raku piersi [17, 18]. Również w naszych badaniach nad apoptozą w raku jelita grubego u ludzi stwierdziliśmy korelację Cx26 z proapoptycznym białkiem Bax, jak i antyapoptycznym Bcl-xL [20].

Należy też zauważyć, że często te same czynniki, które aktywują kaskadę zmian wewnątrzkomórkowych prowadzących do apoptozy, jak np. jony  $Ca^{+2}$  lub depolaryzacja błony komórkowej w wyniku stresu oksydacyjnego, również uczestniczą w aktywacji koneksionów [21].

### Koneksyny a regulacja hormonalna

Komunikacja międzykomórkowa jest niezbędnym warunkiem utrzymania równowagi tkankowej oraz integracji komórkowej również w układzie rozrodczym [22]. U ludzi obecność koneksyn Cx26 i Cx32 wykazano w komórkach nabłonka prawidłowego *endometrium* a Cx43 w komórkach zrębu błony śluzowej [23, 24]. Podobnych obserwacji dokonali też inni autorzy badając ekspresję koneksyn w błonie śluzowej macicy u pawianów oraz szczurów [22, 25].

Łączność komórkowa, która jest możliwa dzięki istnieniu połączeń gap podlega ścisłej kontroli i jest regulowana przez wiele różnych czynników takich jak czynniki wzrostu, onkogeny,  $Ca^{2+}$ , pH oraz hormony. Obecnie wiadomo już, że ekspresja koneksyn w *endometrium* regulowana jest w zależności od stężeń hormonów sterydowych i faz cyklu miesięcznego. Wykazano zwiększoną ekspresję koneksyny Cx32 głównie we wczesnej fazie sekrecyjnej, a koneksyny Cx43 w późnej fazie sekrecyjnej *endometrium* [23, 26]. Podobne spostrzeżenia poczynili też Saito i wsp., którzy zaobserwowali, że u ludzi w nabłonku *endometrium* podczas fazy proliferacyjnej dochodzi do zmniejszenia ekspresji Cx26 i Cx32, i powiązali to z wpływem estrogenów, które dominują podczas tej fazy cyklu miesięcznego.

Natomiast we wczesnej fazie sekrecyjnej autorzy ci zaobserwowali wzrost ekspresji Cx26 i Cx32, ze szczytem w środku fazy i gwałtownym spadkiem w późnej fazie sekrecyjnej, co z kolei wiązało z wydzielaniem progesteronu. Zwrócili oni również uwagę na obecność obu białek w komórkach niezrębowych *endometrium* u kobiet po menopauzie, u których stosowano terapię hormonalną, ale tylko w przypadkach, w których otrzymywały estrogen łącznie z progestagenem. Natomiast u kobiet, które w terapii hormonalnej otrzymywały wyłącznie estrogen, nie zaobserwowali obecności Cx26 i Cx32 w nabłonku *endometrium*, co według nich świadczy o ważnej roli progesteronu w regulacji ekspresji koneksyn w nabłonku błony śluzowej trzonu macicy [24]. Również inni autorzy wykazali wpływ hormonów (szczególnie progesteronu) na ekspresję Cx26 i Cx32 w nabłonku *endometrium* u szczurów [22].

W badaniach Grummer i wsp. dowiedziono z kolei, że estrogeny powodują wzrost poziomu mRNA Cx26 i Cx43 i mogą pro-

wadzić do formowania połączeń typu gap, natomiast progesteron działa przeciwnie zmniejszając poziom mRNA obu koneksyn w *endometrium* u szczurów [27]. Inni autorzy wykazali również podobną zależność między hormonami sterydowymi a ekspresją koneksyn w ludzkim *endometrium* w zależności od fazy cyklu miesięcznego [23].

Wyniki, które otrzymali Risek i wsp. badając wpływ hormonów sterydowych na ekspresję Cx26, Cx32 i Cx43 w *endometrium* i myometrium u szczurów, sugerują, że poszczególne koneksyny w różnych komórkach mogą podlegać odrębnym regulacjom hormonalnym, oraz że te same hormony sterydowe mogą mieć odmienny wpływ na te same koneksyny w różnych komórkach macicy [28]. Wydaje się więc, że wpływ hormonalny na ekspresję koneksyn w prawidłowym *endometrium*, zwłaszcza u ludzi, jest zagadnieniem wciąż otwartym i wymagającym definitywnego wyjaśnienia.

### Koneksyny a rak *endometrium*

Ponieważ w kancerogenezie obserwuje się zaburzenia homeostazy, a komórki rakowe charakteryzują się niekontrolowanym wzrostem, to można sądzić, że komunikacja międzykomórkowa za pośrednictwem połączeń typu gap pełni w tym procesie ważną rolę.

Wielu autorów na podstawie swoich własnych badań stwierdziło, iż zaburzenia w funkcjonowaniu GJIC ułatwiają wzrost komórkom rakowym, a geny koneksynowe mogą hamować wzrost komórek nowotworowych [29, 30]. Również inni autorzy potwierdzają ważną rolę komunikacji międzykomórkowej i Cx26, Cx32 i Cx43 w wielu nowotworach [31, 32, 33].

Saito i wsp. wskazali na znacznie obniżoną ekspresję Cx26 i Cx32 w raku *endometrium* w porównaniu do niezmiennego nabłonka endometrialnego i stwierdzili, że podczas procesu kancerogenezy w *endometrium* może dochodzić do utraty komunikacji międzykomórkowej na skutek obniżonej ekspresji lub zaburzonej lokalizacji koneksyn [34].

Również w naszych badaniach obserwowaliśmy brak lub obniżenie ekspresji koneksyn w większości badanych raków *endometrium* w porównaniu do prawidłowego nabłonka błony śluzowej. W przypadkach z odczynem dodatnim na koneksyny zauważalna była przewaga cytoplazmatycznej lokalizacji reakcji immunohistochemicznej i jedynie w nielicznej grupie raków występował odczyn błonowy lub błonowo-cytoplazmatyczny [35]. Podobnie Saito i wsp. analizując ekspresję Cx26, Cx32 i Cx43 na różnych etapach procesu kancerogenezy raka *endometrium* wykazali w nich głównie ekspresję Cx43.

W naszych badaniach także stwierdziliśmy w części badanych raków dodatni odczyn na białko Cx43, którego ekspresja jest obserwowana wyłącznie w komórkach zrębu błony śluzowej trzonu macicy [35]. Obecność w komórkach raka tej nietypowej koneksyny dla komórek nabłonkowych błony śluzowej może świadczyć o tym, że w wyniku transformacji nowotworowej komórki rakowe nabywają zdolność do produkcji białek nieobecnych w prawidłowym *endometrium*, co może mieć potencjalne znaczenie w tworzeniu przerzutów przez guzy nowotworowe [36,37]. Podobne zmiany obserwowaliśmy w komórkach raka gruczołu piersiowego, w których stwierdziliśmy ekspresję Cx32, która to koneksyna nie występuje w prawidłowych komórkach przewodów wyprowadzających, natomiast jej ekspresja jest obserwowana w zrębie gruczołu [38].

W świetle powyższych obserwacji istotne wydaje się być podkreślenie faktu, iż białka zlokalizowane w cytoplazmie prawdopodobnie nie mają zdolności do tworzenia funkcjonalnych połączeń, chociaż nie jest wykluczone, że mogą pełnić inne funkcje w komórkach rakowych, np. modulując ekspresję różnych genów we współpracy z innymi białkami i przez to biorąc udział w wielu szlakach sygnalizacyjnych w komórce [39, 40]. Również populacja transformujących komórek nabłonka błony śluzowej macicy w kierunku komórek nowotworowych zachowuje zdolność do produkcji koneksyn, ale najprawdopodobniej bez możliwości wytworzenia funkcjonalnych połączeń typu gap. Przemawia za tym stwierdzenie w naszych wcześniejszych badaniach fakt cytoplazmatycznej lokalizacji koneksyn w komórkach raka *endometrium* [35, 41]. Prowadzi to do utraty prawidłowej komunikacji pomiędzy proliferującymi komórkami raka, a tym samym ułatwia szerzenie się procesu nowotworowego. Jest to zgodne z wnioskami innych autorów, którzy wykazują, że przyczyną zaburzonej komunikacji międzykomórkowej z udziałem połączeń typu gap w komórkach nowotworowych może być cytoplazmatyczna lokalizacja tego białka [34, 42].

Stymulacja estrogenowa *endometrium* powodująca proliferację komórek nabłonka błony śluzowej macicy bez jednoczesnego hamującego wpływu progestagenów na różnicowanie komórkowe jest uważana za jeden z głównych czynników ryzyka rozwoju raka *endometrium*. Różni autorzy prac epidemiologicznych podkreślają fakt, że połączenie estrogenu i progestagenu wpływa hamująco na rozwój kancerogenezy endometrialnej [43]. Saito i wsp. stwierdzili, że w rozrostach *endometrium*, zarówno prostym, złożonym i atypowym, koneksyny Cx26 i Cx32 wykazywały obniżoną ekspresję oraz nieprawidłową lokalizację, co negatywnie rzutowało na komunikację międzykomórkową z udziałem połączeń gap [34, 44].

Niektórzy autorzy uważają, że hamując ekspresję koneksyn w *endometrium* i powodując proliferację komórek *endometrium* estrogen może pełnić rolę promotora w rozwoju raka *endometrium* [34]. Także w innych pracach podkreśla się, iż zaburzona ekspresja koneksyn oraz nieprawidłowa ich lokalizacja obserwowana w nowotworach wielu narządów wiąże się z zaburzoną komunikacją międzykomórkową i szerzeniem się guzów nowotworowych [45, 46].

Mimo, że w wielu doniesieniach podkreśla się wpływ estrogenów i progesteronu na ekspresję Cx26 oraz Cx32 w *endometrium*, to jednak nadal niewiele wiemy na temat powiązań pomiędzy koneksynami a receptorami hormonów steroidowych w raku *endometrium* [24, 27]. Mało jest w piśmiennictwie prac poruszających to interesujące zagadnienie. Saito i wsp. przeprowadzili badania na linii komórkowej Ishikawa raka *endometrium*, oceniając rolę estrogenu i jego receptora estrogenowego na ekspresję koneksyn Cx26 i Cx32 i komunikację międzykomórkową za pośrednictwem połączeń typu gap. Wyszuli oni hipotezę, że aktywacja receptora estrogenowego przez estrogeny powoduje progresję guza poprzez stymulację wzrostu komórek nowotworowych w błonie śluzowej macicy z jednoczesnym zahamowaniem komunikacji międzykomórkowej poprzez zaburzenie ekspresji koneksyn [47].

W naszych badaniach wykazaliśmy jedynie istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy ekspresją Cx26 a progesteronem, natomiast nie znaleźliśmy istotnej statystycznie korelacji między ekspresją receptora ER- $\alpha$  a badanymi koneksynami, jak

również pomiędzy ekspresją receptora progesteronowego a Cx43 [35].

Trudno jednak wyniki naszych badań w pełni odnosić do wyników, które uzyskali Saito i wsp. ponieważ naszą pracę przeprowadzaliśmy na materiale pochodzącym od ludzi, podczas gdy Saito i wsp. przeprowadzili ocenę linii komórkowej raka *endometrium*. Ponadto autorzy ci w swoich badaniach głównie skupili się na wpływie estrogenów na komunikację międzykomórkową ze szczególnym uwzględnieniem istnienia lub braku funkcjonalnych połączeń w zależności od statusu hormonalnego komórek. Natomiast nie badali zależności pomiędzy ekspresją koneksyn a obecnością w komórkach raka receptorów progesteronowych [47].

### Połączenia gap a białka adhezyjne

Chociaż rola zmian w ekspresji koneksyn w procesie kancerogenezy jest stosunkowo dobrze udokumentowana, to mechanizmy odpowiedzialne za obniżenie ekspresji i nieprawidłową lokalizację tych białek w komórkach raka *endometrium* nie są dotąd w pełni wyjaśnione. Mało wiemy zwłaszcza na temat mechanizmów odpowiedzialnych za te zmiany. Jedną z hipotez tłumaczących to zjawisko zakłada, że zaburzona ekspresja E-kadheryny powoduje zahamowanie komunikacji międzykomórkowej za pośrednictwem połączeń typu gap poprzez nieprawidłową lokalizację koneksyn w komórkach raka *endometrium* [48].

Kadheryny pełnią niezwykle ważną rolę w formowaniu połączeń typu gap, gdyż interakcje pomiędzy koneksynami nie są wystarczająco silne by utrzymać błony cytoplazmatyczne sąsiadujących komórek w ścisłym kontakcie, tak aby utworzenie kanału było możliwe [49, 50, 51]. W procesie tworzenia połączeń dwie sąsiadujące komórki muszą się rozpoznać i bezpośrednio kontaktować. Wykazano, że w procesie tym konieczne jest uczestnictwo cząstek adhezyjnych, w tym kadheryn, oraz elementów cytoszkieletu komórkowego [49, 52].

W badaniach na liniach komórkowych wykazujących ekspresję Cx43, ale brak E-kadheryny, udowodniono, że przemieszczenie Cx43 z obszarów siateczki śródplazmatycznej do strefy kontaktu międzykomórkowego, jak również przywrócenie komunikacji międzykomórkowej z udziałem połączeń gap możliwe było wyłącznie w warunkach obecności E-kadheryny, której ekspresja przywracana była dzięki transfekcji genu kodującego to białko [49]. Wykazano ponadto, że E-kadheryna kontroluje również przemieszczanie i funkcjonowanie Cx26 [53]. W raku *endometrium* wykazano powiązanie między ekspresją E-kadheryny a zaburzoną wewnątrzkomórkową lokalizacją Cx26 i Cx32 [48]. Niemniej jednak liczba prac zajmujących się zagadnieniem związku pomiędzy białkami adhezyjnymi a koneksynami jest dalej bardzo ograniczona [41, 48, 54, 55].

Jak wynika z powyższego przeglądu piśmiennictwa, rola koneksyn oraz komunikacji międzykomórkowej z udziałem połączeń gap w raku *endometrium* wydaje się bezsporna. Jednak wciąż niepełne rozumienie mechanizmów leżących u podstaw transformacji i progresji tego raka oraz cech warunkujących jego złośliwość biologiczną sugerują, iż szanse na zastosowanie już posiadanej wiedzy na ten temat w praktyce klinicznej nie wydają się możliwe w najbliższych latach.

Komunikacja międzykomórkowa z udziałem połączeń typu gap w karcinogenezie błony śluzowej trzonu macicy.

## Piśmiennictwo

- Doll A, Abal M, Rigau M, [et al.]. Novel molecular profiles of endometrial cancer-new light through old windows. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008, 108, 221-229.
- Al Kushi A, Lim P, Aquino-Parsons C, Gilks C. Markers of proliferative activity are predictors of patient outcome for low-grade endometrioid adenocarcinoma but not papillary serous carcinoma of endometrium. *Mod Pathol.* 2002, 15, 365-371.
- Bidziński M, Dańska-Bidzińska A, Derlatka P, [i wsp.]. Recurrence risk analysis in patients treated for I clinical stage of endometrial cancer. *Ginekol Pol.* 2007, 78, 471-475.
- Kanczuga-Koda L, Koda M, Sulkowski S, [i wsp.]. Gradual loss of functional gap junction within progression of colorectal cancer - a shift from membranous CX32 and CX43 expression to cytoplasmic pattern during colorectal carcinogenesis. *In Vivo.* 2010, 24, 101-107.
- Leśniewicz T, Kanczuga-Koda L, Baltaziak M, [i wsp.]. Comparative evaluation of estrogen and progesterone receptor expression with connexins 26 and 43 in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009, 19, 1253-1257.
- Meşe G, Richard G, White T. Gap junctions: basic structure and function. *J Invest Dermatol.* 2007, 127, 2516-2524.
- Söhl G, Willecke K. An update on connexin genes and their nomenclature in mouse and man. *Cell Commun Adhes.* 2003, 10, 173-180.
- Andrade-Rozental A, Rozental R, Hopperstad M, [et al.]. Gap junctions: the "kiss of death" and the "kiss of life". *Brain Res Brain Res Rev.* 2000, 32, 308-315.
- Krutovskikh V, Piccoli C, Yamasaki H. Gap junction intercellular communication propagates cell death in cancerous cells. *Oncogene.* 2002, 21, 1989-1999.
- Vinken M, Vanhaecke T, Papeleu P, [et al.]. Connexins and their channels in cell growth and cell death. *Cell Signal.* 2006, 18, 592-600.
- Azzam E, de Toledo S, Little J. Stress signaling from irradiated to non-irradiated cells. *Curr Cancer Drug Targets.* 2004, 4, 53-64.
- Zhou H, Randers-Pehrson G, Suzuki M, [et al.]. Genotoxic damage in non-irradiated cells: contribution from the bystander effect. *Radiat Prot Dosimetry.* 2002, 99, 227-232.
- Mesnıl M, Crespin S, Avanzo J, Zaidan-Dagli M. Defective gap junctional intercellular communication in the carcinogenic process. *Biochim Biophys Acta.* 2005, 1719, 125-145.
- Trosko J, Chang C, Upham B, Tai M. Ignored hallmarks of carcinogenesis: stem cells and cell-cell communication. *Ann N Y Acad Sci.* 2004, 1028, 192-201.
- Frank D, Szymkowiak B, Josifovska-Chopra O, [et al.]. Single-cell microinjection of cytochrome c can result in gap junction-mediated apoptotic cell death of bystander cells in head and neck cancer. *Head Neck.* 2005, 27, 794-800.
- Tanaka M, Grossman HB. Connexin 26 induces growth suppression, apoptosis and increased efficacy of doxorubicin in prostate cancer cells. *Oncol Rep.* 2004, 11, 537-541.
- Wang M, Berthoud VM, Beyer E. Connexin43 increases the sensitivity of prostate cancer cells to TNFalpha-induced apoptosis. *J Cell Sci.* 2007, 120, 320-329.
- Qin H, Shao Q, Curtis H, [et al.]. Retroviral delivery of connexin genes to human breast tumor cells inhibits in vivo tumor growth by a mechanism that is independent of significant gap junctional intercellular communication. *J Biol Chem.* 2002, 277, 29132-29138.
- Mesnıl M, Krutovskikh V, Piccoli C, [et al.]. Negative growth control of HeLa cells by connexin genes: connexin species specificity. *Cancer Res.* 1995, 55, 629-639.
- Kanczuga-Koda L, Sulkowski S, Koda M, [et al.]. Connexin 26 correlates with Bcl-xL and Bax proteins expression in colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2005, 11, 1544-1548.
- Evans W, De Vuyst E, Leybaert L. The gap junction cellular internet: connexin hemichannels enter the signalling limelight. *Biochem J.* 2006, 397, 1-14.
- Grümmer R, Chwalisz K, Mulholland J, [et al.]. Regulation of connexin26 and connexin43 expression in rat endometrium by ovarian steroid hormones. *Biol Reprod.* 1994, 51, 1109-1116.
- Jahn E, Classen-Linke I, Kusche M, [et al.]. Expression of gap junction connexins in the human endometrium throughout the menstrual cycle. *Hum Reprod.* 1995, 10, 2666-2670.
- Saito T, Oyama M, Yamasaki H, [et al.]. Co-ordinated expression of connexins 26 and 32 in human endometrial glandular epithelium during the reproductive cycle and the influence of hormone replacement therapy. *Int J Cancer.* 1997, 73, 479-485.
- Winterhager E, Grümmer R, Mavrogianis P. Connexin expression pattern in the endometrium of baboons is influenced by hormonal changes and the presence of endometriotic lesions. *Mol Hum Reprod.* 2009, 15, 645-652.
- Granot I, Dekel N, Bechor E. Temporal analysis of connexin43 protein and gene expression throughout the menstrual cycle in human endometrium. *Fertil Steril.* 2000, 73, 381-386.
- Grümmer R, Traub O, Winterhager E. Gap junction connexin genes Cx26 and Cx43 are differentially regulated by ovarian steroid hormones in rat endometrium. *Endocrinology.* 1999, 140, 2509-2516.
- Risek B, Klier F, Phillips A. Gap junction regulation in the uterus and ovaries of immature rats by estrogen and progesterone. *J Cell Sci.* 1995, 108, 1017-1032.
- Mesnıl M, Krutovskikh V, Piccoli C, [et al.]. Negative growth control of HeLa cells by connexin genes: connexin species specificity. *Cancer Res.* 1995, 55, 629-639.
- Trosko J, Chang C. Mechanism of up-regulated gap junctional intercellular communication during chemoprevention and chemotherapy of cancer. *Mutat Res.* 2001, 480-481, 219-229.
- Zhang W, Li H-G, Fan M-J, [et al.]. Expressions of connexin 32 and 26 and their correlation to prognosis of non-small cell lung cancer. *AI Zheng.* 2009, 8, 173-176.
- Li Z, Zhou Z, Welch D, Donahue H. Expressing connexin 43 in breast cancer cells reduces their metastasis to lungs. *Clin Exp Metastasis.* 2008, 25, 893-901.
- Kanczuga-Koda L, Sulkowski S, Koda M, [et al.]. Expression of connexins 26, 32 and 43 in the human colon - an immunohistochemical study. *Folia Histochem Cytobiol.* 2004, 42, 203-207.
- Saito T, Nishimura M, Kudo R, Yamasaki H. Suppressed gap junctional intercellular communication in carcinogenesis of endometrium. *Int J Cancer.* 2001, 93, 317-323.
- Lesniewicz T, Kanczuga-Koda L, Baltaziak M, [et al.]. Comparative evaluation of estrogen and progesterone receptor expression with connexins 26 and 43 in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009, 19, 1253-1257.
- Traub O, Eckert R, Lichtenberg-Frate H, [et al.]. Immunohistochemical and electrophysiological characterization of murine connexin40 and -43 in mouse tissues and transfected human cells. *Eur J Cell Biol.* 1994, 64, 101-112.
- Koffler L, Roshong S, Kyu PI, Kyu-Park J. Growth inhibition in G(1) and altered expression of cyclin D1 and p27(kip-1) after forced connexin expression in lung and liver carcinoma cells. *J Cell Biochem.* 2000, 79, 347-354.
- Kanczuga-Koda L, Sulkowska M, Koda M, [et al.]. Increased expression of gap junction protein - connexin 32 in lymph node metastases of human ductal breast cancer. *Folia Histochem Cytobiol.* 2007, 45(Suppl 1), 175-180.
- Mesnıl M. Connexins and cancer. *Biol Cell.* 2002, 94, 493-500.
- King T, Bertram J. Connexins as targets for cancer chemoprevention and chemotherapy. *Biochim Biophys Acta.* 2005, 1719, 146-160.
- Winczewicz A, Baltaziak M, Kanczuga-Koda L, [et al.]. Aberrant distributions and relationships among E-cadherin, beta-catenin, and connexin 26 and 43 in endometrioid adenocarcinomas. *Int J Gynecol Pathol.* 2010, 29, 358-365.
- Defamie N, Mograbi B, Roger C, [et al.]. Disruption of gap junctional intercellular communication by lindane is associated with aberrant localization of connexin43 and zonula occludens-1 in 42GPA9 Sertoli cells. *Carcinogenesis.* 2001, 22, 1537-1542.
- Hulka B. Links between hormone replacement therapy and neoplasia. *Fertil Steril.* 1994, 62, 168S-175S.
- Saito T, Schlegel R, Andresson T, [et al.]. Induction of cell transformation by mutated 16K vacuolar H<sup>+</sup>-atpase (ductin) is accompanied by down-regulation of gap junctional intercellular communication and translocation of connexin 43 in NIH3T3 cells. *Oncogene.* 1998, 7, 1673-1680.
- Tsai H, Werber J, Davia M, [et al.]. Reduced connexin 43 expression in high grade, human prostatic adenocarcinoma cells. *Biochim Biophys Res Commun.* 1996, 227, 64-69.
- Brehm R, Rüttinger C, Fischer P, [et al.]. Transition from preinvasive carcinoma in situ to seminoma is accompanied by a reduction of connexin 43 expression in Sertoli cells and germ cells. *Neoplasia.* 2006, 8, 499-509.
- Saito T, Tanaka R, Wataba K, [et al.]. Overexpression of estrogen receptor-alpha gene suppresses gap junctional intercellular communication in endometrial carcinoma cells. *Oncogene.* 2004, 23, 1109-1116.
- Nishimura M, Saito T, Yamasaki H, Kudo R. Suppression of gap junctional intercellular communication via 5' CpG island methylation in promoter region of E-cadherin gene in endometrial cancer cells. *Carcinogenesis.* 2003, 24, 1615-1623.
- Jongen W, Fitzgerald D, Asamoto M, [et al.]. Regulation of connexin 43-mediated gap junctional intercellular communication by Ca<sup>2+</sup> in mouse epidermal cells is controlled by E-cadherin. *J Cell Biol.* 1991, 114, 545-555.
- Fujimoto K, Nagafuchi A, Tsukita S, [et al.]. Dynamics of connexins, E-cadherin and alpha-catenin on cell membranes during gap junction formation. *J Cell Sci.* 1997, 110, 311-322.
- Hsu M, Andl T, Li G, [et al.]. Cadherin repertoire determines partner-specific gap junctional communication during melanoma progression. *J Cell Sci.* 2000, 113, 1535-1542.
- Meyer R, Laird D, Revel J, Johnson R. Inhibition of gap junction and adherens junction assembly by connexin and A-CAM antibodies. *J Cell Biol.* 1992, 119, 179-189.
- Hernandez-Blazquez F, Joazeiro P, Omori Y, Yamasaki H. Control of intracellular movement of connexins by E-cadherin in murine skin papilloma cells. *Exp Cell Res.* 2001, 270, 235-247.
- Wojciechowski M, Krawczyk T, Śmigielski J, [Malinowski A.]. The role of adhesive molecules in endometrial cancer: part I. *Przegląd Menopauzalny.* 2010, 5, 291-292.
- Miyamoto S, Baba H, Kuroda S, [et al.]. Changes in E-cadherin associated with cytoplasmic molecules in well and poorly differentiated endometrial cancer. *Br J Cancer.* 2000, 83, 1168-1175.