

Л.Г. Бучинська¹,
Н.М. Глущенко¹,
С.В. Неспрядько²,
І.О. Марченко¹,
Н.П. Юрченко¹

¹ Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України,

² Державне некомерційне підприємство “Національний інститут раку”, Київ, Україна

Ключові слова: ендометріодна карцинома ендометрію, TGF- β 1, Snail1, маркери епітеліально-мезенхімального переходу.

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.03.194>

ЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ МАРКЕРА ЕПІТЕЛІАЛЬНО- МЕЗЕНХІМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДУ SNAIL1 ТА ЙОГО РЕГУЛЯТОРА TGF- β 1 В ПРОГРЕСІЇ ЕНДО- МЕТРІОЇДНОЇ КАРЦИНОМИ ЕНДОМЕТРІЮ

Мета: оцінити особливості експресії цитокіну TGF- β 1 та транскрипційного фактору Snail1 у пухлинних клітинах ендометрію в залежності від ступеня диференціювання та рівня розповсюдженості злоякісного процесу. **Об’єкт і методи:** зразки операційного матеріалу 54 хворих на ендометріодну карциному ендометрію (ЕКЕ) з I-II стадією захворювання (медіана віку 59 років), які було досліджено з використанням: морфологічного, імуногістохімічного і статистичного методів. **Результати:** показано, достовірно більшу експресію цитокіну TGF- β 1 і транскрипційного фактору Snail1 у низькодиференційованих карциномах ендометрію, які глибоко інвазують у міометрій, порівняно з пухлинами високого та помірного ступеня диференціювання з неглибокою інвазією у міометрій. У пухлинах ендометрію з високою експресією Snail1 виявлено достовірне зниження експресії маркера епітеліальних клітин E-кадгерину та зростання експресії мезенхімального маркера віментину. Встановлено, що висока експресія мРНК генів TGFB1 і SNAIL1 корелює зі зниженням терміну 5-річної виживаності хворих на ЕКЕ (GEPIA2 database). **Висновки:** результати дослідження дозволяють припустити, що, асоційовані з епітеліально-мезенхімальним переходом, TGF- β 1 і Snail1 модулюють певні морфофункціональні характеристики злоякісних новоутворень ендометрію і беруть участь у формуванні агресивності цієї форми раку. Отримані дані свідчать про високу ймовірність застосування Snail1 і TGF- β 1 в якості прогностичних маркерів перебігу захворювання у пацієнтів з цією онкологічною патологією.

На сьогодні рак ендометрію (РЕ) є одним із найбільш поширених онкологічних захворювань як в Україні, так і в інших країнах світу [1, 2]. У більшості (70–80%) випадків РЕ виявляється на I–II стадії і є естрогензалежною карциномою ендометріодного типу (ЕКЕ). ЕКЕ діагностується переважно у жінок у менопаузі і часто асоціюється з метаболічним синдромом, що є суттєвим патогенетичним фактором ризику виникнення цього захворювання [3].

Незважаючи на відносно сприятливий перебіг ЕКЕ, у 7–20% пацієнок з I стадією пухлинного процесу протягом 3 років виникають рецидиви захворювання після первинного лікування [4, 5]. Слід зазначити, що навіть у рамках однакової морфологічної форми та стадії пухлинного процесу, спостерігається значна варіабельність клінічного перебігу цієї хвороби. Згідно даних літератури, останнє може бути пов’язано з молекулярним поліморфізмом ЕКЕ, що є суттєвим фактором

прогресування пухлини і низької ефективності терапії [6, 7].

Слід зазначити, що ландшафт молекулярних змін, які сприяють прогресуванню РЕ, остаточно не визначений і залишається предметом багатьох досліджень. Зокрема, оцінка експресії генів пов’язаних з наявністю такого багатоетапного морфогенетичного процесу як епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМП) має суттєве значення в регуляції процесів інвазії та метастазування злоякісних пухлин різного генезу, у тому числі РЕ.

В ході цього процесу епітеліальні клітини набувають ознак мезенхімальних клітин, тобто втрачають апікально-базальну клітинну полярність, міжклітинну адгезію та цілісність базальної мембрани. При цьому відбувається реорганізація цитоскелету, яка супроводжується підвищеною експресією актину і віментину та зниженням експресії цитокератину [8].

На молекулярному рівні ЕМП характеризується зниженням експресії низки білків, що забезпечують міжклітинну адгезію (Е-кадгерину, клаудину, оклудину та ін.) і активацію експресії білків, характерних для мезенхімальної тканини (N-кадгерин, віментин, фібронектин та ін.) [9].

Відомо, що молекулярні і морфологічні зміни в епітеліальних клітинах при ЕМП модулюються через складні молекулярні шляхи, які включають епігенетичні та посттрансляційні регулятори, що індукують експресію генів родин *SNAIL*, *ZEB* і *TWIST* [10]. Одним із активаторів ЕМП є багатофункціональний цитокін TGF- β , який при фосфорилуванні зв'язується зі своїми рецепторами TGF- β RI і TGF- β RII на поверхні пухлинних клітин і через SMAD2/SMAD/SMAD4-сигнальний шлях сприяє активації ЕМП-ТФ. Поряд з цим, TGF- β може індукувати ЕМП через PI3K/AKT та MAPK-сигналінг, що сприяє зниженню адгезивних властивостей та реорганізації цитоскелету [11]. Слід зазначити, що в незміненому ендометрії та на ранніх етапах його малігнізації цитокін TGF β діє як пухлинний супресор, тобто пригнічує проліферацію клітин та індукує апоптоз. Натомість TGF- β , що секретується як пухлинними, так і стромальними клітинами, є одним з найбільш ефективних індукторів ЕМП, який опосередковується зміною регуляції та/або порушенням шляхів TGF- β /TGF- β RI і TGF- β /TGF- β RII, що сприяє інвазії та метастазуванню злоякісних клітин [12].

Важливо зазначити, що ключовим індуктором ЕМТ є транскрипційний фактор Snail1, який інгібує експресію епітеліальних маркерів, та сприяє активації мезенхімальних білків, у тому числі родини Twist і ZEB [13]. Експресія білка Snail1 контролюється певними внутрішньоклітинними кіназними каскадами, включаючи фосфоінозитид-3-кіназу (PI3K)/Akt, мітоген-активовану протеїнкіназу (MAPK), SMAD або ядерний фактор NF- κ B, убіквітин-протеасомною системою, метилуванням, ацетилюванням або глікозилюванням [14, 15].

Вивченню експресії TGF- β 1 і Snail1 та їх прогностичного значення для моніторингу перебігу РЕ присвячено низку робіт, проте результати цих досліджень суперечливі [16–18]. Враховуючи зазначене, дослідження експресії маркерів ЕМП у епітеліальних пухлинах ендометрію розширить розуміння процесів, що відбуваються при прогресії цієї форми раку і може сприяти розробці нових терапевтичних підходів для лікування хворих на РЕ.

Мета роботи полягала в оцінці особливостей експресії цитокіну TGF- β 1 та транскрипційного фактора Snail1 у пухлинних клітинах ендометрію в залежності від ступеня диференціювання та рівня розповсюдженості злоякісного процесу.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні використано операційний матеріал 54 хворих на ЕКЕ стадії I–II, віком від 29 до 78 років (медіана віку — 59 років). Хворі перебували на лікуванні у відділенні онкогінекології Національного інституту раку МОЗ України в період з 2014 по 2021 р. і не отримували передопераційної терапії. Під час дослідження були дотримані усі необхідні етичні стандарти відповідно до вимог загальновизнаних міжнародних правил у рамках Гельсінської декларації 2008 р.

Заключний морфологічний діагноз було верифіковано на гістологічних препаратах, забарвлених гематоксиліном та еозинном.

Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження експресії TGF- β 1 та Snail1 у пухлинних клітинах ЕКЕ проводили на депарафінованих зрізах операційного матеріалу із використанням первинних моноклональних антитіл: для виявлення TGF- β 1 використовували клон ab190503 (Abcam, USA); Snail1, клон 20C8 (Invitrogen, USA); Е-кадгерин, клон NCH-38 (DakoCytomation, Denmark), віментин, клон V9 (Diagnostic BioSystems, Netherlands). Для детекції маркерів застосовували систему візуалізації PolyVue HRP/DAB Detection System (Diagnostic BioSystems, USA) та субстрат-хромоген 3-діамінобензидин тетрахлорид. Ядра клітин забарвлювали гематоксиліном Майєра. Експресію маркера оцінювали шляхом підрахунку кількості позитивно забарвлених клітин, визначених у відсотках — індекс мітки (ІМ). У кожному випадку аналізували 800–1000 пухлинних клітин.

При оцінці експресії Snail1 враховували кількість пухлинних клітин з ядерною локалізацією маркера.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програмного забезпечення GraphPad Prism 8 з використанням статистичних методів: стандартний описовий, непараметричний критерій Манна–Уїтні, кореляційний (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена). Статистично достовірними вважали розбіжності при $p < 0,05$.

За допомогою біоінформатичного веб-ресурсу GEPIA (Gene Expression Profiling Interactive Analysis) проведено кореляційний аналіз між рівнем експресії мРНК *TGFB1* і *SNAIL* за методом Спірмена (R) та оцінку загальної виживаності хворих за методом Kaplan–Meier.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При морфологічному аналізі новоутворень встановлено, що досліджені пухлини були ЕКЕ різного ступеня диференціювання. Серед хворих з I–II стадією захворювання у 32 (59,3%) випадках пухлини були високого та помірного (G1–G2) ступеня диференціювання, у 22 (40,7%) випадках були низькодиференційовані новоутворення (G3). У 28 (51,9%) випадках ЕКЕ пухлини інвазували

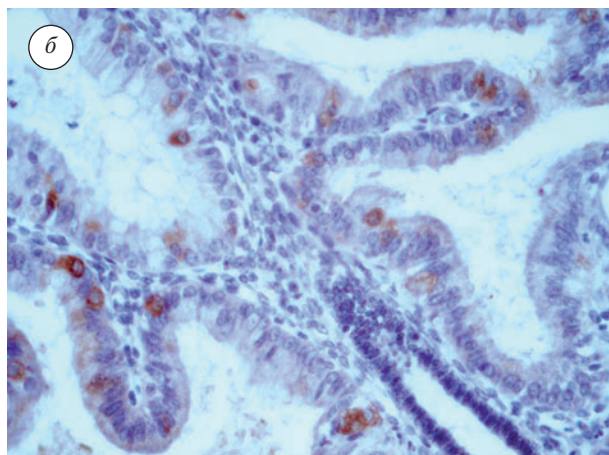
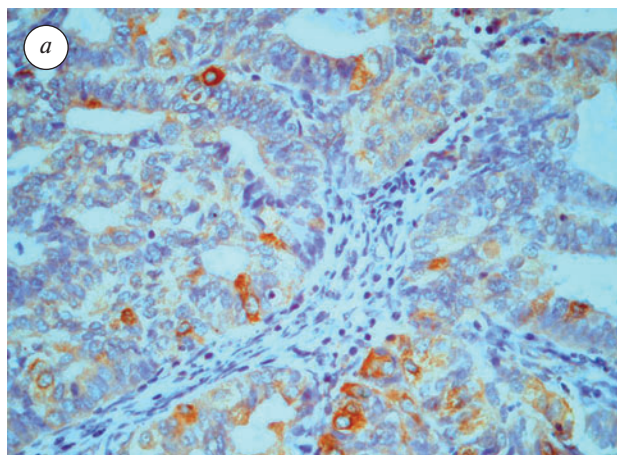


Рис. 1. Мікрофотографії експресії TGF-β1, ×200 (а) і Snail1, ×400 (б) у клітинах ЕКЕ (ІГХ метод, додаткове забарвлення гематоксином Майєра)

< 1/2 міометрію і у 26 (48,1%) випадках спостерігалась глибока (> 1/2) інвазія міометрію.

Результати ІГХ дослідження показали, що позитивна експресія цитокіну TGF-β1 спостерігається в усіх випадках раку, експресію транскрипційного фактору Snail1 визначено у 35 (64,8%) пухлинах (рис. 1).

Індивідуальні показники експресії TGF-β1 і Snail1 варіювали в достатньо широкому діапазоні і склали, відповідно, 33,4–83,0%, та 2,6–70,8%. За ІМ експресія TGF-β1 становила $59,3 \pm 2,7\%$ з медіаною (Me) експресії — 60,3%; Snail1 — $30,6 \pm 2,5\%$ (Me = 19,3%).

Аналіз експресії зазначених маркерів залежно від ступеня диференціювання РЕ показав, що при зниженні ступеня диференціювання карцином спостерігається тенденція до підвищення експресії TGF-β1 та Snail1, рівень експресії, яких склав при G3-новоутвореннях відповідно $62,6 \pm 3,4\%$ та $41,9 \pm 3,2\%$ порівняно зі значеннями експресії цих білків у високо- і помірнодиференційованих ЕКЕ (відповідно $57,9 \pm 3,0$ та $30,8 \pm 2,4\%$) (таблиця).

Аналогічна спрямованість змін спостерігалась і при порівнянні експресії TGF-β1 та Snail1 в ЕКЕ, в залежності від глибини інвазування міометрію. При збільшенні глибини інвазії була визначена тенденція до зростання експресії як TGF-β1, так і Snail1. В той же час, при аналізі експресії досліджених маркерів в двох альтернативних за морфологічною злоякісністю пухлинах встановлено, що експресія TGF-β1 і Snail1 в G3-пухлинах з інвазією > 1/2 міометрію складала відповідно $74,5 \pm 3,8$ та $43,6 \pm 2,7\%$ і була достовірно вищою, ніж у G1–G2-пухлинах при інвазії < 1/2 міометрію ($61,2 \pm 3,3$ та $30,8 \pm 2,2\%$, $p < 0,05$).

При аналізі зв'язку експресії TGF-β1 та Snail1 визначено високовірогідну позитивну кореляцію між цими маркерами ($R = 0.51$; $p = 0,0001$). Біоінформатичний аналіз даних, використовуючи веб-ресурс GEPIA підтвердив також наявність аналогічного статистично достовірного позитивного зв'язку ($R = 0,42$) між експресією мРНК генів *TGFB1* і *SNAIL1* (рис. 2).

Таблиця

Експресія біомолекулярних маркерів TGF-β та Snail1 в ЕКЕ різного ступеня диференціювання та глибини інвазії пухлини у міометрії

Досліджені клініко-патологічні параметри	Експресія досліджених маркерів, ІМ (%)	
	TGF-β1	Snail1
Ступінь диференціювання пухлини:		
G1–G2	$57,9 \pm 3,0$	$30,8 \pm 2,4$
G3	$62,6 \pm 3,4$	$41,9 \pm 3,2$
Глибина інвазії пухлини у міометрії:		
<1/2	$60,5 \pm 2,8$	$31,3 \pm 2,3$
>1/2	$62,3 \pm 3,4$	$43,0 \pm 2,6$
G1–G2, < 1/2 міометрію	$61,2 \pm 3,3$	$30,8 \pm 2,2$
G3, > 1/2 міометрію	$74,5 \pm 3,8^*$	$43,6 \pm 2,7^*$

Примітка: * $p < 0,05$ порівняно з показником у G1–G2-пухлинах з інвазією < 1/2 міометрію.

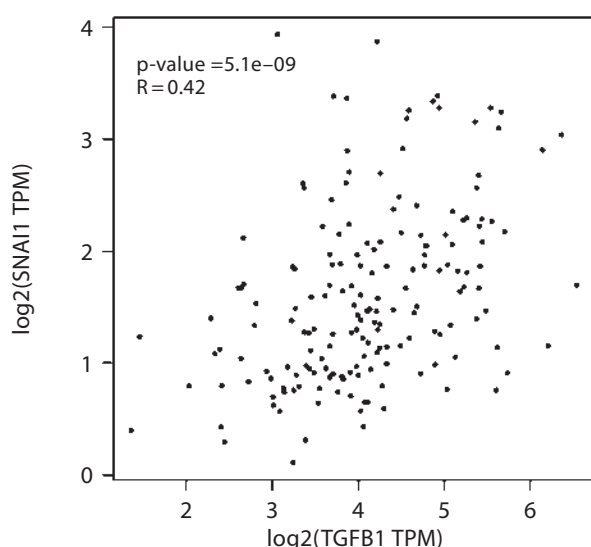


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між експресією мРНК генів *TGFB1* і *SNAI1* у клітинах ЕКЕ (GEPIA)

Отримані дані показують, що експресія TGF- β 1 та Snail1 у пухлинних клітинах ендометрію є суттєвим фактором, що модулює морфофункціональні характеристики новоутворень і варіабельність перебігу пухлинного процесу та може мати прогностичне значення щодо виживаності хворих на РЕ.

Останнє припущення підтверджується результатами біоінформатичного аналізу веб-ресурсу GEPIA щодо загальної виживаності хворих на РЕ залежно від експресії мРНК генів *TGFB1* і *SNAI1*, згідно яких високі значення експресії цих маркерів асоціюються з несприятливим перебігом пухлинного процесу. Термін 5-річної виживаності хворих на ЕКЕ, у пухлинах яких визначався високий рівень експресії мРНК *TGFB1* склав 60%, а при

низькій експресії цього показника підвищувався до 68%. При високій експресії транскрипційного фактору *SNAI1* термін 5-річної виживаності хворих на РЕ знижувався (рис. 3).

При зіставленні експресії маркерів ЕМП Е-кадгерину і віментину у пухлинах ендометрію з різним рівнем експресії Snail1 встановлено, що у пухлинах ендометрію з високою експресією Snail1 спостерігається достовірно нижча експресія Е-кадгерину і вища віментину порівняно з карциномами ендометрію з низькою експресією зазначеного маркеру (рис. 4).

Не виключено, що експресія Snail1, активація якого характерна для початкових етапів ЕМП при злоякісному процесі, інгібує експресію маркера епітеліальних клітин Е-кадгерину, що забезпечує міцність адгезивних контактів, створюючи молекулярний бар'єр для міграції та інвазії пухлинних клітин. В той же час, Snail1 зумовлює позитивну регуляцію експресії маркерів мезенхімальних клітин віментину, фібронектину, N-кадгерину та матриксних металопротеїназ, що призводить до підвищеної рухливості та інвазивності пухлинних клітин [13, 14, 19].

Отримані дані відображають молекулярну гетерогенність ЕКЕ за експресією цитокіну TGF- β 1 та його мішені маркера ЕМП Snail1, що обумовлює формування більш агресивних форм РЕ.

Отже, виявлена направленість змін експресії Е-кадгерину і віментину залежно від експресії фактора транскрипції у клітинах карциноми ендометрію, може свідчити про індукцію процесу ЕМП.

Згідно даних літератури на початкових етапах онкогенезу цитокін TGF- β відіграє роль пухлинного супресора, інгібуючи експресію онкогена

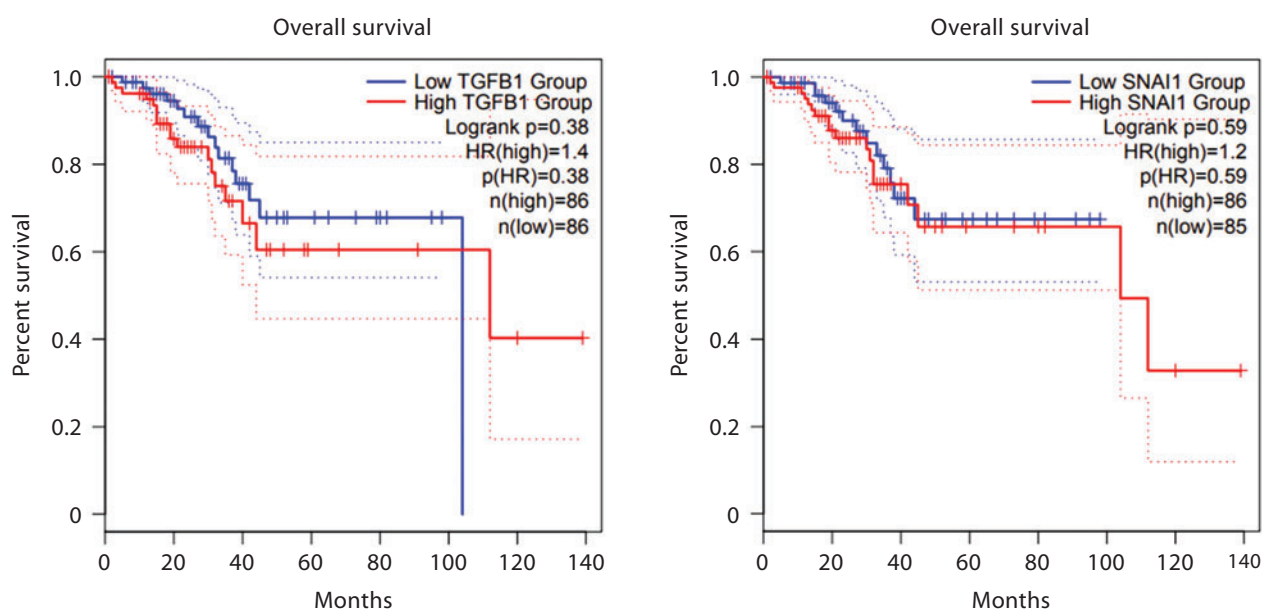


Рис. 3. Загальна виживаність хворих на ЕКЕ залежно від експресії мРНК генів *TGFB1* і *SNAI1* (GEPIA)

c-мус та опосередковано через активацію генів родини Smad, індукує експресію p53, що сприяє зупинці клітинного циклу [20, 21]. У той же час, при прогресуванні пухлинного процесу TGF- β сприяє активації експресії транскрипційних факторів Snail1, Twist, Zeb, асоційованих з ЕМП та безпосередньо індукує експресію рецептора хемокіну CXCR4, що, в сукупності, призводить до зростання інвазивності новоутворень, у тому числі у хворих на ЕКЕ [20–23].

Результати нашого дослідження показали вірогідне зростання експресії TGF- β 1 в карциномах ендометрію, що глибоко інвазують міометрій. Крім того, у цих низькодиференційованих пухлинах спостерігається і зростання експресії Snail1. Отже, отримані нами дані свідчать, що прогресування ЕКЕ значною мірою асоціюється з високою експресією TGF- β 1, яка корелює зі зростанням рівня експресії Snail1. Останній позитивно регулює експресію Twist, Zeb, віментину та спричиняє негативний вплив на транскрипцію епітеліальних маркерів, таких як Е-кадгерин, клаудин та ін. [14, 24]. Не виключено, що висока експресія Snail1 у карциномах ендометрію низького ступеня диференціювання, які глибоко інвазують у міометрій, є результатом зниження експресії miRNA-34a у цих пухлинах [25]. Саме низька експресія зазначеної miRNA зумовлює зростання експресії транскрипційного фактору Snail1, що призводить до підвищеної міграційної та інвазивної здатності пухлинних клітин [26, 27].

Результати нашого дослідження показали, що низькодиференційовані глибокоінвазуючі пухлини ендометрію характеризувались високою експресією Snail1, яка корелювала зі зниженням експресії Е-кадгерину і зростанням віментину. Тобто, зі зниженням диференціювання і зростанням глибини інвазії пухлини у міометрій змінюється популяційний склад клітин РЕ в бік зростання відносної кількості клітин з високою експресією цитокіну TGF- β 1, транскрипційного фактору Snail1, маркера мезенхімальних клітин — віментину та зниженою експресією Е-кадгерину. Не виключено, що пухлинні клітини з певними молекулярними особливостями визначають міграційно-інвазивний потенціал ЕКЕ і відповідно агресивний перебіг пухлинного процесу.

Підтвердженням останнього є результати біоінформатичного аналізу загальної виживаності хворих на РЕ на основі веб-ресурсу GEPIA, де показано, що високий рівень експресії мРНК генів *TGFB1* і *SNAIL* асоціюється з нижчою 5-річною виживаністю пацієнтів на цю форму раку. Отримані дані дозволяють розглядати TGF- β 1 та Snail1 в якості потенційних маркерів для виявлення групи хворих на ЕКЕ з агресивним перебігом захворювання.

Резюмуючи наведене вище, необхідно зазначити, що ЕКЕ є гетерогенною за біологічними особ-

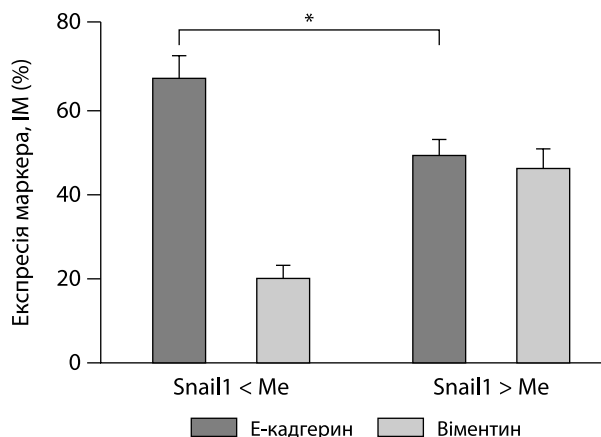


Рис. 4. Зіставлення експресії маркерів ЕМП Е-кадгерину і віментину в клітинах ЕКЕ в залежності від рівня експресії Snail1

Примітка: * — $p < 0,05$.

ливостями клітинною популяцією, зокрема за експресією маркерів асоційованих з ЕМП — цитокіну TGF- β 1 і транскрипційного фактору Snail1, рівень експресії яких, ймовірно, обумовлює злоякісність цієї форми раку та може слугувати для прогнозування перебігу захворювання у хворих на РЕ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics 2021. CA. Cancer J Clin 2021; **71**: 7–33. doi: 10.3322/caac.21654.
2. Fedorenko Z, Gulak L, Gorokh Ye, Ryzhov A, Soumkin O. Cancer in Ukraine, 2021–2022. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. Bul Nat Registry of Ukraine 2023; **24**: 82 p. <http://www.ncru.inf.ua>.
3. Corr B, Cosgrove C, Spinosa D, Guntupalli S. Endometrial cancer: molecular classification and future treatments. BMJ MED 2022; **1**: e000152. doi:10.1136/bmjmed-2022-000152.
4. Movchan OM, Svintsitskiy VS, Tsip NP, et al. Features of recurrence of endometrioid type endometrial cancer of I stage. Exp Oncol 2021; **43** (4): 365–69. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no 4.17052.
5. Concin N, Matias-Guiu X, Ignace Vergote, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2021; **31**: 12–39.
6. Hussein YR, Broaddus R, Weigelt B, et al. The genomic heterogeneity of FIGO grade 3 endometrioid carcinoma impacts diagnostic accuracy and reproducibility. Int J Gynecol Pathol 2016; **35**: 16–24.
7. Murali R, Davidson B, Fadare O, et al. High-grade endometrial carcinomas: morphologic and immunohistochemical features, diagnostic challenges and recommendations. Int J Gynecol Pathol 2019; **38** (Suppl 1): S40–S63.
8. Francou A, Anderson KV. The epithelial-to-mesenchymal transition in development and cancer. Annu Rev Cancer Biol 2020; **4**: 197–220. www.annualreviews.org.
9. Škovierová H, Okajčková T, Strnádel J, et al. Molecular regulation of epithelial-to-mesenchymal transition in tumorigenesis (Review). Int J Mol Med 2018; **41**: 1187–200. doi:10.3892/ijmm.2017.3320.
10. Ribatti D, Tamma R, Annese T. Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: A Historical Overview. Transl Oncol 2020; **13**: 100773. www.elsevier.com/locate/tranon.

11. Ahmadi A, Najafi M, Farhood B, Mortezaee K. Transforming growth factor β signalling: Tumorigenesis and targeting for cancer therapy. *J Cell Physiol* 2018; **234** (8): 1–15. doi: org/10.1002/jcp.27955.
12. Zakrzewski PK. Canonical TGF Signaling and its contribution to endometrial cancer development and progression—underestimated target of anticancer strategies. *J Clin Med* 2021; **10**: 3900. doi.org/10.3390/jcm10173900.
13. Kröger C, Afeyana A, Mraz J, et al. Acquisition of a hybrid E/M state is essential for tumorigenicity of basal breast cancer cells. *PNAS* 2019; **116**: 7353–62. doi/10.1073/pnas.1907473116.
14. Kang E, Seo J, Yoon H, Cho S. The post-translational regulation of epithelial–mesenchymal transition-inducing transcription factors in cancer metastasis. *Int J Mol Sci* 2021; **22**: 3591. doi.org/10.3390/ijms22073591.
15. Tang X, Sui X, Weng L, Liu Y. Snail1: linking tumor metastasis to immune evasion. *Front Immunol* 2021; **12**: 724200. doi: 10.3389/fimmu.2021.724200.
16. Chen H-Y, Chiang Y-F, Huang J-S, et al. Isoliquiritigenin reverses epithelial–mesenchymal transition through modulation of the TGF- β /Smad signaling pathway in endometrial cancer. *Cancers* 2021; **13**: 1236. doi.org/10.3390/cancers13061236.
17. Sadłacki P, Jóźwicki J, Antosik P, Walentowicz-Sadłacka M. Expression of selected epithelial–mesenchymal transition transcription factors in endometrial cancer. *Bio Med Res Intern* 2020; ID: 4584250. doi.org/10.1155/2020/4584250.
18. Florescu MM, Cretu OI, Muraru A, et al. Snail Immunorexpression in Endometrioid Endometrial Carcinomas. *Current Health Sciences J* 2022; **48** (4): 2022: 393–7. doi: 10.12865/CHSJ.48.04.05.
19. Buchynska LG, Naleskina LA, Nesina IP. Morphological characteristics and expression of adhesion markers in cells of low differentiated endometrial carcinoma. *Exp Oncol* 2019; **41** (4): 335–41. doi: https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-4.13965.
20. Abdul Basit Baba, Bilal Rah, Gh Rasool Bhat, et al. Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β) Signaling in Cancer—A Betrayal Within. *Front Pharmacol* 2022; **13**: 791272. doi: 10.3389/fphar.2022.791272.
21. Ji L, Xu J, Liu J, et al. Mutant p53 promotes tumor cell malignancy by both positive and negative regulation of the transforming growth factor β (TGF- β) pathway. *JBC* 2015; **290** (18): 11729–40.
22. Bertran E, Caja L, Navarro E, et al. Role of CXCR4/SDF-1 α in the migratory phenotype of hepatoma cells that have undergone epithelial–mesenchymal transition in response to the transforming growth factor-beta. *Cell Signal* 2009; **21** (11): 1595–606. doi: 10.1016/j.cellsig.2009.06.006.
23. Buchynska LG, Movchan OM, Iurchenko NP. Expression of chemokine receptor cxcr4 on tumor cells and content of CXCL12⁺-fibroblasts in endometrioid carcinoma of the endometrium. *Exp Oncol* 2021; **43** (2): 135–41. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-2.16240.
24. Stemmler MP, Eccles RL, Brabletz S, Brabletz T. Non-redundant functions of EMT transcription factors. *Nat Cell Biol* 2019; **21** (1): 102–12. doi: 10.1038/s41556-018-0196-y.
25. Buchynska LG, Borykun TV, Iurchenko N.P., et al. Expression of microRNA in tumor cells of endometrioid carcinoma of endometrium. *Exp Oncol* 2020; **42** (4): 289–94.
26. Siemens H, Jackstadt R, Hünten S, et al. miR-34 and SNAIL form a double-negative feedback loop to regulate epithelial–mesenchymal transitions. *Cell Cycle* 2011; **10** (24): 4256–71. doi: 10.4161/cc.10.24.18552.
27. Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2017; **16** (3): 203–22. doi: 10.1038/nrd.2016.246.

THE SIGNIFICANCE OF THE EXPRESSION OF THE EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION MARKER SNAIL1 AND ITS REGULATOR TGF- β 1 IN THE PROGRESSION OF ENDOMETRIOID CARCINOMA OF THE ENDOMETRY

L.G. Buchynska¹, N.M. Glushchenko¹,
S.V. Nespryadko², I.O. Marchenko¹, N.P. Iurchenko¹

¹ RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology,
National Academy of Sciences of Ukraine,

² Nonprofit Organization National Cancer Institute,
Kyiv, Ukraine

Summary. Aim: to evaluate the features of the expression of the cytokine TGF- β 1 and the transcription factor Snail1 in endometrial tumor cells, depending on the degree of differentiation and the level of spread of the malignant process. **Object and methods:** surgical material samples of 54 patients with endometrioid carcinoma of the endometrium (ECE) with the I–II stage of the disease (median age 59 years), which were examined using: morphological, immunohistochemical and statistical methods. **Results:** significantly higher expression of cytokine TGF- β 1 and transcription factor Snail1 was shown in low-differentiated endometrial carcinomas that invade deeply into the myometrium, compared to tumors of a high and moderate

degree of differentiation with shallow invasion into the myometrium. In endometrial tumors with high Snail1 expression, a significant decrease in the expression of the epithelial cell marker E-cadherin and an increase in the expression of the mesenchymal marker vimentin were found. It was established that high mRNA expression of the TGF β 1 and SNAIL genes correlates with a decrease in the 5-year survival time of patients with ECE (GEPIA2 database). **Conclusions:** the results of the study suggest that, associated with the epithelial–mesenchymal transition, TGF- β 1 and Snail1 modulate certain morphofunctional characteristics of malignant endometrial neoplasms and participate in the formation of the aggressiveness of this form of cancer. The obtained data indicate a high probability of using Snail1 and TGF- β 1 as prognostic markers of the course of the disease in patients with this oncological pathology.

Keywords: endometrioid endometrial carcinoma, TGF- β 1, Snail1, markers of epithelial–mesenchymal transition.

Адреса для листування:

Юрченко Н.П.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології, онкології
і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
E-mail: laboncogen@gmail.com

Одержано: 13.11.2023