



ენდომეტრიუმის მიკროგარემოს თავისებურებები ენდომეტროიდული ტიპის ადენოკარცინომების განვითარებაში

კრიტიკული მიმოხილვა

პ. ჟორჟოლიანი, ზ. ბოხუა, გ. ბურკაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

აბსტრაქტი

ენდომეტრიული კარცინომა ყველაზე ხშირი გინეკოლოგიური ავთვისებიანი პათოლოგიაა და წარმოადგენს სიხშირით მეორე გინეკოლოგიურ ავთვისებიან პათოლოგიას მთელი მსოფლიოს მასშტაბით. 2018 წლის მონაცემებით დიაგნოსტირდა 380,000-ზე მეტი ახალი შემთხვევა მსოფლიოს მასშტაბით, რომელთაგანაც 90,000 შემთხვევაში აღინიშნებოდა ლეტალური გამოსავალი. სიმსივნურ უჯრედებსა და მათ გარშემო არსებულ მიკროგარემოს შორის ურთიერთქმედება არეგულირებს ავთვისებიანი პროცესის პროგრესიას თითქმის ყველა ტიპის სიმსივნეში. შესაბამისად დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ენდომეტროიდული კარცინომის განვითარებასა და პროგრესიაში. ენდომეტრიული კარცინომის პროგრესიაში და აგრესიული სიმსივნის ჩამოყალიბებაში მონაწილე მექანიზმები კარგად შესწავლილი არ არის. სტრომული უჯრედებისგან და/ან ექსტრაცელულური მატრიქსისგან წარმოქმნილი მოლეკულური სიგნალები მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ სიმსივნის ავთვისებიან პროგრესიაში. სიმსივნის მიკროგარემო შედგება როგორც უჯრედული კომპონენტისგან ისე არაუჯრედული კომპონენტისგან, იგივე ექსტრაცელულური მატრიქსისგან. სიმსივნური უჯრედების ინვაზია და მეტასტაზირება წარმოადგენს ერთ-ერთ ძირითად მიზეზს რის გამოც ეს დაზიანება ძნელად ექვემდებარება მკურნალობას და ხასიათდება ცუდი პროგნოზით. მიკროგარემოს სასიგნალო გზების ან სტრომული უჯრედებისგან წარმოქმნილი ცილების იდენტიფიკაცია პოტენციურად წარმოადგენს ენდომეტრიული კარცინომის მეტასტაზირებისა და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ბიომარკერს. შესაბამისად ენდომეტროიდული კარცინომის მიკროგარემოს,

მისი ცალკეული კომპონენტების შესწავლას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება სიმსივნის წარმოშობის, პროგრესიისა და პროგნოზის განსაზღვრაში.

საკვანძო სიტყვები: *ენდომეტროიდული კარცინომა; სიმსივნის მიკროგარემო; სიმსივნის პროგრესიისა და მეტასტაზირების ბიომარკერები;*

ენდომეტრიული კარცინომა ყველაზე ხშირი გინეკოლოგიური ავთვისებიანი პათოლოგიაა და წარმოადგენს სიხშირით მეორე გინეკოლოგიურ ავთვისებიან პათოლოგიას მთელი მსოფლიოს მასშტაბით [1], [2]. 2018 წლის მონაცემებით დიაგნოსტირდა 380,000-ზე მეტი ახალი შემთხვევა მსოფლიოს მასშტაბით, რომელთაგანაც 90,000 შემთხვევაში აღინიშნებოდა ლეტალური გამოსავალი[3]. მიუხედავად იმისა, რომ განვითარდა ადრეული დიაგნოსტიკის მეთოდები და ასევე დაიხვეწა ქირურგიული ჩარევისა და ქიმიოთერაპიის მეთოდები, რამაც გარკვეულწილად შეამცირა ამ დაავადებით სიკვდილიანობა, პაციენტთა უმეტესობაში შეუძლებელია ავთვისებიანი პროცესის სრულიად აღმოფხვრა. გარდა ამისა, ბოლო წლებში აღინიშნება ენდომეტრიული კარცინომის ინციდენტობის მკვეთრი ზრდა, რაც სავარაუდოდ გამოწვეული უნდა იყოს პოპულაციის დაბერებით და ჭარბწონიანობის პრობლემის გაზრდით. 1992-2022 წლის მონაცემებით ენდომეტრიუმის სიმსივნის წლიური 2.5% (დიაგნოსტირებული ქალებში 50-74 წლის ჯგუფში) გაიზარდა 10%-მდე 2006-2012 წლის მონაცემებით[4]–[6].ენდომეტროიდული ტიპის ადენოკარცინომები შეადგენს ენდომეტრიუმის ადენოკარცინომების 70-80%-ს[1]. მიუხედავად ამ დაავადების ხშირი გავრცელებისა, მის განვითარებაში მიკროგარემოს მნიშვნელობის შესახებ მწირი ინფორმაციაა და კვლევის ეტაპზეა.

სიმსივნურ უჯრედებსა და მათ გარშემო არსებულ მიკროგარემოს შორის ურთიერთქმედება არეგულირებს ავთვისებიანი პროცესის პროგრესიას თითქმის ყველა ტიპის სიმსივნეში[7][8], [9]. შესაბამისად დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ენდომეტროიდული კარცინომის განვითარებასა და პროგრესიაში.

ენდომეტრიული კარცინომის პროგრესიაში და აგრესიული სიმსივნის ჩამოყალიბებაში მონაწილე მექანიზმები კარგად შესწავლილი არ არის. სტრომული უჯრედებისგან და/ან ექსტრაცელულური მატრიქსისგან წარმოქმნილი მოლეკულური სიგნალები მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ სიმსივნის ავთვისებიან პროგრესიაში. სიმსივნურ უჯრედებსა და სიმსივნის მიკროგარემოს შორის კავშირი არეგულირებს თითქმის ყველა ტიპის სიმსივნის პროგრესიას. ეს კონცეპცია პირველად მოწოდებული იქნა 1889 წელს სტეფან პეჯეტის მიერ როგორც ”თესლის და ნიადაგის” ჰიპოთეზა, რომლის მიხედვითაც თესლი არის სიმსივნური უჯრედები, რომლებსაც შეუძლიათ გაიზარდონ ნაყოფიერ ნიადაგში, ანუ სიმსივნის მიკროგარემოში. შესაბამისად სიმსივნური უჯრედები ვრცელდებიან იმ მიმართულებით, სადაც სიმსივნის მიკროგარემო, ანუ ნიადაგი უფრო ნაყოფიერი და ხელსაყრელია[10].

უჯრედებსა და მათ მიკროგარემოს შორის დინამიური ურთიერთქმედება მნიშვნელოვანი და აუცილებელი ფაქტორია, როგორც ნორმალური ქსოვილის ჰომეოსტაზის, ისე სიმსივნის ზრდისათვის. სიმსივნის მიკროგარემო შედგება როგორც უჯრედული კომპონენტისგან (ფიბრობლასტები, მიოფიბრობლასტები, სისხლძარღვები, პერიციტები, ადიპოციტები, გლუვკუნთოვანი უჯრედები, იმუნური და ანთებითი უჯრედები), ისე არაუჯრედული კომპონენტისგან, იგივე ექსტრაცელულური მატრიქსისგან. ნორმალურ პირობებში, უჯრედები ცვლიან ინფორმაციას სხვა ტიპის უჯრედებთან პირდაპირი უჯრედულ-უჯრედული კონტაქტით ან ექსტრაცელულური მატრიქსის საშუალებით. ექსტრაცელულური მატრიქსი წარმოადგენს სივრცეს სადაც გადაადგილდება ზრდის ფაქტორები, ციტოკინები და სტრუქტურული ცილები, რომლებიც წარმოიქმნება ეპითელურ უჯრედებსა და მიმდებარე სტრომულ უჯრედებს შორის კავშირის საშუალებით. ეპითელური უჯრედების ბაზალური ზედაპირი ქმნის ბაზალურ მემბრანას, რომელიც გამოყოფს ეპითელურ და სტრომულ კომპონენტებს. ამგვარად ნორმალური, ეპითელიუმი გამოიყოფა ბაზალური მემბრანით დერმული ან სტრომული კომპონენტებისგან. თუმცა, კარცინომის სიმსივნისწინარე ეტაპიდან განვითარების პროცესში, ხდება ქსოვილის ნორმალური ჰომეოსტაზის დარღვევა, რომელიც განაპირობებს ეპითელური უჯრედების პროლიფერაციას და სიმსივნურ უჯრედების ინვაზიას სტრომულ კომპარტმენტში, ბაზალური მემბრანის დეგრადაციის საშუალებით[11]. კავშირი რომელიც მყარდება ხსნადი ფაქტორებისა და ცილების საშუალებით, სიმსივნურ უჯრედებსა და არასიმსივნურ სტრომულ უჯრედებს შორის, ხელს უწყობს სიმსივნის განვითარებას და პროგრესიას. შედეგად, სიმსივნური უჯრედები გადაადგილდებიან მიმდებარე სტრომაში და ცვლიან ამ მექანიკურ ბარიერს სიმსივნისათვის ხელსაყრელ მიკროგარემოდ, რაც საბოლოოდ განაპირობებს სიმსივნური უჯრედების დისემინაციას[12].

ამგვარად მიკროგარემოს აქვს გადამწყვეტი მნიშვნელობა როგორც ჯანმრთელ ისე სიმსივნურ ქსოვილებში. ნორმალურ ქსოვილში, ნორმალური მიკროგარემო წარმოქმნის ანტი-სიმსივნურ სიგნალებს და ინარჩუნებს ეპითელური ქსოვილის ჰომეოსტაზს. თუმცა, სიმსივნის პროგრესიის დროს, რეაქტიული სტრომული კომპონენტები ხელს უწყობს სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციას სხვადასხვა სიმსივნური სასიგნალო კასკადების დახმარებით[12]. უფრო მეტიც, ონკოგენური მუტაციები სიმსივნურ უჯრედებში არ არის საკმარისი, რომ წარმოიქმნას მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნე, თუ არ მოხდა მოლეკულური სასიგნალო გზების ცვლილება სიმსივნურ გარემოში. ამგვარად სიმსივნის მიკროგარემო თამაშობს მნიშვნელოვან როლს სიმსივნის პროგრესიაში.

სიმსივნის მიკროგარემო მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ენდომეტრიული კარცინომის პროგრესიაში. ენდომეტრიული კარცინომის ინიცირებაში მნიშვნელოვანი როლი უჭირავს PTEN, KRAS, P53 მუტაციებს და მიკროსატელიტურ არასტაბილურობას, თუმცა ეს ცვლილებები არ განაპირობებს მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნის ჩამოყალიბებას და მეტასტაზების განვითარებას, შესაბამისი მიკროგარემოს გარეშე[13]. ენდომეტრიული სიმსივნის მიკროგარემო

შედგება სხვადასხვა ტიპის უჯრედებისგან. კერძოდ ფიბრობლასტებისგან, მიოფიბრობლასტებისგან, ენდოთელური უჯრედებისგან, მაკროფაგებისგან და ანთებით უჯრედებისგან. ეს უჯრედები ურთიერთქმედებენ ენდომეტრიული კარცინომის უჯრედებთან ციტოკინების, ზრდის ფაქტორების ან რეცეპტორების საშუალებით, რომელთა ლიგანდებსაც წარმოადგენს ენდომეტრიული კარცინომის უჯრედების მიერ სეკრეტირებული ფაქტორები. ამგვარად რეციპროკული ურთიერთქმედება ენდომეტრიული კარცინომის უჯრედებსა და სხვადასხვა ტიპის სტრომულ უჯრედებს შორის, ქმნის ხელსაყრელ გარემოს ენდომეტრიული კარცინომის ინვაზიისა და მეტასტაზირებისათვის. სიმსივნური უჯრედების ინვაზია და მეტასტაზირება წარმოადგენს ერთ-ერთ ძირითად მიზეზს რის გამოც ეს დაზიანება ძნელად ექვემდებარება მკურნალობას და ხასიათდება ცუდი პროგნოზით. მიკროგარემოს სასიგნალო გზების ან სტრომული უჯრედებისგან წარმოქმნილი ცილების იდენტიფიკაცია პოტენციურად წარმოადგენს ენდომეტრიული კარცინომის მეტასტაზირებისა და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ბიომარკერს [13], [14]. სხვა სტრომულ უჯრედებთან ერთად მიოფიბრობლასტები ასრულებენ დომინანტურ როლს სიმსივნის პროგრესიაში. სტრომული მიოფიბრობლასტები ასეკრეტირებენ სხვადასხვა ტიპის ციტოკინებს და ზრდის ფაქტორებს, რომლებიც ხელს უწყობს ენდომეტრიული კარცინომის ზრდას, უჯრედების გადაადგილებას, ანგიოგენეზს და საბოლოოდ მეტასტაზის განვითარებას. კერძოდ კი ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორი (HGF), სეკრეტირდება მიოფიბრობლასტების მიერ და იგი წარმოადგენს ძლიერ ზრდის მაინცირებელ ფაქტორს, რომელიც მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ენდომეტრიული კარცინომის მიკროგარემოს ჩამოყალიბებაში. ნაჩვენებია, რომ ენდომეტრიულ სტრომულ უჯრედებსა და ენდომეტრიული კარცინომის უჯრედებს შორის ურთიერთქმედება გაშუალებულია HGF/MET სასიგნალო გზით [15]. ენდომეტრიული უჯრედების მიერ სეკრეტირებული HGF ურთიერთქმედებს ენდომეტრიული კარცინომის უჯრედებზე არსებულ MET რეცეპტორთან და აინდუცირებს ენდომეტრიული კარცინომის უჯრედების ინვაზიას. MET რეცეპტორის ფოსფორილირება HGF-ის მიერ ახდენს AKT სასიგნალო გზის გამშვები მთავარი ცილის AKT-ს ფოსფორილირებას, რომელიც აინცირებს ეპითელური უჯრედების პროლიფერაციას ციკლინ D1-ის ტრანსკრიფციის მოდულაციის გზით[16]. ეს ასევე ხსნის იმ ფაქტს, თუ რატომ არ მოხდა AKT/PI3K სასიგნალო გზის ინჰიბიტორების კლინიკაში დანერგვა, რომლებმაც აჩვენეს ეფექტური შედეგები ინ ვიტრო გამოკვლევების დროს. ინ ვიტრო ანალიზი ჩვეულებრივ ტარდება უჯრედებზე, რომლებიც არ შეიცავენ სტრომულ კომპონენტს. უფრო მეტიც მზარდი მტკიცებულებების საფუძველზე შესაძლოა ვივარაუდოთ, რომ მიოფიბრობლასტები ასტიმულირებენ სიმსივნის ზრდას CXCL12 სეკრეციის საშუალებით. ქემოკინი CXCL12 (ასევე ცნობილია როგორც სტრომული ფაქტორი ერთი, Stromal-derived Factor 1, SDF-1), თამაშობს კრიტიკულ როლს, როგორც ქემოატრაქტანტი სიმსივნის ნიშაში[12], [13], [16]. ის პირველად უკავშირდება რეცეპტორ CXC R4-ს და არეგულირებს როგორც ნორმალური ისე ავთვისებიანი უჯრედების როლს. ამგვარად, პარაკრინული გზით, CXCL12 იზიდავს CXCR4

მაექსპრესირებელ სიმსივნურ უჯრედებს ახალ სიმსივნურ ნიშაში, რაც განაპირობებს სიმსივნური უჯრედების ინვაზიას და მეტასტაზირებას. ამას გარდა იმუნოჰისტოქიმიური და PCR გამოკვლევებით გამოვლენილია, რომ CXCR4-ის ცილის და სასიგნალო რნმ-ის მომატებული დონე ენდომეტრიული კარცინომის ქსოვილებში. ეს მონაცემები კიდევ უფრო ამყარებს მოსაზრებას, რომ CXCL12-სა და CXCR4-ს შორის ურთიერთქმედება ხელს უწყობს სიმსივნის ინვაზიას.

ნაჩვენებია სიმსივნესთან ასოცირებული ფიბრობლასტების მნიშვნელოვანი როლი ენდომეტრიული კარცინომის პროგრესიაში[17], [18]. სიმსივნის მიერ წარმოქმნილი ზრდის ფაქტორები, როგორცაა ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი ბეტა ხელს უწყობს სტრომული ფიბრობლასტების დიფერენცირებას მიოფიბრობლასტებად. მიოფიბრობლასტებში იწყება ალფა-გლუკუუნთოვანი აქტინის მაღალი დონით ექსპრესია და ისინი გარდაიქმნებიან სიმსივნესთან ასოცირებულ ფიბრობლასტებად. ენდომეტრიული კარცინომის შემთხვევაში სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგების რაოდენობა იზრდება და ისინი იძენენ კიდევ უფრო მეტ ავთვისებიანობას[19]–[21]. ეს უჯრედები აქტიურ სტრომაში ასეკრეტირებენ დიდი რაოდენობით კოლაგენ I-ს და III-ს შედარებით ნორმალურ ქსოვილთან, რაც აადვილებს დესმოპლაზიას მყარი კოლაგენური მატრიქსის დეზორგანიზაციის გზით. ამას გარდა, სიმსივნესთან ასოცირებული ფიბრობლასტები მნიშვნელოვნად უწყობენ ხელს ენდომეტრიული კარცინომის პროგრესიას ისეთი ციტოკინების სეკრეციით როგორებიცაა ინტერლეიკინ-6, ინტერლეიკინ-8, მონოციტების ქემოატრაქტანტი ცილა-1 (MCP-1 ან CCL2), ქემოკინების ლიგანდი 5 (CCL5 ან RANTES)) და ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი წარმოადგენს ძლიერ ზრდის ფაქტორს, რომელიც ასტიმულირებს სისხლმილთა ზრდას სიმსივნის გარშემო და ხელს უწყობს ანგიოგენეზს. სეკრეტირებული ციტოკინები ასევე მოქმედებენ, როგორც ქემოატრაქტანტები ენდომეტრიული კარცინომის უჯრედების მიგრაციასა და ინვაზიაში პირველადიდან მეორად უზნებამდე[22]–[24]. ამგვარად სტრომული მიოფიბრობლასტები და სიმსივნესთან ასოცირებული ფიბრობლასტები შესაძლოა ხელს უწყობენ ენდომეტრიული კარცინომის ზრდას და მეტასტაზირებას, რაც მიუთითებს სიმსივნის მიკროგარემოს მნიშვნელოვან როლზე აღნიშნულ პროცესში.

ექსტრაცელულური მატრიქსის TGF-B სასიგნალო გზა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ფიბროზის განვითარებასა და ენდომეტრიული კარცინომის მეტასტაზირებაში. ბოლოდროინდელი გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ TGF-B სასიგნალო გზა ხელს უწყობს ენდომეტრიული კარცინომის მეტასტაზირებას. ამგვარად მიკროგარემოში გააქტიურებული სასიგნალო გზების ინჰიბირების გზით შესაძლებელია ენდომეტრიული კარცინომის მეტასტაზირების ბლოკირება.

APC არის მულტიდომენური ცილა, რომელიც არეგულირებს WNT სასიგნალო გზას და ბეტა-კატენინის აქტივობას. ამას გარდა, APC ურთიერთქმედებს სხვა რამდენიმე ცილასთან,

რომლებიც არეგულირებენ სხვადასხვა უჯრედულ პროცესებს, როგორცაა უჯრედის პროლიფერაცია, დიფერენციაცია და მიგრაცია. ასევე ნაჩვენებია, რომ APC-C სტრომული დელეცია ხელს უწყობს ენდომეტრიული კარცინომის განვითარებას [25], [26]. APC მუტაციური თავის მოდელის ჰისტოლოგიური ანალიზით ნაჩვენებია ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის პროგრესიული განვითარება, სტრომული მიოფიბრობლასტების პოპულაციის გაზრდა, ესტროგენის რეცეპტორის და პროგესტერონის რეცეპტორის ექსპრესიის შემცირება და ვასკულური ენდოთელური ფაქტორის და SDF-1-ის მომატებული დონე, რაც საერთო ჯამში მიუთითებს ავთვისებიანი პროცესის განვითარებაზე.

LKB1 (ღვიძლის კინაზა ბ1), წარმოადგენს სასიგნალო გზის ნეგატიურ რეგულატორს. LKB1-ის დაკარგვა სტრომაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ენდომეტრიული კარცინომის პროგრესიაში [27]–[29]. სტრომულ-უჯრედულ-სპეციფიკური LKB1-ის დაკარგვა ხელს უწყობს მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული კარცინომის განვითარებას საშვილოსნოს ეპითელიუმში. LKB1 ინჰიბიცია ასევე განაპირობებს ანთებითი ციტოკინი-ქემოკინის ლიგანდის CCL2-ის ჭარბ პროდუქციას, რომელიც აადვილებს მაკროფაგების მოზიდვას და სიმსივნის ზრდას [27], [30].

სტრომული HAND2 სასიგნალო გზა. HAND2 გენის (Heart and neural crest derivatives expressed 2) ჰიპერმეთილირება ენდომეტრიულ სტრომაში მნიშვნელოვნად უწყობს ხელს ენდომეტრიული კარცინომის განვითარებას. ენდომეტრიული კარცინომის მქონე პაციენტებში, ეპიგენომური ანალიზით ნაჩვენებია HAND2 გენის ჭარბი მეთილაცია სტრომულ კომპონენტში. საინტერესოა, რომ ტრანსგენური თავის მოდელეები რომლებიც არ შეიცავენ HAND2 გენს აღინიშნება პრეკანცერული ენდომეტრიული დაზიანებების განვითარება.

სტრომული VEGF სასიგნალო გზა. ენდომეტრიული კარცინომების უჯრედების უმეტესობაში ექსპრესირებს ზედაპირული ეპითელური მემბრანული პროტეინ-2. EMP2 არის ახალი ონკოგენი, რომელიც ხელს უწყობს სიმსივნის ანგიოგენეზს VEGF-ის ექსპრესიის მომატების გზით. VEGF-ის დონის ჭარბი რაოდენობა სტრომაში უკავშირდება სიმსივნურ უჯრედებს და ასტიმულირებს ზრდას და პროლიფერაციას. უფრო მეტიც VEGF-ის მომატებული დონე სტრომაში უკავშირდება VEGFR რეცეპტორს სიმსივნურ უჯრედებზე და ასტიმულირებს სიმსივნის ზრდას და პროლიფერაციას. VEGFR რეცეპტორის მომატებული დონე ასევე არის ცუდი პროგნოზული ფაქტორი ენდომეტრიულ კარცინომაში.

ენდომეტრიუმის მიკროგარემოს სტეროიდული სასიგნალო გზები ასევე მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ ენდომეტრიულ კანცეროგენეზში. სტრომული ესტროგენის რეცეპტორ-ალფათი (ER α) გაშუალებულია ესტროგენის მიტოგენური ეფექტები. არსებული მტკიცებულებები ნათლად აჩვენებს ესტროგენის როლს ენდომეტრიული კარცინომის პროგრესიაში. პოსტმენოპაუზურ ქალებში, მიუხედავად დაბალი რაოდენობით მოცირკულაციე ესტროგენის არსებობისა, ნაჩვენებია, რომ სტრომულ და სიმსივნის ეპითელურ უჯრედების

შორის ურთიერთქმედების შედეგად იზრდება არომატაზის აქტივობა და ესტროგენის ბიოსინთეზი. პოზიტიური უკუკავშირი არომატაზას ინტერლეიკინ-6 და in situ ესტროგენს შორის ინარჩუნებს ესტროგენის მაღალ დონეს ენდომეტრიული კარცინომის მიკროგარემოში. ექსპერიმენტებით ნაჩვენებია, რომ ესტროგენის ალფა რეცეპტორი უკავშირდება და იწვევს ინტერლეიკინ-6-ის დონის მომატებას ენდომეტრიული კარცინომის უჯრედებში NF-KB სასიგნალო გზის აქტივაციით. ინტერლეიკინ-6 ამის შემდგომ ასტიმულირებს არომატაზას ეხპრესიას ენდომეტრიულ სტომულ უჯრედებში, ინტერლეიკინ-6-ის რეცეპტორთან ურთიერთქმედებით. არომატაზას გაზრდილი ექსპრესია განაპირობებს უფრო მეტი ესტროგენის სინთეზს, რომელიც თავის მხრივ ხელს უწყობს ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიისა და საბოლოოდ კარცინომის განვითარებას.

ბოლო წლების მანძილზე აღინიშნება მნიშვნელოვანი პროგრესი ავთვისებიანი პროცესის განვითარების პროცესში იმუნური სისტემის როლის შესწავლაში. სიმსივნის მაინფილტრირებელი მონონუკლეური უჯრედები შედგება T ლიმფოციტებისგან (დამხმარე და სუპრესორული/ციტოტოქსიკური), ბუნებრივი NK მკვლელი უჯრედებისგან, B ლიმფოციტებისგან და მაკროფაგებისგან, რაც მიუთითებს აქტიური იმუნური პასუხის არსებობაზე მასპინძელ ორგანიზმში, რომელიც შესაძლოა მიმართული იყოს სიმსივნური უჯრედების წინააღმდეგ[31], [32].

სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების არსებობა სიმსივნის მიკროგარემოში ითვლება სიმსივნის წინააღმდეგ მასპინძელი ორგანიზმის საპასუხო რეაქციის ბიომარკერად. T უჯრედები და მაკროფაგები შეადგენს სიმსივნის მაინფილტრირებელი უჯრედების უმეტესობას ეპითელურ სიმსივნეებში. ფენოტიპზე და ფუნქციაზე დამოკიდებულებით, T უჯრედები შესაძლებელია მოქმედებდნენ როგორც სიმსივნური უჯრედების დესტრუქციის მედიატორები, ან პირიქით იმუნური ტოლერანტობის მაინდუცირებლები. მაკროფაგები შესაძლოა ასევე თამაშობდნენ უფრო კომპლექსურ როლს სიმსივნის პროგრესიასა და მეტასტაზირებაში[32], [33].

შესწავლილი იქნა სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების როლი ენდომეტრიულ კარცინომაში ნაჩვენებია, რომ სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტები ასოცირდება მიკროსატელიტურ არასტაბილურობასთან, B7-H7 მემბრანული პროტეინის ექსპრესიასთან, რომელიც ნეგატიურად არეგულირებს T უჯრედულ პასუხს და იდოლამინ-2,3-დიოქსიგენაზის – ტრიფტოპანის ნაკლებობაზე პასუხისმგებელი ენზიმის ექსპრესიასთან. ასევე ნაჩვენებია ურთიერთსაწინააღმდეგო შედეგები სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების როლზე ენდომეტრიული კარცინომის პროგნოზში. ეს კონფლიქტური შედეგები ძირითადად განპირობებულია სხვადასხვა ტიპის და რაოდენობის პაციენტების შესწავლით, მეთოდოლოგიური სხვაობით და ასევე სხვაობით შესწავლილ ლიმფოციტების პოპულაციაში. ერთ-ერთ ადრეულ კვლევაში დიდი რაოდენობით ინტრაეპითელური CD8+ სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტები სიმსივნის ინვაზიურ კიდეზე წარმოადგენდა პაციენტთა

უკეთესი გადარჩენადობის დამოუკიდებელ პრედიქტულ ფაქტორს. მაღალი რაოდენობით CD8+ ლიმფოციტების ასოციაცია ხანგრძლივ რეციდივის განვითარების დროსთან და გაუმჯობესებულ სიცოცხლისუნარიანობასთან ასევე აღწერილი იქნა ენდომეტრიული კარცინომის მქონე პაციენტში. ასევე ნაჩვენებია პოზიტიური კავშირი მეხსიერების (CD45RO+) T უჯრედებსა და პაციენტთა გადარჩენადობას შორის. ზოგიერთი კვლევებით ასევე შესწავლილია (FOXP3)+CD4+ T უჯრედები და გამოვლენილია ამ უჯრედების სარწმუნო ასოციაცია პროგრესისგან თავისუფალ გადარჩენადობასთან და საერთო გადარჩენადობასთან ენდომეტრიული კარცინომის მქონე პაციენტებში[33]. თუმცა ერთ-ერთი კვლევით (FOXP3)+CD4+ T უჯრედები არ ასოცირდებიან პაციენტების პროგნოზთან. (FOXP3)+CD4+ T უჯრედების არსებობა ასევე კავშირშია სხვა კლინიკოპათოლოგიურ მახასიათებლებთან, როგორებიცაა სისხლძარღვების მაღალი სიმკვრივე, სტადია, დიფერენციაცია და ლიმფოვასკულური ინვაზია. განსხვავებით სხვა გინეკოლოგიური სიმსივნეებისგან, მონაცემები სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების შესახებ ენდომეტრიულ კარცინომაში შეზღუდულია. ერთ-ერთ ბოლოდროინდელ კვლევაში ნაჩვენებია CD3+ ლიმფოციტების შემცირებული რაოდენობა მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებში. მიუხედავად იმისა, რომ არ გამოვლინდა კავშირი სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების არსებობასა და პროგნოზს შორის მთლიანი პაციენტების ჯგუფში, ნანახი იქნა რომ CD3+ და CD20+ ლიმფოციტები ასოცირდება პაციენტთა კარგ გადარჩენადობასთან ადრეული სტადიის, მაგრამ მაღალი რისკის სიმსივნეებში[32].

მაკროფაგები წარმოადგენენ ერთ-ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან სტრომულ კომპონენტს, რადგან ისინი ასეკრეტირებენ სხვადასხვა სახის ზრდის ფაქტორებს, ციტოკინებს და ქემოკინებს, რომლებიც ხელს უწყობენ სიმსივნის ზრდას და ინვაზიას. ფენოტიპურ ვარიაციაზე დამოკიდებულებით მაკროფაგებს აქვთ ორმაგი როლი სიმსივნის პროგრესიის პროცესში. ისინი ან ხელს უწყობენ, ან პირიქით ხელს უშლიან სიმსივნის პროგრესიას. ჩვეულებრივ მაკროფაგები გვხვდება ორი ძირითადი ფენოტიპით M1 და M2[34]–[36]. M1 მაკროფაგებს გააჩნიათ ციტოტოქსიკური პოტენციალი და ითვლებიან ანტისიმსივნურ მაკროფაგებად, ხოლო M2 მაკროფაგებს კი, რომლებიც ასოცირდებიან ჭრილობის შეხორცებასთან და ქსოვილის რეპარაციასთან, გააჩნიათ სიმსივნის მაინცირებელი პოტენციალი. ნაჩვენებია სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგების მნიშვნელოვანი როლი ენდომეტრიული კარცინომის ზრდასა და პროგრესიაში[35]. ენდომეტრიულ კარცინომებში აღინიშნება მაკროფაგების უფრო ჭარბი ინფილტრაცია ნორმალურ ენდომეტრიუმთან შედარებით. ასევე, მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტროიდული კარცინომები ან II ტიპის კარცინომები მიომეტრიული ინვაზიით, ხასიათდებიან უფრო ჭარბი მაკროფაგული ინფილტრაციით ვიდრე I ტიპის ენდომეტროიდული ადენოკარცინომები მიომეტრიული ინვაზიის გარეშე. ენდომეტრიუმის კარცინომის უჯრედების მიერ წარმოქმნილი ქემოატრაქტანტები, როგორებიცაა კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი და CC ქემოკინები, ხელს უწყობს მაკროფაგების ონკოგენურ ინფილტრაციას სისხლძარღვების გავლით. უფრო მეტიც იმუნოპისტოქიმიური ანალიზით

ნაჩვენებია სამი ტიპის მაკროფაგული პასუხის მარკერის (CD163, FCGR2A, და FCGR3A) არსებობა ენდომეტრიული კარცინომის უჯრედებში. ასევე ნაჩვენებია, რომ კოლონია მასტიმულირებელი ფაქტორი ენდომეტრიული კარცინომის უჯრედებზე ხელს უწყობს მონონუკლეური მაკროფაგებით ინფილტრაციას. სიმსივნეში მოზიდული მაკროფაგების გარდა, ენდომეტრიუმის რეზიდენტი მაკროფაგებიც ასევე აადვილებენ ენდომეტრიული კარცინომის პროგრესიას. მაკროფაგები განთავსდებიან საშვილოსნოს პერინეკროზულ და პერივასკულურ უბნებში და ხელს უწყობენ ენდომეტრიულ კანცეროგენეზს ანთებითი ციტოკინების ექსპრესიით, როგორებიცაა სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი ალფა, ინტერლეიკინ-1 ბეტა, ინტერლეიკინ-6 და ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები. ინტერლეიკინ-1-ბეტა სასიგნალო გზა აქტიურდება ინტერლეიკინ-1-ბეტა რეცეპტორის მიერ ენდომეტრიული კარცინომის ზედაპირზე. სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგების დაგროვება ნეკროზის უბნებში ხასიათდება მიკროგარემოს დაბალი ოქსიგენაციით ჰიპოქსიური მიკროგარემოთი რაც თავის მხრივ კიდევ უფრო მეტად ააქტიურებს ანგიოგენეზს. ამგვარად სიმსივნესთან ასოცირებულ მაკროფაგებს გააჩნიათ პოტენციალი რომ ხელი შეუწყონ ენდომეტრიულ კარცინოგენეზს ციტოკინების, ჟანგბადის რეაქტიული რადიკალების წარმოქმნით და ჰიპოქსიური მიკროგარემოს ჩამოყალიბებით.

მცირე ინფორმაცია არსებობს ენდომეტრიულ კარცინომაში მაკროფაგების პროგნოზული როლის შესახებ. ერთ ერთ კვლევაში ნაჩვენებია, რომ CD68+ მაკროფაგები კარცინომის ინვაზიურ ნაწილში ასოცირდებიან სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხთან, სტადიასთან, მიომეტრიულ ინვაზიასთან, ლიმფური კვანძების მეტასტაზებთან და ლიმფოვასკულურ ინვაზიასთან[35].

შესაბამისად ენდომეტრიული კარცინომის მიკროგარემოს, მისი ცალკეული კომპონენტების შესწავლას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება სიმსივნის წარმოშობის, პროგრესიისა და პროგნოზის განსაზღვრაში.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- [1] P. Morice, A. Leary, C. Creutzberg, N. Abu-Rustum, and E. Darai, “Endometrial cancer,” *The Lancet*, vol. 387, no. 10023, pp. 1094–1108, Mar. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00130-0.
- [2] R. L. Siegel, K. D. Miller, and A. Jemal, “Cancer statistics, 2019,” *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 69, no. 1, pp. 7–34, Jan. 2019, doi: 10.3322/CAAC.21551.
- [3] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, “Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries,” *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, Nov. 2018, doi: 10.3322/CAAC.21492.
- [4] G. D. Constantine, G. Kessler, S. Graham, and S. R. Goldstein, “Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women’s Health Initiative: An Assessment of Risk Factors”, doi: 10.1089/jwh.2018.6956.
- [5] F. Guo, L. Levine, and A. Berenson, “Trends in the incidence of endometrial cancer among young women in the United States, 2001 to 2017.,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 39, no. 15_suppl, pp. 5578–5578, May 2021, doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_SUPPL.5578.
- [6] “Rising Incidence of Endometrial Cancer Linked to Obesity in Younger Women - Cancer Therapy Advisor.” <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/news/conference-coverage/asco-2021/endometrial-cancer-obesity-younger-women-rising-incidence-risk/> (accessed Mar. 07, 2022).
- [7] F. J. A. Gujam, D. C. McMillan, Z. M. A. Mohammed, J. Edwards, and J. J. Going, “The relationship between tumour budding, the tumour microenvironment and survival in patients with invasive ductal breast cancer,” *British Journal of Cancer*, vol. 113, no. 7, pp. 1066–1074, Sep. 2015, doi: 10.1038/BJC.2015.287.
- [8] S. Rousset-Rouviere *et al.*, “Endometrial Carcinoma: Immune Microenvironment and Emerging Treatments in Immuno-Oncology,” *Biomedicines*, vol. 9, no. 6, Jun. 2021, doi: 10.3390/BIOMEDICINES9060632.
- [9] S. Labiano, A. Palazon, and I. Melero, “Immune response regulation in the tumor microenvironment by hypoxia,” *Seminars in Oncology*, vol. 42, no. 3, pp. 378–386, Jun. 2015, doi: 10.1053/J.SEMINONCOL.2015.02.009.
- [10] D. Ribatti, G. Mangialardi, and A. Vacca, “Stephen Paget and the ‘seed and soil’ theory of metastatic dissemination,” *Clinical and experimental medicine*, vol. 6, no. 4, pp. 145–149, Dec. 2006, doi: 10.1007/S10238-006-0117-4.

- [11] I. Pastushenko and C. Blanpain, “EMT Transition States during Tumor Progression and Metastasis,” *Trends in Cell Biology*, vol. 29, no. 3, pp. 212–226, Mar. 2019, doi: 10.1016/J.TCB.2018.12.001.
- [12] S. Fulda, “Targeting Apoptosis Signaling Pathways for Anticancer Therapy,” *Frontiers in Oncology*, vol. 1, no. AUG, 2011, doi: 10.3389/FONC.2011.00023.
- [13] A. Markowska, M. Pawałowska, J. Lubin, and J. Markowska, “Signalling pathways in endometrial cancer,” *Współczesna Onkologia*, vol. 18, no. 3, pp. 143–148, 2014, doi: 10.5114/WO.2014.43154.
- [14] E. Coll-De La Rubia, E. Martinez-Garcia, G. Dittmar, A. Gil-Moreno, S. Cabrera, and E. Colas, “Clinical Medicine Prognostic Biomarkers in Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis”, doi: 10.3390/jcm9061900.
- [15] H. Taghizadeh *et al.*, “22P Hepatocyte growth factor (HGF) and c-Met expression in metastatic endometrial cancer,” *Annals of Oncology*, vol. 32, p. S1352, Oct. 2021, doi: 10.1016/J.ANNONC.2021.08.2018.
- [16] X. Shi, J. Wang, Y. Lei, C. Cong, D. Tan, and X. Zhou, “Research progress on the PI3K/AKT signaling pathway in gynecological cancer (Review),” *Molecular Medicine Reports*, vol. 19, no. 6, pp. 4529–4535, Jun. 2019, doi: 10.3892/MMR.2019.10121/HTML.
- [17] Q. Ping *et al.*, “Cancer-associated fibroblasts: overview, progress, challenges, and directions,” *Cancer Gene Therapy 2021 28:9*, vol. 28, no. 9, pp. 984–999, Mar. 2021, doi: 10.1038/s41417-021-00318-4.
- [18] D. Zhao, X. ping Li, M. Gao, C. Zhao, J. liu Wang, and L. hui Wei, “Stromal cell-derived factor 1alpha stimulates human endometrial carcinoma cell growth through the activation of both extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt,” *Gynecologic oncology*, vol. 103, no. 3, pp. 932–937, Dec. 2006, doi: 10.1016/J.YGYNO.2006.05.045.
- [19] X. Tang, “Tumor-associated macrophages as potential diagnostic and prognostic biomarkers in breast cancer,” *Cancer Letters*, vol. 332, no. 1, pp. 3–10, May 2013, doi: 10.1016/j.canlet.2013.01.024.
- [20] X. F. Jiang *et al.*, “Tumor-associated macrophages correlate with progesterone receptor loss in endometrial endometrioid adenocarcinoma,” *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, vol. 39, no. 4, pp. 855–863, Apr. 2013, doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.02036.x.
- [21] J. Liu *et al.*, “Association of tumour-associated macrophages with cancer cell EMT, invasion, and metastasis of Kazakh oesophageal squamous cell cancer,” *Diagnostic Pathology*, vol. 14, no. 1, Jun. 2019, doi: 10.1186/s13000-019-0834-0.

- [22] C. Casas-Arozamena and M. Abal, “Endometrial Tumour Microenvironment,” *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 1296, pp. 215–225, 2020, doi: 10.1007/978-3-030-59038-3_13.
- [23] X. Yang *et al.*, “Increased expression of human macrophage metalloelastase (MMP-12) is associated with the invasion of endometrial adenocarcinoma,” *Pathology Research and Practice*, vol. 203, no. 7, pp. 499–505, Aug. 2007, doi: 10.1016/j.prp.2007.03.008.
- [24] G. D’Andrilli, A. Bovicelli, M. G. Paggi, and A. Giordano, “New insights in endometrial carcinogenesis,” *Journal of Cellular Physiology*, vol. 227, no. 7, pp. 2842–2846, Jul. 2012, doi: 10.1002/jcp.24016.
- [25] “Addressing activation of WNT beta-catenin pathway in diverse landscape of endometrial carcinogenesis - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34956444/> (accessed Mar. 07, 2022).
- [26] D. Pradip, A. Jennifer, and D. Nandini, “Cancer-associated fibroblasts in conversation with tumor cells in endometrial cancers: A partner in crime,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 17, Sep. 2021, doi: 10.3390/ijms22179121.
- [27] C. M. Contreras *et al.*, “Loss of Lkb1 provokes highly invasive endometrial adenocarcinomas,” *Cancer Research*, vol. 68, no. 3, pp. 759–766, Feb. 2008, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5014.
- [28] C. M. Contreras *et al.*, “Lkb1 inactivation is sufficient to drive endometrial cancers that are aggressive yet highly responsive to mTOR inhibitor monotherapy,” *DMM Disease Models and Mechanisms*, vol. 3, no. 3–4, pp. 181–193, Mar. 2010, doi: 10.1242/dmm.004440.
- [29] C. G. Peña *et al.*, “LKB1 loss promotes endometrial cancer progression via CCL2-dependent macrophage recruitment,” *The Journal of clinical investigation*, vol. 125, no. 11, pp. 4063–4076, Nov. 2015, doi: 10.1172/JCI82152.
- [30] H. Cheng *et al.*, “A genetic mouse model of invasive endometrial cancer driven by concurrent loss of pten and Lkb1 is highly responsive to mTOR inhibition,” *Cancer Research*, vol. 74, no. 1, pp. 15–23, Jan. 2014, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0544.
- [31] K. van de Vijver, “Evaluation of Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Endometrial Carcinoma Guidelines for TILs assessment from the ‘International Immunology Oncology Biomarker Working Group’”.
- [32] M. Tomšová, B. Melichar, I. Sedláková, and I. Šteiner, “Prognostic significance of CD3+ tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian carcinoma,” *Gynecologic oncology*, vol. 108, no. 2, pp. 415–420, Feb. 2008, doi: 10.1016/j.ygyno.2007.10.016.

- [33] W. Yamagami *et al.*, “Immunofluorescence-detected infiltration of CD4+FOXP3+ regulatory T cells is relevant to the prognosis of patients with endometrial cancer.” *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, vol. 21, no. 9, pp. 1628–1634, Dec. 2011, doi: 10.1097/igc.0b013e31822c271f.
- [34] X. Yang *et al.*, “Increased expression of human macrophage metalloelastase (MMP-12) is associated with the invasion of endometrial adenocarcinoma,” *Pathology Research and Practice*, vol. 203, no. 7, pp. 499–505, Aug. 2007, doi: 10.1016/j.prp.2007.03.008.
- [35] X. F. Jiang *et al.*, “Tumor-associated macrophages correlate with progesterone receptor loss in endometrial endometrioid adenocarcinoma,” *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, vol. 39, no. 4, pp. 855–863, Apr. 2013, doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.02036.x.
- [36] E. C. Dun, K. Hanley, F. Wieser, S. Bohman, J. Yu, and R. N. Taylor, “Infiltration of tumor-associated macrophages is increased in the epithelial and stromal compartments of endometrial carcinomas,” *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, vol. 32, no. 6, pp. 576–584, Nov. 2013, doi: 10.1097/PGP.0B013E318284E198.

Features of the endometrial microenvironment in developing of endometrioid adenocarcinoma

Critical Review

P. Djordjoliani; Z.Bokhua, G.Burkadze

Tbilisi State Medical University

Abstract

Endometrial Carcinoma is the most common gynaecological malignancy in the female population and is considered as incidentally the second gynaecological malignancy worldwide. Based on 2018 data more than 380 000 new cases were diagnosed worldwide and almost 90 000 of them had a lethal outcome. Interaction between cancer cells and their microenvironment regulates cancer progression in multiple types of cancer. It has great value in developing endometrial cancer and its progression respectively. There is no sufficient research data about the consequences and mechanisms which are participating in endometrial cancer progression and what determines its aggressive behaviour. Molecular signals derived from stromal cells and/or extracellular matrix plays a crucial role in malignancy. The cancer microenvironment is composed of cellular components and noncellular components (extracellular matrix) as well. Cancer cell invasion and metastasizing are some of the leading reasons why endometrial cancer is hardly sensitive to the treatment and has worse overall prognoses. Identification of Signaling pathways of the local microenvironment and peptides synthesized by stromal cells has a critical role in the modification of potentially significant biomarkers for endometrial cancer metastases and high-grade malignancy. In consideration of all of the mentioned microenvironment of endometrial cancer and its single components needs deeper examination while it has a critical value in understanding cancer aetiology, progression and its prognoses.

Keywords: *Endometrial Carcinoma; Cancer microenvironment; Biomarkers of Cancer Progression and Metastasis*