

МОЛЕКУЛЯРНАЯ АСПЕКТЫ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Научный руководитель: Аминов Салохиддин Джурсаевич

Профессор кафедры фармакологии

Выполнили:

Омонов Мадорбек Ойбекович

Абдуллаев Сирожиддин Ойбекович

Мустаева Мадина Маратовна

Аннотация: При эндометриоидных аденокарциномах эндометрия могут наблюдаться четыре различных генетических аномалии (нестабильность микросателлитов и мутации в генах PTEN, k-RAS и -catenin), тогда как при неэндометриоидных карциномах эндометрия часто наблюдаются мутации p53 и потеря гетерозиготности по нескольким хромосомам. Иногда неэндометриоидная карцинома может развиваться в результате дедифференцировка ранее существовавшей эндометриоидной карциномы; в таком случае опухоль проявляет перекрывающиеся клинические, морфологические, иммуногистохимические и молекулярные особенности 2 типов. Усиление микросателлитной нестабильности в канцерогенезе эндометрия, по-видимому, происходит на поздних стадиях перехода от сложной гиперплазии к карциноме, и этому предшествует прогрессирующая инактивация MLH-1 путем гиперметилирование промотора. Более того, эндометриоидные аденокарциномы, которые проявляют микросателлитную нестабильность, демонстрируют постепенное прогрессирующее накопление вторичных мутаций в онкогенах и генах-супрессорах опухолей, которые содержат короткие тандемные повторы в своих кодирующих последовательностях. Мутации в генах PTEN и k-RAS также часто встречаются при эндометриоидных аденокарциномах эндометрия.

Ключевые слова: карцинома эндометрия, молекулярная патология, нестабильность микросателлитов, PTEN, k-RAS, бета-катенин, метилирование.

Введение: Бокман впервые описал 2 основных клинико-патологических типа ЭМ. Опухоли I типа - это ЭК низкой степени злокачественности, связанные с эстрогенами, которые обычно развиваются у женщин в пре- и перименопаузе и сосуществуют со сложной и атипичной гиперплазией эндометрия или предшествуют ей. Напротив, опухолями II типа являются неэндометриоидные карциномы (NEEC) — в основном папиллярные серозные и светлоклеточные карциномы — в основном встречающиеся у пожилых женщин. Это агрессивные опухоли, не связанные со стимуляцией эстрогенами, иногда возникающие при

полипах эндометрия или в результате предраковых поражений, которые развиваются в атрофированном эндометрии. Недавно было показано, что молекулярные изменения, участвующие в развитии карцином ЕЕС (тип I), отличаются от таковых при карциномах НЕЕС (тип II), и была предложена дуалистическая модель карциногенеза эндометрия. Согласно такой модели, нормальные клетки эндометрия трансформировались бы в эндометриоидную карциному в результате 4 различных молекулярных изменений, включая микросателлитную нестабильность (МН) и мутации генов PTEN, k-RAS, и бетта-катенина. Как обсуждалось позже, ошибки репликации, возникающие при МН, вызывают последующее накопление мутаций в онкогенах и генах-супрессорах опухолей, тогда как аномалии в генах PTEN, k-RAS, изменяют несколько различных путей передачи сигнала. Однако изменения в p53 и потеря гетерозиготности (ЛОН) по нескольким хромосомам привели бы к процессу неопластической трансформации в приобретение неэндометриоидного фенотипа. Хотя дуалистическая модель интеллектуально заманчива и кажется применимой к парадигматическим случаям как на клинико-патологическом, так и на молекулярном уровнях, она, тем не менее, искусственна, и встречаются исключения. Фактически, в повседневной практике многие карциномы эндометрия находятся в серой зоне с перекрывающимися клиническими, морфологическими, иммуногистохимическими и молекулярными особенностями. Например, это было показано, что случайный НЕЕС (папиллярный рак) может развиваться из ранее существовавшего ЕЕС в результате прогрессирования опухоли. Очевидно, что эти опухоли могут иметь общие патологические и молекулярные особенности ЭМ I и II типов.

Вывод: В этом обзоре мы обсудили молекулярные аномалии, связанные с ЕС, особенно в ЕЕС. Несмотря на то, что для ЕЕС и de novo НЕЕС были описаны различные молекулярные пути, мы представили доказательства, указывающие на то, что НЕЕС также может быть результатом дедифференцировки ранее существовавшего ЕЕС. Такая гипотеза объяснила бы возникновение опухолей, проявляющих сходные клинические, морфологические и молекулярные особенности. Мы можем выдвинуть гипотезу, что измененное метилирование может быть начальным изменением в генезе КАЖДОГО из них. Гиперметилирование промотора MLH1 могло бы вызвать недостатки репарации несоответствия, которые, в свою очередь, привели бы к феномену ИМ и постепенному накоплению мутаций в микросателлитах, кодирующих моноклеотидные повторы, в некоторых важных онкогенах и генах-супрессорах опухолей, таких как BAX, IGFIIR, MSH3 или MSH6. Мутации PTEN произошли бы на ранних стадиях процесса приобретения полностью развитого мутантного фенотипа.

Использованная литература

1. Бокман Ю.В.: Два патогенетических типа карциномы эндометрия. Гинекол Онкол 15:10-17, 1983
2. Лакс С.Ф., Курман Р.Дж.: Дуалистическая модель карциногенеза эндометрия, основанная на иммуногистохимическом и молекулярно-генетическом анализах. Верхний путь Дтщ Гэс 81:228-232, 1997
3. Бакс Р.Т., Кессис Т.Д., Чо К.Р. и др.: Микросателлитная нестабильность при карциноме эндометрия. Онкоген 9: 1163-1166, 1994
4. Кадуфф Р.Ф., Джонстон С.М., Свобода-Ньюман С.М. и др.: Клиническое и патологическое значение микросателлитной нестабильности при спорадической карциноме эндометрия. Am J Pathol 148: 1671-1678, 1996
5. Дагган Б.Д., Феликс Дж.К., Мудерспак ЛИ и др.: Микросателлитная нестабильность при спорадической карциноме эндометрия. J Natl Cancer Inst 86:1216-1221, 1994