

Роль мембранных компонентов в инициации и прогрессии опухолевого роста при раке эндометрия

И.Б. Атаджанов^{1, 2}, О.Н. Гуськова^{1, 3}, В.Г. Шестакова¹

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, (Тверь, Российская Федерация)

²ГБУЗ «Тверской областной онкологический диспансер» (Тверь, Российская Федерация)

³ФБГУЗ МСЧ №57 ФМБА России (Редкино, Тверская область, Российская Федерация)

Аннотация

В настоящем обзоре мы предприняли попытку систематизировать значение мембранных компонентов в инициации и прогрессии опухолевого роста при раке эндометрия. Клетки, составляющие субстрат опухолевого роста, подвержены множеству взаимодействий как между собой, так и с опухолевым микроокружением. Наблюдается упрощение антигенной структуры клеточной мембраны опухолевых клеток, экспрессия молекул, характерных в том числе для эмбриональных тканей, изменение свойств межклеточных контактов, поддерживающих эпителиальный гомеостаз. Плотные контакты составляют основу сохранения нормальной гистоархитектоники. Изменения их свойств, выраженные в замене одних компонентов другими, определяют механические свойства опухолевых клеток, для которых характерны инвазивный рост и метастазирование. Помимо этого, компоненты плотных контактов являются участниками внутриклеточных путей передачи сигнала. Перспективными, на наш взгляд, выглядят исследования роли белков-клаудинов, являющихся компонентами плотных соединений. В этом обзоре мы собрали имеющиеся сведения о клаудинах как о компонентах клеточных контактов и участниках внутриклеточной сигнализации. В патогенезе эндометриального рака немаловажной характеристикой является эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ), широко представленная в

нормальных тканях в процессах, связанных с репарацией. Изменение характеристик Е-кадгерина и β -катенина не могло быть не рассмотрено в рамках обсуждения роли ЭМТ в прогрессии рака эндометрия. Кроме того, исследователи все больше обращают внимание на Е-кадгерин как компонент путей активации онкогенов. Известно, что в основе эндометриального рака I типа лежит гиперэстрогения (высокие сывороточные уровни эстрогенов). Рецепторы эстрогена, бесспорно, включены во внутриклеточную сигнализацию, активирующую пролиферацию клеток в норме и патологии. Кроме того, недавние исследования указывают на другие таргетные для эстрогенов молекулы. Таковыми являются клаудины. Изменение профилей экспрессии клаудинов под влиянием половых гормонов выражаются как в снижении, так и в замещении одного белка другим. Несомненно, дальнейшее изучение маркеров, ассоциированных с клеточной мембраной, может уточнить биологические свойства опухоли и служить основой поиска таргетных молекул для разработки новых путей терапии рака эндометрия.

Ключевые слова: рак эндометрия; мембранные компоненты; инициация; прогрессия; клеточные контакты; клаудины; Е-кадгерин; β -катенин; пути внутриклеточной сигнализации; гиперэстрогения.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Атаджанов И.Б., Гуськова О.Н., Шестакова В.Г. Роль мембранных компонентов в инициации и прогрессии опухолевого роста при раке эндометрия. Наука и инновации в медицине. 2025;10(2):XX-XX. DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM678261>

Сведения об авторах

*Атаджанов Ильяс Борисович – ординатор кафедры патологической анатомии.

ORCID: 0000-0003-1995-2661

E-mail: atadzanov.ilyas@ya.ru

Гуськова О.Н. – канд. мед. наук, доцент, заведующая

кафедрой патологической анатомии.

ORCID: 0000-0003-1635-7533

E-mail: guskovaon@tvgrmu.ru

Шестакова В.Г. – д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой анатомии, гистологии и эмбриологии.

ORCID: 0000-0003-1136-7396

E-mail: shestvg@mail.ru

*Автор для переписки

Список сокращений

ЗНО – злокачественное новообразование; ЭК – эндометриальная карцинома; ЭМТ – эпителиально-мезенхимальная трансформация.

Получено: 08.04.2025

Одобрено: 08.05.2025

Опубликовано: 15.05.2025

Role of membrane components in the initiation and progression of tumour growth in endometrial cancer

Ilyas B. Atadzhanov^{1, 2}, Oksana N. Guskova^{1, 3}, Valeriya G. Shestakova¹

¹Tver State Medical University (Tver, Russian Federation)

²Tver Regional Oncology Dispensary (Tver, Russian Federation)

³Medical Unit No. 57 of FMBA of Russia (Redkino, Tver Region, Russian Federation)

Abstract

This review discusses the role of membrane components in the initiation and progression of endometrial cancer. Cancer cells that are the substrate of the tumor growth are subject to multiple interactions both among themselves and with the tumor microenvironment. The cell membrane of tumor cells undergoes changes, resulting in simplified antigenic structure and the expression of molecules found in embryonic tissues, changes in the intercellular contacts

that maintain epithelial homeostasis. Dense contacts form the basis for the preservation of normal endometrial histological organization. These changes also affect intercellular contacts, leading to the alteration of mechanical properties and invasive growth of tumor cells. In addition, components of dense contacts are participants of intracellular signal transduction pathways. The review highlights the potential role of claudin proteins, specifically in

tight junctions and intracellular signaling, as promising targets for further study. Epithelial-mesenchymal transformation (EMT) represented in normal tissues in processes of reparation, plays a significant role in endometrial cancer progression, and the altered characterization of E-cadherin and β -catenin is important in understanding EMT's role in the disease. Researchers are focusing on the E-cadherin as a component of oncogene activation pathways. Hyperestrogenemia (high serum estrogen levels) is known to underlie Type I endometrial adenocarcinoma. Additionally, estrogen receptors and claudins are implicated in intracellular signaling activating cell proliferation both in the norm and in the course of disease. Recent research also involved other

molecules serving as targets for estrogens, e.g. claudin proteins. Change of clausin expression profiles mediated by sex hormones manifest both in suppression and replacement of one protein with another. Further study of cell membrane-associated markers has the potential to provide insights into tumor biology and aid in the development of new therapeutic approaches for endometrial cancer.

Keywords: endometrial cancer, cell membrane structures, cancer initiation, cancer progression, cell junction, claudins, E-cadherin, β -catenin, intracellular signalling, hyperestrogenemia.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

Citation

Atadzhanyan IB, Guskova ON, Shestakova VG. **Role of membrane components in the initiation and progression of tumour growth in endometrial cancer.** *Science and Innovations in Medicine*. 2025;10(2):XX-XX.
DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM678261>

Information about authors

Ilyas B. Atadzhanyan – resident of the Department of Pathological Anatomy.
ORCID: 0000-0003-1995-2661

E-mail: atadzhanyan.ilyas@ya.ru

Oksana N. Guskova – MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor,

Head of the Department of Pathological Anatomy.

ORCID: 0000-0003-1635-7533

E-mail: guskovaon@tvngmu.ru

Valeriya G. Shestakova – MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor,
Head of the Department of Anatomy, Histology and Embryology.

ORCID: 0000-0003-1136-7396

E-mail: shestvg@mail.ru

***Corresponding Author**

Received: 08.04.2025

Accepted: 08.05.2025

Published: 15.05.2025

■ АКТУАЛЬНОСТЬ

В 2023 году в Российской Федерации зарегистрировано 29 233 случая рака тела матки, что, по оценкам МНИ-ОИ имени П.А. Герцена, составляет 8,0% от общего числа заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) женского населения России. На долю рака тела матки приходится 37,34 случая на 100 тыс. населения, при этом среднегодовой темп прироста составляет 1,89%. Летальность от ЗНО матки, за исключением рака шейки матки, с возрастом увеличивается, начиная с возрастной группы 25–29 лет и достигая максимума в возрастной группе 65–69 лет и составляя 6,59% [1]. В последние годы наблюдается некоторое снижение суммарного показателя летальности от эндометриальной карциномы (ЭК) [2].

Исходя из патогенетических критериев, ЭК подразделяется на два подтипа. ЭК I типа развивается на фоне гиперэстрогемии, на которую приходится около 80% случаев. Ее предшественником считается атипичная железистая гиперплазия (эндометрия) / эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия. ЭК II типа развивается на фоне атрофии эндометрия в отсутствие гиперэстрогемии, включает серозно-папиллярный и светлоклеточный типы и является более агрессивной и эстроген-независимой.

Основным методом лечения ЗНО тела матки остается хирургический. Наряду с гистерэктомией применяется неоадьювантная химиотерапия, разрабатываются подходы к таргетной терапии, основанной на опухолевой гетерогенности. Имеются данные, основанные на анализе генома опухолей (The Cancer Genome Atlas, TCGA) и указывающие на неоднородность генетических характеристик эндометриальной карциномы. В соответствии с этим анализом выявлены следующие 4 молекулярно-генетических подтипа ЭК: 1 группа – POLE-ультрамутированная ЭК, обладающая хорошим прогнозом; 2 группа – ЭК с микросателлитной нестабильностью генома, дающая промежуточный прогноз; 3 группа, для которой характерны альтерации с малым количеством копий, также ассоциированная с промежуточным прогнозом; 4 группа – ЭК, геном которой содержит большое число альтераций и мутации гена TP53, ассоциированная с плохим прогнозом [3].

В связи с вышеизложенным составляет практический интерес поиск мишеней для разработки таргетной терапии эндометриальной аденокарциномы.

Опухоль состоит из нескольких ключевых компонентов, среди которых непосредственно сама паренхима опухоли, ее микроокружение – строма, клетки иммунной системы, ткани, обеспечивающие трофику опухолевого субстрата и его дренаж – кровеносные и лимфатические сосуды. Большинство разрабатываемых препаратов таргетной терапии сосредоточены на прямом и/или не прямом воздействии на специфические для конкретной опухоли биомаркеры.

Клетки, составляющие субстрат опухолевого роста, подвержены множеству взаимодействий, как между собой, так и с микроокружением. Зачастую такие взаимодействия носят извращенный характер, нередко отсылая дифференцировку тканей на ранние периоды онтогенеза. Наряду с упрощением антигенной структуры клеточной мембраны опухолевых клеток наблюдается экспрессия молекул, характерных в том числе для эмбриональных тканей. Немаловажную роль играют и контакты клеток между собой, поддерживающие эпителиальный гомеостаз.

В настоящем обзоре мы предприняли попытку систематизировать имеющиеся данные, касающиеся изменения структуры межклеточных соединений (контактов) и взаимодействий клеток с окружающим их матриксом, и их роли в патогенезе эндометриального рака.

■ СТРУКТУРА И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ МЕМБРАННЫХ КОМПОНЕНТОВ В НОРМАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИИ И В ПРОЦЕССЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ

Межклеточные контакты

Основными участниками клеточных взаимодействий в тканях являются межклеточные контакты. Они представляют собой белковые молекулы с различными характеристиками и выполняющие каждый свою функцию. Межклеточные контакты соединяют клетки друг с другом для поддержания полярности клеток, стабильности и целостности железистых структур. Поддерживая полярность

клеточного пласта, межклеточные контакты играют важную роль в регуляции их подвижности относительно базальной мембраны.

Плотные контакты, гемидесмосомы

Плотные контакты (соединения) расположены в самой верхней части латеральной клеточной мембраны двух соседних клеток, таким образом регулируя межклеточный транспорт между клетками (функция ворот) и поддерживая апикобазальную полярность (функция ограждения). Трехклеточные плотные соединения (tricellular tight junctions, tTJs) образуются при межклеточных контактах трех соседствующих клеток вблизи их апикальных поверхностей и встречаются в поляризованных эпителиях [4]. Плотные контакты состоят из трех основных мембранных белков: окклюдина, клаудинов и адгезивных молекул. Клаудины, вероятно, играют центральную роль в обеспечении защитной и барьерной функций соединений, внутриклеточной дифференцировки и поддержания полярности эпителия.

Гемидесмосомы соединяют внутриклеточные филаменты с базальной пластинкой. Трицеллюлин (tricellulin, TRIC) был первым идентифицированным молекулярным компонентом трехклеточных плотных контактов, а ангулин-1/LSR – новым интегральным мембранным белком, локализованным в трехклеточных плотных контактах (tTJs).

Белки-клаудины

Клаудины (claudin-1,-2,-3,-4,-5,-7) синтезируются в эпителиальных клетках эндометрия и являются компонентами плотных соединений. Их секреция возрастает в норме в секреторную фазу эндометрия.

Е-кадгерин и бета-катенин синтезируются на латеральной мембране железистых эпителиальных клеток во время пролиферативной и ранней секреторной фазы, синтез белков уменьшается во время секреторной фазы. Е-кадгерин является одной из важных молекул эпителиальной адгезии, которая играет решающую роль в поддержании как полярности клеток, так и их подавления процессов эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ).

Адгезивные контакты

Адгезивные соединения и десмосомы соединяют соседние клетки друг с другом. Между тем адгезивные соединения связаны с внутриклеточными пучками актина, а десмосомы связаны с промежуточными филаментами.

Щелевые контакты

Щелевые соединения представляют собой межклеточные мембранные каналы, непосредственно соединяющие цитоплазму соседних клеток, что позволяет обмениваться ионами, вторичными мессенджерами и небольшими метаболитами. Канал щелевого соединения состоит из двух полуканалов (коннексонов), каждый из которых состоит из шести белковых субъединиц (коннексинов).

Белки щелевых контактов коннексины Sx26, Sx32, Sx43. Увеличение синтеза коннексина Sx26 наблюдается в эпителиальных клетках эндометрия во время пролиферативной фазы, однако перестает синтезироваться в секреторную фазу [5]. В отличие от плотных и адгезионных

соединений щелевые контакты присутствуют в стромальных клетках эндометрия. Эти каналы состоят из белка Sx43. Подобно другим коннекسينам эндометрия, уровень белка Sx43 в стромальных клетках эндометрия также снижается во время секреторной фазы [6].

ЭМТ в норме

Важным свойством нормального эндометрия, обеспечивающим его физиологическое функционирование, является ЭМТ. Процессы ЭМТ хорошо изучены на эмбриональном развитии, тем не менее появляется все больше доказательств важности этих процессов для обеспечения фенотипической и функциональной гибкости эндометрия, необходимой для успешной децидуализации, регенерации/резпитализации и имплантации эмбриона [7].

Контактное торможение

Эпителиальный гомеостаз поддерживается за счет клеточной полярности и клеточной плотности. Нарушения этих процессов влекут злокачественную трансформацию нормальных эпителиев. В эпителиальных клетках функционирует механизм контактного торможения, останавливающий деление и подвижность клеток. Под подвижностью клеток следует понимать способность отдельных клеток к утрате апикально-базальной полярности, генным перестройкам, обуславливающим реорганизацию цитоскелета и приобретение инвазивного фенотипа [8]. Он обеспечивает репарацию ткани в процессе нормальных физиологических процессов и в ответ на повреждение.

■ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ

Молекулярные механизмы злокачественной трансформации эпителиев включают PAR3 (partitioning defective), TGF- β (tumor-growth factor) и Hippo-сигнальные пути. Мутации протоонкогена KRAS обнаружены примерно в четверти аденокарцином, в том числе эндометриальной карциноме, а также в эндометриозе (аденомиозе).

Изменения подвижности опухолевых клеток эндометриальной карциномы представляются хорошо изученными на клеточной линии Sawano. Она была создана на основе аденокарциномы эндометрия матки. Она имеет гетерозиготную мутацию KRAS G13D и BRAF дикого типа. Клетки Sawano обладают высокой горизонтальной подвижностью при низкой плотности клеток, в то время как при высокой плотности клеток их рост и подвижность временно останавливаются из-за контактного торможения. В условиях высокой плотности клеток в этой клеточной линии начинался многослойный рост. Кроме того, в присутствии ингибиторов MAPK (mitogen-activated protein kinase) клетки сохраняли высокодифференцированное состояние [9].

Важно рассмотреть эти факторы подробнее. Имеет смысл обратить внимание и на структуру трехклеточных контактов. Ранее мы назвали основными участниками плотных контактов белки-клаудины, окклюдин и адгезивные молекулы. Внимания заслуживает трансмембранный белок ангулин-1, входящий в состав tTJs.

Трехклеточные плотные контакты, макропиноцитоз, ангион-1/LSR

Имеющиеся сведения указывают на прогрессию клеточных линий рака прямой кишки, рака поджелудочной железы и аденокарциномы легких, в том числе через EGF-зависимый клаудин-2 и TGF- β -зависимый ангион-1/LSR [10, 11].

В тканях эндометриоидной эндометриальной карциномы и тканях эндометриоза ангион-1/LSR располагается не только в субапикальной зоне, но и на латеральной поверхности мембраны. Имеются сведения о синхронном снижении экспрессии этого белка вместе с ростом потенциала злокачественности эндометриальной карциномы. Снижение экспрессии ангионина-1/LSR наблюдается в фазах G2 и G3 клеточного цикла в клетках эндометриоидной эндометриальной карциномы, а TRiC (T-complex protein Ring Complex) снижается уже начиная с фазы G1.

Апоптоз-стимулирующий p53 белок 2 (ASPP2) – индуктор апоптоза, который действует через связывание с p53 и фактором эпителиальной полярности PAR3. Подавление ASPP2 способствует миграции и инвазии клеток, снижает экспрессию LSR и повышает экспрессию фосфорилированного YAP, клаудина-1, -4 и -7 так же эффективно, как и потеря LSR [12].

Ген PARD3 относится к семейству генов par-3, выступающих в качестве регуляторов клеточной полярности. Адаптерный белок участвует в обеспечении ассиметричного деления клеток эпителиев и процессов клеточной поляризации. Есть сведения, что он выступает ключевым фактором эпителиальных плотных соединений [13]. J. Peng с соавт. (2021) в исследовании с использованием малых интерферирующих РНК (siRNA) показали, что внедрение в клеточную линию HEC-1A si-Par3 приводило к укорочению плотных контактов, что повышало миграцию и инвазию опухолевых клеток.

На клеточной линии ЭЭК Sawano авторами также показано снижение функциональности эпителиального барьера и увеличение клеточной пролиферации, миграции и инвазии опухолевых клеток [14].

В исследованиях Т. Kohno, Т. Kojima (2022) показана роль лиганда LSR в регуляции клеточной подвижности посредством атипичного макропиноцитоза [9]. Макропиноцитоз – актин-управляемый процесс неспецифического потребления капелек среды микрометрового размера (видимых при световой микроскопии). Этот процесс описан в том числе для клеток млекопитающих [16]. Макропиноцитоз является важным механизмом неспецифического потребления внеклеточных компонентов [17]. В последние годы были выявлены дополнительные функции макропиноцитоза, такие как путь внутриклеточного введения лекарств, бактериального и вирусного инфицирования, путь потребления питательных веществ опухолевыми клетками. Лиганд LSR представляет собой фрагмент С-терминального пептида β -субъединицы ι -токсина *Clostridium perfringens*. В клеточных линиях Sawano и HPAC введение лиганда LSR снижает экспрессию последнего и вызывает снижение барьерной функции, что приводит к усилению злокачественной трансформации клеток. В монослое клеток Sawano с

сохранным механизмом контактного торможения в условиях высокой плотности клеток введение лиганда LSR приводит к преходящему и быстрому усилению горизонтальной подвижности клеток. Этот процесс требует макропиноцитоза, инициируемого появлением разрыва между соседними клетками. LSR-лиганд-зависимый пиноцитоз не происходит ни в апикальной, ни в базальной мембранах. Кроме того, во время формирования макропиносом не наблюдалось значительного накопления актиновых филаментов. В присутствии хинолинового ингибитора Rac1 (NSC23766) или в клетках, экспрессирующих доминантно супрессированный Rac1, LSR-лиганд-зависимый макропиноцитоз подавляется. Активность Rac необходима для активации JNK (с-Jun N-terminal kinase) и участвует в последующем усилении клеточной подвижности. В клетках Sawano стимуляция лигандом LSR усиливает клеточную подвижность через активацию JNK. Ингибиторы JNK или выключение гена JNK не только подавляют клеточную подвижность, но и ингибируют макропиноцитоз [15].

ЭМТ, утрата E-кадгерина

Трансформирующий фактор роста (TGF)- β является плейотропным цитокином, регулирующим рост, дифференцировку, апоптоз, миграцию, клеточную адгезию и иммунный ответ. TGF- β активирует Smad-сигнальный путь через два своих рецептора на клеточной мембране, такие как T β RII и ALK5/T β RI, что приводит к Smad-опосредованной транскрипционной регуляции [18]. Анализ потенциальных кандидатов прогностических факторов по клиническим исходам демонстрирует зависимость между экспрессией TGF- β и его рецептора и выживаемостью при раке эндометрия. Так, показано, что высокая экспрессия TGF- β и его рецептора TGF β 1 коррелирует с низкой общей выживаемостью [19]. К. Horiguchi и соавт. (2009) показали, что TGF- β индуцирует транскрипцию Snail через KRas-сигнализацию, что приводит к эпителиально-мезенхимальной трансформации в клетках карциномы поджелудочной железы Panc-1 и HeLa клетках [20]. Это указывает, во-первых, на взаимосвязь Ras-сигнального пути, Hedgehog-пути и ЭМТ, а во-вторых, проливает свет на двоякую роль TGF- β в канцерогенезе.

LEF-1 является компонентом TCF/LEF-1 – фактора, ассоциированного с некоторыми типами злокачественных новообразований, в частности колоректальным раком [21]. В эндометрии LEF-1 экспрессируется в норме¹. В эксперименте на мышах D.N. Shelton и соавт. (2012) установили, что профили экспрессии LEF-1 и CyclinD1, известного маркера пролиферации и мишени Wnt/ β -катенин/LEF-1-сигнального пути, совпадают и соответствуют максимальному уровню в проэструсе (у человека эквивалентом проэструса является пролиферативная фаза эндометрия и фолликулярная фаза яичников), то есть в условиях повышенной концентрации эстрадиола E2 [22].

Молекула адгезии эпителиальных клеток (EPCAM) – мембранный белок, известный как посредник в межклеточном взаимодействии и взаимодействии клеток с межклеточным матриксом. Имеющиеся данные относительно роли гиперэкспрессии EPCAM противоречивы: с

¹ The Human Protein Atlas [Internet]. Tissue expression of LEF1. Staining in endometrium. 2000 [cited 2025 Feb 12]; [about 2 p.]. Available from <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000138795-LEF1/tissue/endometrium>

одной стороны, EPCAM служит поддержанию нормальной гистоархитектоники эпителиев, а с другой – молекула адгезии может активировать внутриклеточные пути, способствующие инвазии клеток [23, 24]. Y.T. Hsu и соавт. (2016) приводят сведения, согласно которым происходит расщепление интегрального белка EPCAM под влиянием активированного EGFR на вне- и внутриклеточные домены (EpEX и EpICD соответственно). EpICD, подвергаясь ядерной транслокации, вместе с LEF-1 выступает активатором транскрипции таргетных генов, ответственных за эпителиально-мезенхимальную трансформацию [25].

G-протеин-связанный рецептор 64 (GPR64) является членом суперсемейства GPCR. GPR64 был идентифицирован как ген-мишень β -катенин/Т-клеточного фактора (TCF) в эндометриоидной аденокарциноме яичника. Показано, что сниженная экспрессия GPR64 вместе с делецией гена GPR64 увеличивает злокачественный потенциал опухоли и усиливает процессы клеточной пролиферации, миграции и инвазии GPR64 регулирует экспрессию Sx43 и активность AMPK (АМФ-активируемой протеинкиназы) в клетках рака эндометрия [26].

Hippo-сигнальный путь является важным участником в поддержании клеточной полярности и регуляции плотности клеточного пласта, инактивация этого пути может увеличить пролиферацию клеток и уменьшить апоптоз, способствуя возникновению и прогрессии опухоли [27]. Ядерный компонент этого сигнального пути регулируется также многими другими путями. Инактивация Hippo-сигнального пути вызывает активацию его первичного эффекторного онкогена – YAP/TAZ, который, в свою очередь, влияет на опухолевую инвазию, миграцию опухолевых клеток и пролиферацию при эндометриальном раке [28]. YAP/TAZ – транскрипционные коактиваторы, которые перемещаются между цитоплазмой и ядром, где они распознают цис-регуляторные элементы, взаимодействуя с другими транскрипционными факторами и, в частности, с членами семейства доменов TEA (TEAD). Уточняются связи Wnt-сигнального пути, управляющего накоплением и активностью β -катенина (канонический путь), и коактиватора TAZ [29, 30].

Различные сигнальные пути, включая Wnt/ β -катенин и Notch-пути, индуцируют ЭМТ и снижают экспрессию E-кадгерина. В эксперименте на клеточных линиях HEC-1A, HEC-1B, KLE эндометриального рака показано, что нокаун гена фибулина-4 может активировать сигнальный путь Wnt и способствовать ЭМТ. Увеличение экспрессии фибулина-4 может подавлять Wnt-сигнальный путь и предотвратить ЭМТ, однако этот вопрос подлежит дальнейшей дискуссии [31, 32]. В клетках рака шейки матки HeLa гиперэкспрессия EFEMP1 (внеклеточного матриксного фибулино-подобного белка 1, содержащего эпителиальный ростовой фактор), также известного как фибулин-3, приводит к усилению ангиогенеза и прогрессии опухолевого роста через VEGF-путь [33]. Кроме того, ЭМП претерпевает обратное развитие под влиянием других ингибиторов Wnt-сигнального пути.

Hedgehog-сигнальный путь организует в эмбрионе правильную дифференцировку клеток. Его нарушения в процессе эмбриогенеза обуславливают тератогенный эффект. Совершенно противоположна его роль во взрослом

организме: активация Hedgehog-пути имеет доказанную связь с развитием злокачественных новообразований головного мозга, легких, молочной железы, простаты и кожи. Активация Hedgehog-сигнального пути приводит к увеличению экспрессии белка Snail и уменьшению E-кадгерина и плотных соединений [34].

Белки-клаудины

Семейство белков-клаудинов является неотъемлемой частью плотных контактов. Считается, что клаудины играют важную роль в процессах поддержания клеточной полярности, клеточного монослоя и регуляции ЭМТ, поскольку их потеря способствует разрушению клеточных соединений. Аномальная экспрессия белков-клаудинов влияет на прогрессирование рака несколькими способами: во-первых, изменения в экспрессии клаудинов приводят к нарушению и утечке плотных контактов, что способствует метастазированию и инвазии опухоли; во-вторых, утрата полярности клеток увеличивает поступление питательных веществ и факторов роста в опухоль и увеличивает инвазивный потенциал опухолевых клеток; в-третьих, снижение межклеточной адгезии увеличивает риск метастазирования и способствует инвазии опухоли [35].

В эндометриальной аденокарциноме гиперэкспрессия клаудинов-3 и -4 прямо коррелирует со степенью злокачественности. Значительное повышение уровня клаудинов-1, -3, -4 и -7 по сравнению с нормальными клетками эндометрия обнаруживается в серозно-папиллярном раке эндометрия – наиболее агрессивной разновидности эстроген-независимой карциномы эндометрия II типа. В этих опухолевых клетках наблюдается снижение синтеза клаудинов-2 и -5 [36].

Аномальная экспрессия белка-клаудина-6 может приводить к нарушению целостности плотных контактов через различные механизмы и является фактором в возникновении и прогрессии опухолей [37]. Имеются данные о том, что клаудин-6 экспрессируется в норме в эмбриональных тканях желудка, легких, почек и не встречается в здоровых тканях взрослого человека [38, 39]. Однако в других исследованиях этот тезис не подтверждается, так что механизмы регуляции экспрессии клаудина-6 остаются малоизученными и противоречивыми [40].

Известно, что клаудин-6 экспрессирован в различных опухолях и играет важную роль в возникновении и прогрессии опухолевого роста. Показано увеличение экспрессии клаудина-6 в эндометриальной карциноме. Включение гена CLDN6 может замедлять пролиферацию и миграцию клеточной линии HEC-1-B эндометриальной карциномы через PI3K/Akt/mTOR сигнальный путь [41].

В эпидемиологических исследованиях C. Zhang и соавт. (2021) показали, что высокий уровень экспрессии клаудина-6 выступает независимым фактором, ухудшающим прогноз безрецидивной выживаемости при эндометриальном раке в следующих клинических группах: возраст более 60 лет, масса тела более 80 кг, индекс массы тела более 30, FIGO Grade IB и выше, постменопаузальный период, большая остаточная опухоль после неoadьювантного химиолучевого лечения [42].

Представляет интерес влияние половых гормонов на экспрессию белков плотных соединений, в том числе

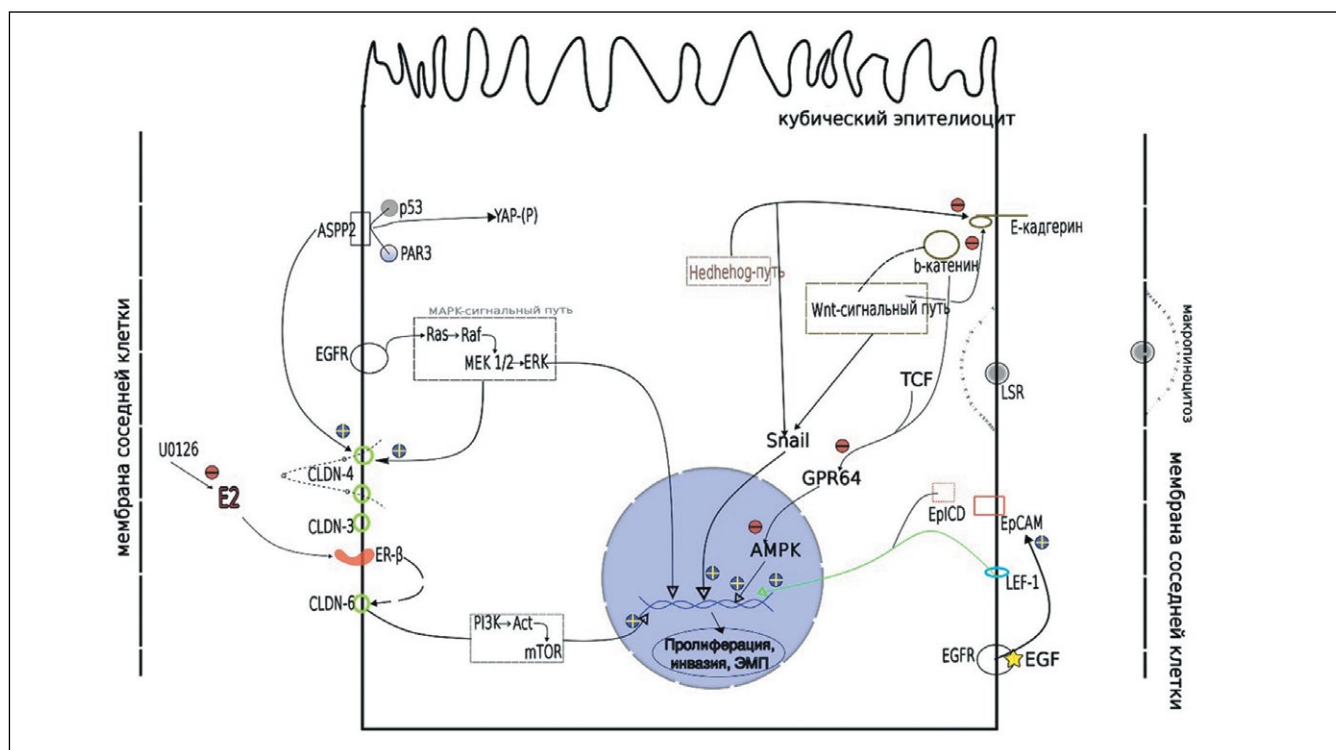


Рисунок 1. Связь мембранных структур с путями внутриклеточной сигнализации, опосредующими злокачественную трансформацию желез эндометрия.

Figure 1. Relation of membrane structures to intracellular signaling pathways complicit in the malignant transformation of endometrial glands.

клаудинов. М. Someya и соавт. (2013) сообщают, что под влиянием эстрадиола (E2) наблюдается гиперэкспрессия клаудина-3 и -4. Эффекты, обратные описанному, то есть снижение условных «проонкогенных» клаудинов, опосредуются стимуляцией прогестероном (P4). Барьерные и оградительные функции в клетках рака эндометрия Sawano были снижены под действием высокой дозы E2. Эти результаты свидетельствуют об увеличении клаудина-3 и -4, не реализующих функцию плотного соединения под действием E2 в патогенезе эндометриальной аденокарциномы [41]. Остается дискуссионным вопрос о бифазном влиянии эстрадиола на экспрессию клаудина-4 [43, 44]. Бифазный эффект эстрадиола в рамках обсуждаемого влияния на экспрессию белков плотных соединений выражается в увеличении экспрессии клаудина-4 под влиянием малых доз E2 и ее угнетении под влиянием высоких доз эстрадиола.

Необходимо пояснить различия барьерной и оградительной (fence) функций плотных соединений. Барьерная функция определяется способностью плотных контактов (соединений) регулировать диффузию растворимых веществ через межклеточные пространства. Среди таких можно привести в пример гормоны, например вышеописанные E2 и P4. Оградительная функция плотных контактов заключается в способности последних ограничивать смешение молекул апикальной части мембраны с молекулами латеральной поверхности клеточной мембраны.

Повышенная экспрессия клаудина-3 под влиянием E2 подавляется ингибитором MAPK-сигнального пути U0126. Также наблюдается снижение экспрессии клаудина-4 в условиях подавления передачи внутриклеточного сигнала по MAPK-пути и Hedgehog-пути (ингибитор – циклопамин).

Установлено, что эстрогены регулируют экспрессию клаудина-6 на транскрипционном уровне через

бета-рецептор эстрогена ER-β. Активация ER-β может запускать аутофагию опухолевых клеток через гиперэкспрессию клаудина-6 и тормозить миграцию и инвазию в клетках рака молочной железы. Имеются и другие белки семейства клаудинов, экспрессия которых меняется под влиянием половых гормонов (рисунок 1).

Белки-коннексыны

Нарушение контакта между щелевыми соединениями, или aberrantная экспрессия коннексынов, является одним из звеньев канцерогенеза. При гиперплазии в клетках эндометриальной карциномы снижается синтез белков Sx26 и Sx32, а также Sx43 в стромальных клетках эндометрия, вследствие чего нарушается коммуникация щелевого межклеточного соединения. Исследования показали, что в процессе канцерогенеза эндометрия нарушение межклеточной коммуникации через щелевые соединения может происходить на относительно ранних стадиях. Корреляция между снижением синтеза коннексина и прогрессированием рака подтверждается тем, что активация рецептора эстрогена-альфа, являющаяся основным этиологическим фактором, связанным с развитием гиперплазии эндометрия и аденокарциномы, нарушает межклеточную коммуникацию щелевого соединения и экспрессию коннексынов Sx26 и Sx32 в клетках карциномы эндометрия [45].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Классическим является представление о патогенезе рака эндометрия как состояния, возникающего в ответ на аномально высокую пролиферативную активность железистых структур под влиянием внешних и внутренних факторов. К таким факторам относят прежде всего половые гормоны, которые непосредственно влияют на метаболизм клеток,

несущих ядерные рецепторы эстрадиола и прогестерона. Другим важным фактором избыточного деления является локальная гипоксия. Она возникает при самых различных патологических процессах, таких как воспаление, нарушения кровообращения местные и системные, нарушение процессов утилизации нутриентов, вынуждающих клетки переходить на анаэробный гликолиз и бета-окисление липидов, которые в свою очередь являются главными поставщиками свободных радикалов в клетках.

Наряду с вышеперечисленными факторами следует уделить внимание свойствам самих эпителиоцитов, которые способствуют поддержанию нормальной гистоархитектоники. Мы попытались собрать сведения о связи широко распространенных молекулярных компонентов, поддерживающих гомеостаз, например EGFR и минорных узкоспециализированных компонентов, участвующих в поддержании клеточной полярности, монослойности.

Установление молекулярных нарушений, возникающих в опухолевых клетках, способно прояснить биологические свойства опухоли, их роль и место в патогенезе опухолевого роста и значимость для прогноза. В то время как одни молекулы выступают в качестве потенциальных маркеров малигнизации, другие могут указывать на степень злокачественности, быть предиктором исходов или непосредственной мишенью для направленного воздействия лекарственными препаратами.

Для диагностики эндометриального рака значимыми в клинической практике являются маркеры опухолевой супрессии (p53), дифференциально-диагностические маркеры для определения гистогенеза (p16), маркеры рецепторного профиля опухоли, пролиферативного потенциала опухоли, специфических антигенов.

Межклеточные контакты опосредуют взаимодействие клеток опухоли между собой и их микроокружением. Мы

предприняли попытку обобщить имеющиеся сведения, касающиеся взаимодействий клеток опухоли с внешней для нее средой и теми изменениями в ее метаболизме, которые увеличивают пролиферацию, инвазию и способность к метастазированию.

Разработка классификации рака эндометрия, основанная на альтерациях белков клеточных контактов, может быть перспективной задачей в изучении данной патологии. Уже сейчас имеются эпидемиологические данные, хотя и разрозненные, указывающие на различия в выживаемости пациентов с раком эндометрия с различными профилями экспрессии белков клаудинов, кадгерин и других молекул клеточной адгезии.

Мы предполагаем, что существует связь между изменением характера экспрессии E-кадгерина в опухолевых клетках при ЭЭК и увеличением клеточной подвижности. К таковым, на наш взгляд, стоит отнести утрату экспрессии E-кадгерина вблизи апикальной мембраны и ее сохранение только вдоль базолатеральной поверхности клеток, претерпевающих злокачественную трансформацию. Учитывая важную роль ЭМТ в канцерогенезе при ЭЭК, можно предположить, что сочетание утраты E-кадгерина вблизи апикальной мембраны и абберации в экспрессии клаудинов (замена одного типа клаудина другим, утрата нормальных для данной ткани клаудинов) следует считать молекулярным паттерном риска злокачественной трансформации. Предполагается, что данные об изменениях в структуре и функционировании межклеточных контактов будут иметь наибольшую клиническую значимость при исследовании диагностического материала (соскобов). Дальнейшее детальное изучение клинко-патологической роли молекул межклеточных контактов будет способствовать прояснению биологических свойств опухоли и разработке препаратов, воздействующих на это звено опухолевого роста. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.	Conflict of Interest. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.
Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.	Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.
Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).	Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) to create this paper.
Участие авторов. И.Б. Атаджанов – обзор литературы, написание текста статьи. В.Г. Шестакова, О.Н. Гуськова – сбор и анализ литературных источников, редактирование статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. Atadzhanov I.B.: literature review, writing of the text of the article. Guskova O.N., Shestakova V.G.: collection and analysis of literary sources, editing of the article. The authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. *Malignant Neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality)*. М., 2024. (In Russ.). [Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность)*. М., 2024].
- Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology E-Book*. 10th Edition. Elsevier Health Sciences. 2011. URL: <https://books.google.ru/books?id=1CKX7aGBbUsC>

- Getz G, Gabriel SB, Cibulskis K, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73. DOI: [10.1038/nature12113](https://doi.org/10.1038/nature12113)
- Furuse M, Izumi Y, Oda Y, et al. Molecular organization of tricellular tight junctions. *Tissue Barriers*. 2014;2(3):e28755-1-e28755-6. DOI: [10.4161/tisb.28960](https://doi.org/10.4161/tisb.28960)
- Saito T, Tanaka R, Wataba K, et al. Overexpression of estrogen receptor-α gene suppresses gap junctional intercellular communication in endometrial carcinoma cells. *Oncogene*. 2004;23(5):1109-1116. DOI: [10.1038/sj.onc.1207215](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207215)

6. Jahn E, Classen-Linke I, Kusche M, et al. Expression of gap junction connexins in the human endometrium throughout the menstrual cycle. *Human Reproduction*. 1995;10(10):2666-2670. DOI: [10.1093/oxfordjournals.humrep.a135764](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a135764)
7. Owusu-Akyaw A, Krishnamoorthy K, Goldsmith LT, Morelli SS. The role of mesenchymal-epithelial transition in endometrial function. *Hum Reprod Update*. 2019;25(1):114-133. DOI: [10.1093/humupd/dmy035](https://doi.org/10.1093/humupd/dmy035)
8. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(3):178-196. DOI: [10.1038/nrm3758](https://doi.org/10.1038/nrm3758)
9. Kohno T, Kojima T. Atypical Macropinocytosis Contributes to Malignant Progression: A Review of Recent Evidence in Endometrioid Endometrial Cancer Cells. *Cancers (Basel)*. 2022;14(20):5056. DOI: [10.3390/cancers14205056](https://doi.org/10.3390/cancers14205056)
10. Kyuno T, Kyuno D, Kohno T, et al. Tricellular tight junction protein LSR/angulin-1 contributes to the epithelial barrier and malignancy in human pancreatic cancer cell line. *Histochem Cell Biol*. 2020;153(1):5-16. DOI: [10.1007/s00418-019-01821-4](https://doi.org/10.1007/s00418-019-01821-4)
11. Arai W, Konno T, Kohno T, et al. Downregulation of Angulin-1/LSR Induces Malignancy via Upregulation of EGF-Dependent Claudin-2 and TGF- β -Dependent Cell Metabolism in Human Lung Adenocarcinoma A549 Cells. *Oncotarget*. 2023;14:261-275. DOI: [10.18632/oncotarget.27728](https://doi.org/10.18632/oncotarget.27728)
12. Konno T, Kohno T, Okada T, et al. ASP2 suppression promotes malignancy via LSR and YAP in human endometrial cancer. *Histochem Cell Biol*. 2020;154(2):197-213. DOI: [10.1007/s00418-020-01876-8](https://doi.org/10.1007/s00418-020-01876-8)
13. Chen X, An Y, Gao Y, et al. Rare Deleterious PARD3 Variants in the aPKC-Binding Region are Implicated in the Pathogenesis of Human Cranial Neural Tube Defects Via Disrupting Apical Tight Junction Formation. *Hum Mutat*. 2017;38(4):378-389. DOI: [10.1002/humu.23153](https://doi.org/10.1002/humu.23153)
14. Peng J, Li X, Zhang Y, et al. Par3/integrin β 1 regulates embryo adhesion via changing endometrial luminal epithelium polarity. *Biol Reprod*. 2021;104(6):1228-1238. DOI: [10.1093/biolre/iaob033](https://doi.org/10.1093/biolre/iaob033)
15. Shimada H, Kohno T, Konno T, et al. The Roles of Tricellular Tight Junction Protein Angulin-1/Lipolysis-Stimulated Lipoprotein Receptor (LSR) in Endometriosis and Endometrioid-Endometrial Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(24):6341. DOI: [10.3390/cancers13246341](https://doi.org/10.3390/cancers13246341)
16. King JS, Kay RR. The origins and evolution of macropinocytosis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2019;374(1765). DOI: [10.1098/rstb.2018.0158](https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0158)
17. Banin VV. *Mechanisms of exchange of the internal environment*. М., 2000. (In Russ.). [Банин В.В. *Механизмы обмена внутренней среды*. М., 2000].
18. Yan X, Liu Z, Chen Y. Regulation of TGF- β signaling by Smad7. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2009;41(4):263-272. DOI: [10.1093/abbs/gmp018](https://doi.org/10.1093/abbs/gmp018)
19. Uhlen M, Zhang C, Lee S, et al. A pathology atlas of the human cancer transcriptome. *Science (1979)*. 2017;357(6352):eaan2507. DOI: [10.1126/science.aan2507](https://doi.org/10.1126/science.aan2507)
20. Horiguchi K, Shirakihara T, Nakano A, et al. Role of Ras signaling in the induction of snail by transforming growth factor- β . *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(1):245-253. DOI: [10.1074/jbc.M804777200](https://doi.org/10.1074/jbc.M804777200)
21. Eskandari E, Mahjoubi F, Motalebzadeh J. An integrated study on TFs and miRNAs in colorectal cancer metastasis and evaluation of three co-regulated candidate genes as prognostic markers. *Gene*. 2018;679:150-159. DOI: [10.1016/j.gene.2018.09.003](https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.09.003)
22. Shelton DN, Fornalik H, Neff T, et al. The role of LEF1 in endometrial gland formation and carcinogenesis. *PLoS One*. 2012;7(7). DOI: [10.1371/journal.pone.0040312](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040312)
23. Litvinov S V, Velders MP, Bakker HA, et al. Ep-CAM: a human epithelial antigen is a homophilic cell-cell adhesion molecule. *Journal of Cell Biology*. 1994;125(2):437-446. DOI: [10.1083/jcb.125.2.437](https://doi.org/10.1083/jcb.125.2.437)
24. Maetzel D, Denzel S, Mack B, et al. Nuclear signalling by tumour-associated antigen EpCAM. *Nat Cell Biol*. 2009;11(2):162-171. DOI: [10.1038/ncb1824](https://doi.org/10.1038/ncb1824)
25. Hsu YT, Osmulski P, Wang Y, et al. EpCAM-regulated transcription exerts influences on nanomechanical properties of endometrial cancer cells that promote epithelial-to-mesenchymal transition. *Cancer Res*. 2016;76(21):6171-6182. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-16-0752](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0752)
26. Ahn J II, Yoo JY, Kim TH, et al. G-protein coupled receptor 64 (GPR64) acts as a tumor suppressor in endometrial cancer. *BMC Cancer*. 2019;19(1):810. DOI: [10.1186/s12885-019-5998-1](https://doi.org/10.1186/s12885-019-5998-1)
27. Harvey KF, Zhang X, Thomas DM. The Hippo pathway and human cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(4):246-257. DOI: [10.1038/nrc3458](https://doi.org/10.1038/nrc3458)
28. Shen X, Li Q, Sun Y, et al. The Hippo pathway in endometrial cancer: a potential therapeutic target? *Front Oncol*. 2023;13:1273345. DOI: [10.3389/fonc.2023.1273345](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1273345)
29. Zanconato F, Cordenonsi M, Piccolo S. YAP/TAZ at the Roots of Cancer. *Cancer Cell*. 2016;29(6):783-803. DOI: [10.1016/j.ccell.2016.05.005](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.05.005)
30. Totaro A, Panciera T, Piccolo S. YAP/TAZ upstream signals and downstream responses. *Nat Cell Biol*. 2018;20(8):888-899. DOI: [10.1038/s41556-018-0142-z](https://doi.org/10.1038/s41556-018-0142-z)
31. Wang T, Wang M, Fang S, et al. Fibulin-4 Is Associated with Prognosis of Endometrial Cancer Patients and Inhibits Cancer Cell Invasion and Metastasis via Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Oncotarget*. 2017;8(12):18991-19012. DOI: [10.18632/oncotarget.15086](https://doi.org/10.18632/oncotarget.15086)
32. Gallagher WM, Argentini M, Ronique Sierra V, et al. MBP1: A Novel Mutant P53-Specific Protein Partner with Oncogenic Properties. *Oncogene*. 1999;18(24):3608-16. DOI: [10.1038/sj.onc.1202937](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202937)
33. Song EL, Hou YP, Yu SP, et al. EFEMP1 expression promotes angiogenesis and accelerates the growth of cervical cancer *in vivo*. *Gynecol Oncol*. 2011;121(1):174-180. DOI: [10.1016/j.ygyno.2010.11.004](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.11.004)
34. Li X, Deng W, Nail CD, et al. Snail induction is an early response to Gli1 that determines the efficiency of epithelial transformation. *Oncogene*. 2006;25(4):609-621. DOI: [10.1038/sj.onc.1209077](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209077)
35. Du H, Yang X, Fan J, Du X. Claudin 6: Therapeutic prospects for tumours, and mechanisms of expression and regulation (Review). *Mol Med Rep*. 2021;24(3):677. DOI: [10.3892/mmr.2021.12316](https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12316)
36. Sobel G, Németh J, Kiss A, et al. Claudin 1 differentiates endometrioid and serous papillary endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):591-598. DOI: [10.1016/j.ygyno.2006.04.005](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.04.005)
37. Gowrikumar S, Singh AB, Dhawan P. Role of claudin proteins in regulating cancer stem cells and chemoresistance-potential implication in disease prognosis and therapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(1):53. DOI: [10.3390/ijms21010053](https://doi.org/10.3390/ijms21010053)
38. Stadler CR, Bähr-Mahmud H, Plum LM, et al. Characterization of the first-in-class T-cell-engaging bispecific single-chain antibody for targeted immunotherapy of solid tumors expressing the oncofetal protein claudin 6. *Oncoimmunology*. 2016;5(3):e1091555. DOI: [10.1080/2162402X.2015.1091555](https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1091555)
39. Ben-David U, Nudel N, Benvenisty N. Immunologic and chemical targeting of the tight-junction protein Claudin-6 eliminates tumorigenic human pluripotent stem cells. *Nat Commun*. 2013;4(1):1992. DOI: [10.1038/ncomms2992](https://doi.org/10.1038/ncomms2992)
40. Wu Q, Liu Y, Ren Y, et al. Tight junction protein, claudin-6, downregulates the malignant phenotype of breast carcinoma. *European Journal of Cancer Prevention*. 2010;19(3):186-194. DOI: [10.1097/CEJ.0b013e328337210e](https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328337210e)
41. Someya M, Kojima T, Ogawa M, et al. Regulation of tight junctions by sex hormones in normal human endometrial epithelial cells and uterus cancer cell line Sawano. *Cell Tissue Res*. 2013;354(2):481-494. DOI: [10.1007/s00441-013-1676-9](https://doi.org/10.1007/s00441-013-1676-9)
42. Zhang C, Guo C, Li Y, et al. Identification of Claudin-6 as a Molecular Biomarker in Pan-Cancer Through Multiple Omics Integrative Analysis. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:726656. DOI: [10.3389/fcell.2021.726656](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.726656)
43. Cuevas ME, Gaska JM, Gist AC, et al. Estrogen-dependent expression and subcellular localization of the tight junction protein claudin-4 in HEC-1A endometrial cancer cells. *Int J Oncol*. 2015;47(2):650-656. DOI: [10.3892/ijo.2015.3030](https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3030)
44. Zeng R, Li X, Gorodeski GI. Estrogen Abrogates Transcervical Tight Junctional Resistance by Acceleration of Occludin Modulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):5145-5155. DOI: [10.1210/jc.2004-0823](https://doi.org/10.1210/jc.2004-0823)
45. Buck VU, Windoffer R, Leube RE, Classen-Linke I. Redistribution of adhering junctions in human endometrial epithelial cells during the implantation window of the menstrual cycle. *Histochem Cell Biol*. 2012;137(6):777-790. DOI: [10.1007/s00418-012-0929-0](https://doi.org/10.1007/s00418-012-0929-0)