

ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ФОСФАТАЗЫ PTEN ПРИ РАКЕ ТЕЛА МАТКИ

В. С. Кобелев¹, Л. Ф. Гуляева^{1,2}, О. В. Ковалева³, Н. Е. Кушлинский³

¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск

² ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, касающихся основных транскрипционных, пост-транскрипционных и пост-трансляционных механизмов инактивации белка PTEN, характерных для рака тела матки.

Материалы и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. Исследования последних лет показали, что инактивация опухолевого супрессора PTEN является ключевым фактором развития рака тела матки. PTEN — гомолог фосфатазы и тензина, является важным негативным регулятором PI3K-AKT сигнального каскада. Он ингибирует передачу сигнала за счет дефосфорилирования фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3) до фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP2), что приводит к прекращению реализации митогенных и мотогенных стимулов от PI3K. Известно, что экспрессия и активность данного белка может регулироваться как на генетическом уровне, так и с помощью эпигенетических механизмов. Свой вклад в регуляцию активности PTEN также могут вносить и пост-трансляционные модификации данного белка. В представленном обзоре описаны основные транскрипционные, пост-транскрипционные и пост-трансляционные механизмы инактивации белка PTEN, характерные для рака тела матки и перспективы использования анализа его экспрессии для эффективной стратификации пациентов.

Заключение. Так как инактивация PTEN характерна не только для рака тела матки, но и для многих других солидных опухолей, то изучение механизмов потери экспрессии данного супрессора опухолевого роста является актуальной проблемой современной молекулярной онкологии и требует проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: рак эндометрия, PTEN.

INTRICACIES OF PTEN PHOSPHATASE REGULATION IN ENDOMETRIAL CANCER

V. S. Kobelev¹, L. F. Guliayeva^{1,2}, O. V. Kovaleva³, N. E. Kushlinskiy³

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine", Novosibirsk

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Novosibirsk National Research State University", Novosibirsk

³ Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Objective of the study is to carry out a systematic analysis of the data available in current literature related to general transcriptional, post-transcriptional and post-translational mechanisms of PTEN protein inactivation that are specific for endometrial cancer.

Materials and Methods. The review comprises the data of foreign and Russian scholarly articles found in PubMed on the subject, published over the past 10 years.

Results. The recent research indicated that inactivation of tumor suppressor PTEN is a key factor of the development of endometrial cancer. PTEN — phosphatase and tensin homolog — is a significant negative regulator of PI3K-AKT signaling cascade. It inhibits signal transmission by dephosphorylation of phosphatidylinositol-3,4,5- triphosphate (PIP3) to phosphatidylinositol-4,5-biphosphate (PIP2), that lead to the termination of the effects of mitogenic and motogenic stimuli

from PI3K. It is well known that the expression and activity of this protein can be regulated both on genetic level and using epigenetic mechanisms. Post-translational modifications of this protein can also make their contribution into the regulation of PTEN activity. The present review outlines basic transcriptional, post-transcriptional and post-translational mechanisms of PTEN protein inactivation specific for endometrial cancer and prospects of the use of an analysis of its expression for the effective patient stratification.

Conclusion. As PTEN inactivation is specific not only for endometrial cancer, but for many other types of solid tumors as well, the study of the mechanisms of the loss of expression of this tumor growth suppressor is a relevant problem of modern molecular oncology and requires further research.

Keywords: endometrial cancer; PTEN.

Введение

На основании клинико-патологических и молекулярных характеристик раков тела матки (РТМ) подразделяют на два типа [1]. К опухолям I типа относятся эстроген-зависимые высокодифференцированные эндометриоидные карциномы, возникающие у относительно молодых женщин. Данный тип опухолей составляет порядка 80 % случаев РТМ и характеризуется благоприятным течением при выявлении на ранних стадиях. К опухолям II типа относятся гормоннезависимые низкодифференцированные аденокарциномы, а также папиллярные, светлоклеточные аденокарциномы и карциносаркомы. Данный тип опухолей отличает агрессивное клиническое течение, большая склонность к раннему распространению и худший прогноз.

Согласно современным представлениям, снижение или потеря экспрессии фосфатазы PTEN является частым событием для многих типов спорадических опухолей, в том числе для РТМ I типа [2]. Более того, экспрессия данного белка снижается при гиперплазии эндометрия [3]. Один из проведенных метаанализов показал, что PTEN, как и некоторые другие опухолевые супрессоры, является прогностическим маркером РТМ [4]. Для РТМ II типа наиболее частым генетическим повреждением являются мутации в гене *TP53*, однако следует отметить, что в таких опухолях иногда отмечаются и молекулярные изменения, характерные для опухолей первого типа, в генах *K-ras*, *PTEN* и *v-катенина*.

Экспрессия PTEN, как и других известных онкосупрессоров, может нарушаться по различным причинам, включая геномную нестабильность (мутации, метилирование гена), нарушение пост-транскрипционной регуляции

экспрессии гена (например, микроРНК-опосредованная регуляция уровня мРНК), изменения в пост-трансляционной модификации белка (фосфорилирование, ацетилирование) и нарушение механизмов деградации (убиквитинирование). Понимание причин, приводящих к нарушению экспрессии и функционирования данного белка, во многом помогут определить патогенетические звенья канцерогенеза, специфичного для каждого типа опухолей.

Данный обзор посвящен анализу основных транскрипционных, пост-транскрипционных и пост-трансляционных механизмов инактивации белка PTEN, характерных для РТМ.

Свойства белка PTEN

Опухолевый супрессор PTEN представляет собой фосфатазу, способную дефосфорилировать различные белки и липиды, которая экспрессируется во многих типах клеток и часто инактивируется в опухолях человека (меланома, глиома, рак почки и эндометрия). Впервые PTEN был идентифицирован в 1997 г. двумя независимыми исследовательскими группами при изучении хромосомного локуса 10q23, делеции в котором часто встречаются в опухолях головного мозга, простаты и мочевого пузыря [5, 6]. Исследования, направленные на выяснение супрессорной функции PTEN, показали, что в ее основе лежит дефосфорилирование фосфоинозитол-(3,4,5)-трифосфата (PIP3) и последующее ингибирование PI3K/АКТ/mTOR-сигнального каскада (рис. 1).

Сигнальный путь PI3K-АКТ контролирует такие жизненно важные клеточные процессы, как синтез ДНК и деление клетки, пролиферация, метаболизм и клеточная гибель [7]. Выделяют три класса PI3K (фосфоинозитол-3-киназы), отличающиеся по степени гомологии

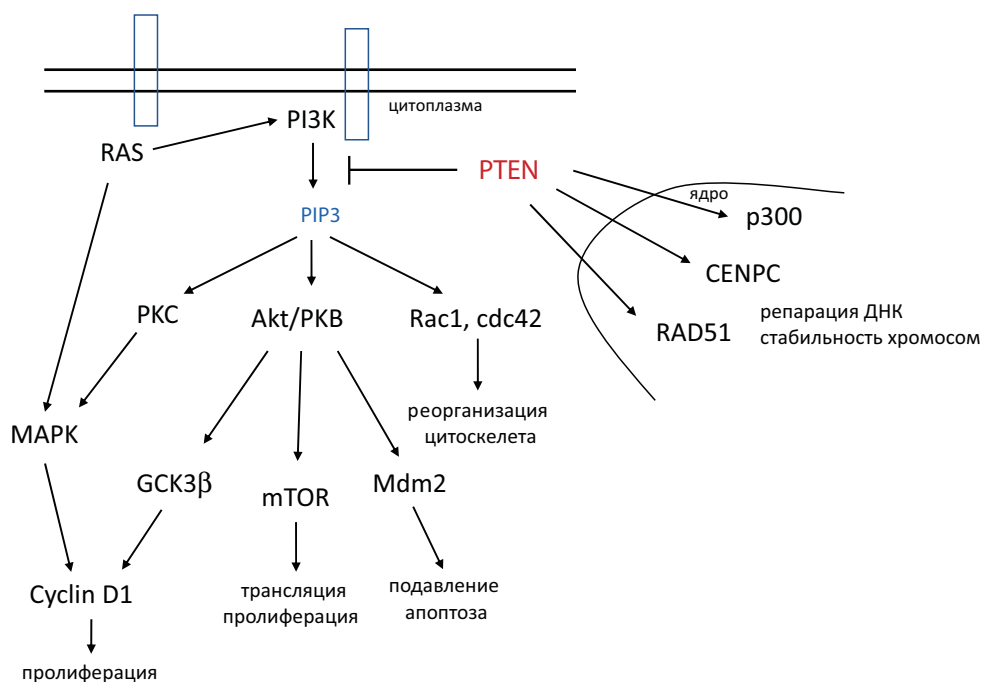


Рис. 1. Схема сигнальных путей, регулируемых PTEN

и субстратной специфичности. Основная функция PI3K — образование фосфоинозитол 3,4,5-трифосфата (PIP3), фосфоинозитол 3,4-дифосфата (PIP2) и фосфоинозитол 3-монофосфата. В зависимости от принадлежности к определенному классу PI3K образует различные метаболиты: I класс — PIP3, II класс — PIP2 и фосфоинозитол 3-монофосфат, III класс — фосфоинозитол 3-монофосфат. Данный белок является гетеродимером, состоящим из каталитических p110 (б, в, г или д) и регуляторных p85 (б, в или г) субъединиц. Каждая из субъединиц кодируется отдельным геном, и в результате альтернативного сплайсинга их мРНК образуется не менее 10 изоформ PI3K.

Регуляторная субъединица p85 связывается с фосфорилированными тирозинкиназами посредством своего SH2-домена, в то время как субъединица p110 связывается с активированными белками RAS-семейства. В результате данных взаимодействий происходит изменение конформации PI3K, что дает ей возможность фосфорилировать свои субстраты.

Для гена PI3K характерна высокая частота мутаций, что приводит к ее спонтанной активации вне зависимости от внешних стимулов. Мутации PI3K описаны для всех каталитиче-

ских субъединиц (p110 б, в, г и д), и в различных солидных опухолях их частота может достигать 20–40 % [8].

Важнейшей и основной функцией PI3K является образование сигнальной молекулы PIP3. Данный метаболит принимает участие во многих процессах жизнедеятельности клетки, регулируя как их выживание, так и своевременную гибель. Образование PIP3 на внутренней стороне мембраны привлекает к нему белки семейства АКТ/ПКВ, которые в результате фосфорилирования киназами PDK1 и PDK2 активируются и способны к последующей передаче сигнала. Белки семейства АКТ/ПКВ способны, с одной стороны, подавлять апоптоз посредством активации Mdm2 и NFκB, а с другой — поддерживать репликацию ДНК и клеточное деление, активируя киназу mTOR и препятствуя деградации циклина D1 [9].

Негативным регулятором данного сигнального каскада является опухолевый супрессор PTEN — фосфатаза, которая переводит PIP3 в PIP2, прекращая тем самым передачу сигнала от PI3K к ее основным эффекторам. В клетках различных опухолей часто наблюдается активация сигнальных путей, регулируемых PI3K. По-

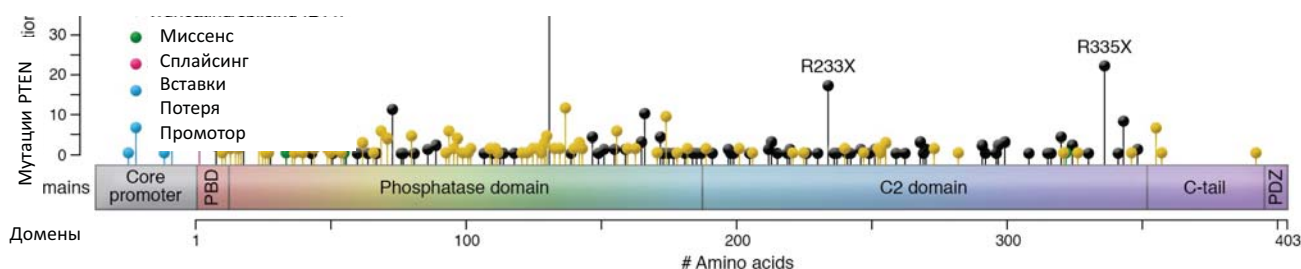


Рис. 2. Структура PTEN и спектр мутаций

мимо непосредственно активирующих мутаций в данной киназе и изменений активности ее регуляторов одним из механизмов, опосредующих данный факт, являются инактивирующие мутации PTEN. Потеря экспрессии или активности PTEN способствует выживанию клетки, ингибированию апоптоза, а также усилению пролиферации. В связи с этим изучение механизмов изменения его нормального функционирования представляет особый интерес для молекулярных онкологов в целях разработки новых стратегий таргетной терапии.

Исследования последних лет показали, что PTEN локализуется и функционирует не только в цитоплазме, но и в других клеточных компартментах (ядре, митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме) и внеклеточном матриксе. Кроме ингибирования классического пути PI3K-АКТ PTEN выполняет различные функции, напрямую не связанные с вышеописанными сигнальными путями. Ядерный PTEN локализуется с центромерными участками хромосом, где он взаимодействует с различными белками, необходимыми для формирования и стабилизации центромер, например, CENP-C. Основная функция ядерного PTEN — регуляция систем репарации и клеточного цикла. Так, он регулирует экспрессию гена *RAD51*, определяющего стабильность хромосом. Этот белок играет ключевую роль при функционировании системы репарации ДНК, связанной с образованием двухцепочечных разрывов во время гомологической рекомбинации. Таким образом, PTEN выступает в качестве одного из регуляторов распознавания повреждений ДНК. Потеря экспрессии PTEN может приводить к увеличению количества двухцепочечных разрывов, в том числе из-за активации АКТ-зависимой киназы CHK-1, что приводит к избеганию апоптоза на переходе

S/G2. В дополнение к этому PTEN вовлечен в процессы остановки клеточного цикла на переходах G1-S и G2-M [10].

Ниже мы рассматриваем основные механизмы, приводящие к выключению функций PTEN или изменению его свойств в опухолевых клетках.

Транскрипционные механизмы регуляции активности PTEN

Согласно данным TCGA (The Cancer Genome Atlas), в гене *PTEN*, состоящем из девяти экзонов, описано 575 соматических мутаций. Из них 274 миссенс-мутации, 82 нонсенс-мутации, 217 мутаций со сдвигом рамки считывания и 2 замены нуклеотида, нарушающих старт кодон. Среди них можно выделить мутации, вносящие наибольший вклад в нарушение функционирования гена, его транскрипта и, как следствие, белка. Из них 8 миссенс мутаций, 4 нонсенс-мутации, 3 сдвига рамки считывания, один участок UTR, одна зона альтернативного сплайсинга (рис. 2). Наибольшее

Таблица 1

Частота встречаемости различных типов мутаций в гене PTEN в опухолях эндометрия

Тип мутаций	Частота (%)
Нонсенс	23,85
Миссенс	46,04
Синонимичные замены	0,86
Вставки без сдвига рамки считывания	0,31
Вставки со сдвигом рамки считывания	14,94
Делеции без сдвига рамки считывания	2,58
Делеции со сдвигом рамки считывания	24,77
Сложные мутации	0,61
Иные	7,5

влияние на функцию белка оказывают мутации в пятом экзоне гена, что связано с доменной организацией белка. Аминокислоты, кодированные в данном экзоне, необходимы для каталитической активности PTEN, поэтому их замена приводит к отмене негативной регуляции образования PIP3.

По данным Y. S. Chang et al., частота соматических мутаций в гене *PTEN* в злокачественных опухолях эндометрия достигает 63 %, при этом в нормальной ткани эндометрия этот показатель может достигать 25 % [11].

Статистика COSMIC указывает на достаточно большое разнообразие соматических мутаций гена *PTEN* (табл. 1). Особый интерес представляет низкая частота синонимичных замен и делеций/вставок без сдвига рамки считывания, что, вероятно, не связано с процессами малигнизации. Чаще встречаются миссенс мутации, которые могут влиять на экспрессию гена, но, в то же время, не приводят к гибели клеток — носителей мутации.

По данным COSMIC и TCGA, нарушение функций PTEN при раке эндометрия происходит в 43 и 46,6 % соответственно, при этом большая часть из них представлена различными мутациями [12]. По данным TCGA, частота мутаций гена *PTEN* в клетках рака эндометрия составляет 64 %. При анализе прогностической значимости мутационной нагрузки *PTEN* было обнаружено, что выживаемость пациентов с *PTEN* дикого типа был ниже, чем пациентов с мутациями [13].

Герминальные мутации *PTEN* вызывают наследственные синдромы образования гамартом: синдромы Коудена, Банаян-Райли-Рувалькаба, PTEN-ассоциированный синдром Протея и Протее-подобный синдром [14]. В основе всех синдромов лежит нарушение функционирования *PTEN* из-за мутаций и/или модификаций гена, которые приводят к его дисфункции. Частота встречаемости таких наследственных синдромов составляет около 1 на 250 000 населения (для синдрома Коудена) и относит его к группе орфанных заболеваний. Для каждого из синдромов характерны как доброкачественные, так и злокачественные новообразования, причем одной из частых локализаций является

эндометрий. В 1997 году впервые описали мутации, приводящие к этим синдромам. На этом этапе были представлены результаты исследований больных с опухолями молочной и щитовидной желез, кожи и ЦНС [15]. При дальнейшем исследовании выявлены и иные мутации, также приводящие к развитию данных заболеваний: 2 делеции, 30 случаев сдвига рамки считывания, 39 миссенс и 20 нонсенс мутаций, 11 мутаций зон сплайсинга [16]. Мутации, как одна из причин нарушения функции *PTEN*, наблюдается и в других опухолях. Показано, что в опухолях толстой кишки частота встречаемости мутаций *PTEN* может варьировать от 0,4 (для множественных мутаций) до 7,2 % (единичные мутации) для групп с низкой общей мутационной нагрузкой и микросателлитной стабильностью (MSS). В группах с высокой мутационной нагрузкой частота мутаций в гене *PTEN* может достигать 45,3 % [17].

Рассматривая значимость вклада мутаций в нарушение функции *PTEN* и значимости для онкогенеза, можно выделить явление потери гетерозиготности (loss of heterozygosity — LOH) [18]. Потеря гетерозиготности гена *PTEN* в гинекологических опухолях, в частности, рака тела и шейки матки, может достигать 23 % [12]. Однако в настоящее время этот вопрос в отношении эндометриальных опухолей изучен недостаточно. Для опухолей иных локализаций частота LOH составляет: 33 % светлоклеточных опухолей яичников, 31 % серозных аденокарцином яичников [19], 70 % опухолей молочной железы [20] и 17 % колоректального рака [21].

Эпигенетическая регуляция активности PTEN

Метилирование промотора гена PTEN

Инактивация опухолевых супрессоров посредством метилирования их промоторов является распространенным событием в канцерогенезе. Аберрантное гиперметилирование CpG-островков в промоторе гена *PTEN* характерно для многих типов злокачественных опухолей человека, включая рак молочной железы, колоректальный рак, множественную миелому и карциному желудка [22]. По данным T. Ghazanfari et al. [23], частота встречаемости

гиперметилирования промотора гена *PTEN* в клетках рака тела матки доходит до 28,6 %, что указывает, по мнению авторов, на тот факт, что данный показатель может выступать в качестве фактора риска развития данного заболевания. Однако в исследовании отмечается отсутствие ассоциации с клиническими проявлениями рака эндометрия, что указывает на многофакторность регуляции *PTEN*. Недавно показано, что длинная некодирующая РНК LINC00470 связывается с белком MYC в клетках эндометрия, стимулируя его взаимодействие с метил-трансферазой DNMT3a, что способствует метилированию гена *PTEN* и снижению его экспрессии [24].

МикроРНК в регуляции активности *PTEN*

Существенную роль в пост-транскрипционной регуляции экспрессии генов играют микроРНК (miRs) — короткие (18–22 пар оснований) последовательности РНК, которые комплементарно связываются со специфическим 3'-участками мРНК-мишени, что ведет к деградации последней.

По данным miRtarBase на 2021 год были предсказаны 2223 микроРНК, которые могут быть потенциальными регуляторами экспрессии *PTEN*. Из них 106 микроРНК обладают экспериментально подтвержденной активностью в отношении мРНК *PTEN*. Многие работы, где используют данные miRtarBase, показали, что miRs могут как снижать (miR-21, -130, -221/222, -301a, -213, -494, -155-5p/130b/616/19/92a/10a/106a/429/26a/486-5p), так и повышать экспрессию *PTEN* (miR-130, -451, -29, -101, -185).

В проведенном нами ранее исследовании описаны следующие микроРНК, влияющие на экспрессию *PTEN*: miR-21, miR-181a, miR-214, miR-301a, miR-1908 [25]. Обычно повышение экспрессии микроРНК приводит к снижению экспрессии *PTEN*, что, в свою очередь, увеличивает активность сигнального пути PI3K-AKT-mTOR и усиливает пролиферацию клеток. Экспрессия микроРНК в опухолях эндометрия зависит от стадии опухолевого процесса [26]. Показана достаточно высокая специфичность экспрессии микроРНК miR-182,

miR-183, miR-205 (>80 %) и микроРНК miR-21, -182, -183, -200a, -200c, -205 (94 %) в клетках рака эндометрия относительно нормального эндометрия и доброкачественных новообразований эндометрия, а также для всех перечисленных микроРНК (91 %) относительно атипичической гиперплазии. Для miR-21 подтверждено теоретически предсказанное влияние на пролиферацию клеток рака эндометрия [27, 28]. Еще одним регулятором *PTEN* может быть miR-200c, которая способна изменять его экспрессию в ответ на стимуляцию рецепторов эстрогенов [29]. В данном исследовании показано, что активация ERб приводит к увеличению экспрессии данной микроРНК, что, в свою очередь, снижает уровень белка *PTEN*, и, как следствие, активирует PI3K-AKT сигнальный путь. МикроРНК в опухолях эндометрия также могут быть и маркером степени дифференцировки опухоли. Показано, что экспрессии miR-23b-3p снижена в низкодифференцированных опухолях эндометрия по сравнению с высокодифференцированными. Кроме того, показано, что экспрессия miR-34a-5p повышена в эндометриодном раке тела матки по сравнению с серозными [30].

Пост-трансляционные модификации белка *PTEN*

В ходе исследований генома человека в последнее десятилетие показано, что геном содержит от 20 до 25 тысяч генов. Однако общее число белков, обнаруженных в протеоме человека, достигает значений более одного миллиона [31]. Этот факт свидетельствует о том, что продуктами отдельных генов может быть несколько белков. Процессы рекомбинации, альтернативного сплайсинга, различных схем обрыва транскрипта при синтезе РНК могут создавать множество вариаций мРНК, приводящих к большому разнообразию белков. Сложность функционирования конечных белков требует не только их различного строения на уровне аминокислотных последовательностей, но и изменения их активности, формирования тропности к различным частям клетки и «меток смерти» белков для их своевременной деградации. Эти процессы обеспечиваются

Специфические сайты фосфорилирования PTEN киназами CK2, GSK3 β , LKB1, ROCK и RAK, ассоциированные с различными типами опухолей

Киназа	Сайт фосфорилирования	Специфическая опухоль	Источник
CK2	Ser370, Ser380, Thr382, Thr383, Ser385	Лимфобластный лейкоз. Рак эндометрия	(Liang K., 2010)
GSK3 β	Ser362 и Thr366	Глиома	(Jang H. D., 2013)
LKB1	Ser380, Thr382, Thr383, Ser385	Плоскоклеточный рак легкого. Рак яичников	(Mehenni H., 2005)
ROCK	Ser229, Thr232, Thr319, Thr321	Рак поджелудочной железы	(Vemula S., 2010)
RAK	Tyr336	Рак молочной железы	(Yim E. K., 2009)

множеством посттрансляционных модификаций белков за счет присоединения к специфичным участкам функциональных групп, отвечающих за определенное поведение и «судьбу» белка в клетке или вне ее.

Ингибирующее фосфорилирование PTEN является одним из механизмов инактивации данного белка, что играет важную роль в канцерогенезе, в частности, из-за высокой стабильности его фосфорилированных форм [32]. Сайты фосфорилирования в основном сосредоточены в C2 и C-концевом доменах белка, что снижает его взаимодействие с мембранными белками [33]. В качестве белков, фосфорилирующих PTEN, выделяют казеин киназу 2 (CK2), гликоген синтазу киназу-3 β (GSK3 β), печеночную киназу B1 (LKB1), ROCK и RAK нерецепторные протеинкиназы. Важно отметить, что сайты фосфорилирования достаточно специфичны для различных киназ (табл. 2).

Ацетилирование и деацетилирование PTEN также необходимы для нормального функционирования данного белка. Некоторые ферменты, например PCAF, могут приводить к ацетилированию Lys125/128, что, в свою очередь, усиливает фосфатазную активность PTEN [34]. Ацетилирование Lys402 в PDZ-связывающем домене усиливает взаимодействие PTEN с белками, содержащими PDZ-домен, что важно для регуляции их функции [35]. Напротив, деацетилаза гистонов может снижать активность PTEN за счет деацетилирования [36]. В последнее время ингибиторы гистондеацетилазы HDAC6 рассматривают как потенциальные противоопухолевые препараты, восстанавли-

вающие активность PTEN [37].

Функционирование PTEN напрямую зависит от наличия нативных цистеинов в структуре активного центра. При этом окисление данных участков приводит к снижению их активности и, как следствие, активности белка в целом. Показано, что перекись водорода вызывает окисление цистеина в каталитическом центре в положении Cys124, связывая его с Cys74 за счет дисульфидного мостика, что приводит к выключению функции белка [38]. В этом случае повышается концентрация PIP3 и фосфорилированного АКТ, что является прямым следствием снижения фосфатазной активности PTEN [26].

В качестве одного из важнейших механизмов посттрансляционной регуляции активности PTEN выступает убиквитинирование. При классическом сценарии полиубиквитинированный PTEN претерпевает деградацию в цитоплазме, что может вносить свой вклад в процесс малигнизации клетки. Однако показано, что моноубиквитинирование PTEN в позициях Lys13 и Lys289 влияет на его локализацию, обеспечивая транспорт белка в ядро и регуляцию пролиферации в обход пути PI3K/Akt [39]. Следует заметить, что пока для рака эндометрия данные механизмы регуляции активности PTEN остаются неисследованными.

Экспрессия PTEN в клетках опухолевого микроокружения

В последнее время широкое распространение получило изучение опухолевого микроокружения как одного из факторов, определяющих степень злокачественности первичной

опухоли. При изучении опухолевого супрессора PTEN, который значимо изменяет основные клеточные характеристики непосредственно опухолевых клеток, возникают вопросы о влиянии изменения экспрессии данного белка на фенотип микроокружения опухоли. Так, показано, что иммуносупрессорный фенотип опухолевого микроокружения зависит от регуляции *PTEN* [40]. Показано, что PTEN принимает участие в передаче сигналов от T- и B-клеточных рецепторов и негативно регулирует экспрессию IL-10 и VEGF [41]. Также PTEN может влиять на продукцию цитокинов в ответ на активацию рецептора IL-2 посредством Akt сигнального каскада [42]. Это является одним ключевых механизмов регуляции активности T-регуляторных клеток. Поэтому потеря активности *PTEN* ассоциирована с нарушением функционирования клеточного и гуморального иммунитета. Также показано, что потеря экспрессии *PTEN* опухолевыми клетками приводит к активации экспрессии цитокинов CXCL1, G-CSF и IL-23, что приводит к инфильтрации дополнительных стромальных клеток в опухоли и их активации [43]. Таким образом, инактивация PTEN способствует развитию и прогрессии опухолей, влияя как непосредственно на опухолевые клетки, так и посредством модуляции фенотипа опухолевого микроокружения.

Заключение

Со времени открытия опухолевого супрессора PTEN прошло порядка 20 лет, и в настоящее время опубликовано более 12 тысяч научных работ, посвященных его функционированию как в норме, так и при патологии. Механизмы участия PTEN в развитии опухолей изучены достаточно хорошо, однако роль PTEN в адаптивном и врожденном иммунитете только начинают изучать, что может быть перспективным направлением новых исследований.

Регуляция активности PTEN в опухолевых клетках представляет собой сложный многоступенчатый процесс, осуществляемый как на уровне ДНК, так и на уровне белка. Именно этим обусловлены большие сложности с внедрением возможности его исследования в клинической практике. Возможно, детальное профилирование PTEN статуса в опухолевых и стромальных клетках, его клиническая и прогностическая значимости для различных типов опухолей приблизят внедрение его анализа в клиническую практику. Таким образом, дальнейшее изучение PTEN является актуальной и перспективной задачей. Также следует отметить, что микроРНК, участвующие в посттрансляционной регуляции экспрессии *PTEN*, можно выявлять в циркуляции, и, возможно, в будущем неинвазивный анализ изменения их содержания может стать основой новых диагностических стратегий различных опухолевых патологий.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Bokhman J. V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983 Feb;15(1):10–7. doi: 10.1016/0090-8258(83)90111-7. PMID: 6822361.
2. Kimura F., Watanabe J., Hata H., Fujisawa T., Kamata Y., Nishimura Y., Jobo T., Kuramoto H. PTEN immunohistochemical expression is suppressed in G1 endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004 Mar;130(3):161–8. doi: 10.1007/s00432-003-0517-8. Epub 2003 Dec 20. PMID: 14689303.
3. Mutter G. L., Lin M. C., Fitzgerald J. T., Kum J. B., Baak J. P., Lees J. A., Weng L. P., Eng C. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Jun 7;92(11):924–30. doi: 10.1093/jnci/92.11.924. PMID: 10841828.
4. Coll-de la Rubia E., Martinez-Garcia E., Dittmar G., Gil-Moreno A., Cabrera S., Colas E. Prognostic Biomarkers in Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020 Jun 17;9(6):1900. doi: 10.3390/jcm9061900. PMID: 32560580; PMCID: PMC7356541.
5. Li J., Yen C., Liaw D., Podsypanina K., Bose S., Wang S. I., Puc J., Miliareis C., Rodgers L., McCombie R., Bigner S. H., Giovanella B. C., Ittmann M., Tycko B., Hibshoosh H., Wigler M. H., Parsons R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science.* 1997 Mar 28;275(5308):1943–7. doi: 10.1126/science.275.5308.1943. PMID: 9072974.

6. Steck P. A., Pershouse M. A., Jasser S. A., Yung W. K., Lin H., Ligon A. H., Langford L. A., Baumgard M. L., Hattier T., Davis T., Frye C., Hu R., Swedlund B., Teng D. H., Tavtigian S. V. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet.* 1997 Apr;15(4):356–62. doi: 10.1038/ng0497–356. PMID: 9090379.
7. Ali Shah S. W., Zhang S., Ishfaq M., Tang Y., Teng X. PTEN/AKT/mTOR pathway involvement in autophagy, mediated by miR-99a-3p and energy metabolism in ammonia-exposed chicken bursal lymphocytes. *Poult Sci.* 2021 Feb;100(2):553–564. doi: 10.1016/j.psj.2020.11.015. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33518108; PMCID: PMC7858094.
8. Deng S., Leong H. C., Datta A., Gopal V., Kumar A. P., Yap C. T. PI3K/AKT Signaling Tips the Balance of Cytoskeletal Forces for Cancer Progression. *Cancers (Basel).* 2022 Mar 24;14(7):1652. doi: 10.3390/cancers14071652. PMID: 35406424; PMCID: PMC8997157.
9. Hu R., Hilakivi-Clarke L., Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (Review). *Oncol Lett.* 2015 Apr;9(4):1495–1501. doi: 10.3892/ol.2015.2962. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25788989; PMCID: PMC4356269.
10. Fusco N., Sajjadi E., Venetis K., Gaudio G., Lopez G., Corti C., Rocco E. G., Criscitiello C., Malapelle U., Invernizzi M. PTEN Alterations and Their Role in Cancer Management: Are We Making Headway on Precision Medicine? *Genes (Basel).* 2020 Jun 28;11(7):719. doi: 10.3390/genes11070719. PMID: 32605290; PMCID: PMC7397204.
11. Chang Y. S., Huang H. D., Yeh K. T., Chang J. G. Identification of novel mutations in endometrial cancer patients by whole-exome sequencing. *Int J Oncol.* 2017 May;50(5):1778–1784. doi: 10.3892/ijo.2017.3919. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28339086.
12. Nero C., Ciccarone F., Pietragalla A., Scambia G. PTEN and Gynecological Cancers. *Cancers (Basel).* 2019 Sep 28;11(10):1458. doi: 10.3390/cancers11101458. PMID: 31569439; PMCID: PMC6826459.
13. Wu Y., Wang J., Ge L., Hu Q. Significance of a PTEN Mutational Status-Associated Gene Signature in the Progression and Prognosis of Endometrial Carcinoma. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Feb 23;2022:5130648. doi: 10.1155/2022/5130648. PMID: 35251475; PMCID: PMC8890874.
14. Yehia L., Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. 2001 Nov 29 [updated 2021 Feb 11]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301661.
15. Liaw D., Marsh D. J., Li J., Dahia P. L., Wang S. I., Zheng Z., Bose S., Call K. M., Tsou H. C., Peacocke M., Eng C., Parsons R. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet.* 1997 May;16(1):64–7. doi: 10.1038/ng0597–64. PMID: 9140396.
16. Pilariski R., Stephens J. A., Noss R., Fisher J. L., Prior T. W. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet.* 2011 Aug;48(8):505–12. doi: 10.1136/jmg.2011.088807. Epub 2011 Jun 9. PMID: 21659347.
17. Serebriiskii I. G., Pavlov V., Tricarico R., Andrianov G., Nicolas E., Parker M. I., Newberg J., Frampton G., Meyer J. E., Golemis E. A. Comprehensive characterization of PTEN mutational profile in a series of 34,129 colorectal cancers. *Nat Commun.* 2022 Mar 25;13(1):1618. doi: 10.1038/s41467–022–29227–2. PMID: 35338148; PMCID: PMC8956741.
18. Nichols C. A., Gibson W. J., Brown M. S., Kosmicki J. A., Busanovich J. P., Wei H., Urbanski L. M., Curimjee N., Berger A. C., Gao G. F., Cherniack A. D., Dhe-Paganon S., Paoletta B. R., Beroukhi R. Loss of heterozygosity of essential genes represents a widespread class of potential cancer vulnerabilities. *Nat Commun.* 2020 May 20;11(1):2517. doi: 10.1038/s41467–020–16399-y. PMID: 32433464; PMCID: PMC7239950.
19. Ho C. M., Lin M. C., Huang S. H., Huang C. J., Lai H. C., Chien T. Y., Chang S. F. PTEN promoter methylation and LOH of 10q22–23 locus in PTEN expression of ovarian clear cell adenocarcinomas. *Gynecol Oncol.* 2009 Feb;112(2):307–13. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.09.040. Epub 2008 Nov 12. PMID: 19007975.
20. Kazim Z., Wahabi K., Perwez A., Lal P., Rizvi M. A. PTEN Genetic and Epigenetic Alterations Define Distinct Subgroups in North Indian Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019 Jan 25;20(1):269–276. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.1.269. PMID: 30678449; PMCID: PMC6485588.
21. Molinari F., Frattini M. Functions and Regulation of the PTEN Gene in Colorectal Cancer. *Front Oncol.* 2014 Jan 16;3:326. doi: 10.3389/fonc.2013.00326. PMID: 24475377; PMCID: PMC3893597.
22. Alvarez-Garcia V., Tawil Y., Wise H. M., Leslie N. R. Mechanisms of PTEN loss in cancer: It's all about diversity. *Semin Cancer Biol.* 2019 Dec;59:66–79. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.02.001. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30738865.
23. Ghazanfari T., Asaadi Tehrani G., Maziri P. The Relationship between the Methylation of Promoter Regions of Tumor Suppressor Genes PTEN and APC with Endometrial Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019 Aug 1;20(8):2259–2265. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.8.2259. PMID: 31450893; PMCID: PMC6852804.
24. Yi T., Song Y., Zuo L., Wang S., Miao J. LINC00470 Stimulates Methylation of PTEN to Facilitate the Progression of Endometrial Cancer by Recruiting DNMT3a Through MYC. *Front Oncol.* 2021 Jun 25;11:646217. doi: 10.3389/fonc.2021.646217. PMID: 34249684; PMCID: PMC8267821.

25. Geletina N. S., Kobelev V. S., Babayants E. V., Feng L., Pustyl'nyak V. O., Gulyaeva L. F. PTEN negative correlates with miR-181a in tumour tissues of non-obese endometrial cancer patients. *Gene*. 2018 May 20;655:20–24. doi: 10.1016/j.gene.2018.02.051. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29477866.
26. Lee S. R., Yang K. S., Kwon J., Lee C., Jeong W., Rhee S. G. Reversible inactivation of the tumor suppressor PTEN by H₂O₂. *J Biol Chem*. 2002 Jun 7;277(23):20336–42. doi: 10.1074/jbc.M111899200. Epub 2002 Mar 26. PMID: 11916965.
27. Qin X, Yan L, Zhao X, Li C, Fu Y. microRNA-21 overexpression contributes to cell proliferation by targeting PTEN in endometrioid endometrial cancer. *Oncol Lett*. 2012 Dec;4(6):1290–1296. doi: 10.3892/ol.2012.896. Epub 2012 Sep 6. PMID: 23226804; PMCID: PMC3506726.
28. Li W., Zhang T., Guo L., Huang L. Regulation of PTEN expression by noncoding RNAs. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018 Sep 10;37(1):223. doi: 10.1186/s13046-018-0898-9. PMID: 30217221; PMCID: PMC6138891.
29. Chen R., Zhang M., Liu W., Chen H., Cai T., Xiong H., Sheng X., Liu S., Peng J., Wang F., Chen H., Lin W., Xu X., Zheng W., Jiang Q. Estrogen affects the negative feedback loop of PTENP1-miR200c to inhibit PTEN expression in the development of endometrioid endometrial carcinoma. *Cell Death Dis*. 2018 Dec 18;10(1):4. doi: 10.1038/s41419-018-1207-4. PMID: 30584245; PMCID: PMC6315040.
30. Kalinkova L., Kajo K., Karhanek M., Wachsmannova L., Suran P., Zmetakova I., Fridrichova I. Discriminating miRNA Profiles between Endometrioid Well- and Poorly-Differentiated Tumours and Endometrioid and Serous Subtypes of Endometrial Cancers. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 23;21(17):6071. doi: 10.3390/ijms21176071. PMID: 32842533; PMCID: PMC7504607.
31. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004 Oct 21;431(7011):931–45. doi: 10.1038/nature03001. PMID: 15496913.
32. Yang Z., Yuan X. G., Chen J., Luo S. W., Luo Z. J., Lu N. H. Reduced expression of PTEN and increased PTEN phosphorylation at residue Ser380 in gastric cancer tissues: a novel mechanism of PTEN inactivation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013 Feb;37(1):72–9. doi: 10.1016/j.clinre.2012.03.002. Epub 2012 Apr 19. PMID: 22521126.
33. Structural and Dynamic Effects of PTEN C-terminal Tail Phosphorylation. Iris N. Smith, Jennifer E. Dawson, James Krieger, Stetson Thacker, Ivet Bahar, Charis Eng. 2022 г., bioRxiv, срр. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.04.16.488508>.
34. Okumura K., Mendoza M., Bachoo R. M., DePinho R. A., Cavenee W. K., Furnari F. B. PCAF modulates PTEN activity. *J Biol Chem*. 2006 Sep 8;281(36):26562–8. doi: 10.1074/jbc.M605391200. Epub 2006 Jul 7. PMID: 16829519.
35. Ding L., Chen S., Liu P., Pan Y., Zhong J., Regan K. M., Wang L., Yu C., Rizzardi A., Cheng L., Zhang J., Schmechel S. C., Chevillat J. C., Van Deursen J., Tindall D. J., Huang H. CBP loss cooperates with PTEN haploinsufficiency to drive prostate cancer: implications for epigenetic therapy. *Cancer Res*. 2014 Apr 1;74(7):2050–61. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1659. Epub 2014 Feb 3. PMID: 24491799; PMCID: PMC3975662.
36. Chae H. D., Broxmeyer H. E. SIRT1 deficiency downregulates PTEN/JNK/FOXO1 pathway to block reactive oxygen species-induced apoptosis in mouse embryonic stem cells. *Stem Cells Dev*. 2011 Jul;20(7):1277–85. doi: 10.1089/scd.2010.0465. Epub 2011 Jan 3. PMID: 21083429; PMCID: PMC3121936.
37. Gan Y. H., Zhang S. PTEN/AKT pathway involved in histone deacetylases inhibitor induced cell growth inhibition and apoptosis of oral squamous cell carcinoma cells. *Oral Oncol*. 2009 Oct;45(10):e150–4. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.05.563. Epub 2009 Jul 1. PMID: 19574087.
38. Cho S.H., Lee C.H., Ahn Y., Kim H., Kim H., Ahn C.Y., Yang K.S., Lee S.R. Redox regulation of PTEN and protein tyrosine phosphatases in H₂O₂ mediated cell signaling. *FEBS Lett*. 2004 Feb 27;560(1–3):7–13. doi: 10.1016/s0014-5793(04)00112-7. PMID: 15017976.
39. Trotman L.C., Wang X., Alimonti A., Chen Z., Teruya-Feldstein J., Yang H., Pavletich NP., Carver BS., Cordon-Cardo C., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Chi SG., Kim HJ., Misteli T., Jiang X., Pandolfi PP. Ubiquitination regulates PTEN nuclear import and tumor suppression. *Cell*. 2007 Jan 12;128(1):141–56. doi: 10.1016/j.cell.2006.11.040. PMID: 17218261; PMCID: PMC1855245.
40. Taylor H., Laurence A. D. J., Uhlig H. H. The Role of PTEN in Innate and Adaptive Immunity. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 Dec 2;9(12):a036996. doi: 10.1101/cshperspect.a036996. PMID: 31501268; PMCID: PMC6886458.
41. Chen L., Guo D. The functions of tumor suppressor PTEN in innate and adaptive immunity. *Cell Mol Immunol*. 2017 Jul;14(7):581–589. doi: 10.1038/cmi.2017.30. Epub 2017 Jun 26. PMID: 28603282; PMCID: PMC5520418.
42. Bensinger S. J., Walsh P. T., Zhang J., Carroll M., Parsons R., Rathmell J. C., Thompson C. B., Burchill M. A., Farrar M. A., Turka L. A. Distinct IL-2 receptor signaling pattern in CD4+CD25+ regulatory T cells. *J Immunol*. 2004 May 1;172(9):5287–96. doi: 10.4049/jimmunol.172.9.5287. PMID: 15100267; PMCID: PMC2842445.
43. Ying H., Elpek K. G., Vinjamoori A., Zimmerman S. M., Chu G. C., Yan H., Fletcher-Sananikone E., Zhang H., Liu Y., Wang W., Ren X., Zheng H., Kimmelman A. C., Paik J. H., Lim C., Perry S. R., Jiang S., Malinn B., Protopopov A., Colla S., Xiao Y., Hezel A. F., Bardeesy N., Turley S. J., Wang Y. A., Chin L., Thayer S. P., DePinho R. A. PTEN is a major tumor suppressor in pancreatic ductal adenocarcinoma and regulates an NF- κ B-cytokine network. *Cancer Discov*. 2011 Jul;1(2):158–69. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0031. Epub 2011 May 23. PMID: 21984975; PMCID: PMC3186945.

АВТОРЫ

Кобелев Вячеслав Сергеевич, научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова 2/12, ovkovaleva@gmail.com

KobeleV Vyacheslav S., Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Timakova Str. 2/12, 630117, Novosibirsk, Russia, e-mail: ovkovaleva@gmail.com

Гуляева Людмила Федоровна, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией молекулярных механизмов канцерогенеза ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова 2/12; заведующая кафедрой клинической биохимии института медицины и психологии Зельмана Новосибирского государственного университета, г. Новосибирск, ул. Пирогова 2, biochimia@yandex.ru

Gulyaeva Lyudmila F., M. D., Ph.D. in Biological Sciences, Prof., Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Timakova Str. 2/12, 630117 Novosibirsk, Russia; Novosibirsk State University, Pirogova Str. 2, e-mail: biochimia@yandex.ru

Ковалева Ольга Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории регуляции клеточных и вирусных онкогенов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Российская Федерация, 115520, Москва, Каширское шоссе, д. 24, ovkovaleva@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6132-9924

Kovaleva Olga V., M. D., Ph.D. in Biological Sciences, Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: ovkovaleva@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6132-9924

Кушлинский Николай Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, biochimia@yandex.ru, ORCID 0000-0002-3898-4127

Kushlinskii Nikolay E., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., Member of Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Clinical Biochemistry of Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: biochimia@yandex.ru, ORCID 0000-0002-3898-4127