
ЛЕКЦИИ

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Н.В. Артымук¹, Л.Ф. Гуляева², Е.В. Иленко¹, Ю.А. Магарилл¹,
Е.Л. Хоботкова¹

*Кемеровская государственная медицинская академия¹,
НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, г. Новосибирск²*

Проблема патогенеза гиперпластических процессов и рака эндометрия в течение многих лет ассоциируется с развитием «эстрогенной теории» [2]. В настоящее время роль эстрогенов в стимуляции клеточной пролиферации и канцерогенезе доказана. Значение эстрогенов в канцерогенезе обусловлено, с одной стороны, их рецептор-опосредованной гормональной активностью, приводящей к накоплению генетических повреждений, с другой – цитохром Р450-опосредованной метаболической активацией, оказывающей определенный генотоксический эффект метаболитов вследствие увеличения доли мутаций [6, 8]. Данные литературы свидетельствуют о том, что мутантные варианты генов цитохромов Р450 могут оказывать влияние на частоту возникновения различных форм гормонально зависимого рака, что обусловлено участием продуктов этих генов в метаболизме эстрогенов [4]. Установление взаимосвязи между определенным генотипом и формой заболевания позволит приблизиться к пониманию механизмов гормонально зависимого канцерогенеза, установлению групп риска и созданию системы прогнозирования и профилактики рака эндометрия. Доказано, что около 5 % больных с предраковыми заболеваниями по своим морфофункциональным характеристикам близки к больным раком тела матки и, соответственно, составляют группу повышенного онкологического риска [3]. Общепризнанно, что в эту группу входят больные с нейроэндокринными нарушениями (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет) [1]. Однако в современной литературе мало данных об особенностях течения рака эндометрия у этой ка-

тегории больных, отсутствуют сведения о распространенности аллельных вариантов генов ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов у этих пациентов.

Цель исследования – изучить молекулярно-генетические особенности ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с нейроэндокринными нарушениями и раком эндометрия. В исследование включено 285 женщин. I (основную) группу составили 78 пациенток с раком эндометрия, страдающих нейроэндокринной формой гипоталамического синдрома; во II группу (сравнения) вошли 37 женщин с раком эндометрия без нейроэндокринных нарушений; в III группу – 170 женщин без рака эндометрия и нейроэндокринных расстройств. Средний возраст пациенток I группы составил $56,2 \pm 10,0$ лет, II группы – $52,2 \pm 10,0$ лет, III группы – $49,8 \pm 6,9$ года ($p=0,072$; $p=0,051$). Индекс массы тела в I группе был $37,4 \pm 4,3$ кг/м², во II группе – $26,1 \pm 3,4$ кг/м², в III группе – $21,0 \pm 2,5$ кг/м² ($p<0,001$). В структуре соматических заболеваний в I группе преобладали артериальная гипертензия – 76,0 %, сахарный диабет – 19,2 %, ишемическая болезнь сердца – 40,0 %; во II группе данные заболевания встречались соответственно у 46,2, 9,4 и 21,8 % ($p=0,002$; $p=0,05$; $p=0,001$). Высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия выявлена у 24,5 % женщин I группы и у 23,4 % пациенток II группы ($p=0,346$); умереннодифференцированная – у 67,5 % и 60,3 % соответственно ($p=0,648$); низкодифференцированная – у 5,1 % и 13,5 % ($p=0,031$).

Проводилось общеклиническое, антропометрическое обследование, генотипирование методом

ПДРФ-анализа (полиморфизм длины рестрикционных фрагментов) продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР) специфических участков генома с использованием подобранных праймеров и соответствующих ферментов рестрикции. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Eriб и определением отношения шансов (OR). Значения OR более единицы указывали на возможность признака являться фактором риска.

Частота мутаций SULT1A у пациенток I группы составляла 64,7%, что значительно превышало частоту мутаций генов других ферментов: CYP 1A1 – 25,0%,

CYP 1A2 – 33,0%, CYP 19 – 29,0% ($p < 0,001$). Значения OR более единицы наблюдались у цитохромов SULT1A – 3,0 и CYP1A1 – 1,4 (рис. 1). Частота мутаций SULT1A у пациенток II группы составляла 83,0%, что встречалось также достоверно чаще мутаций других генов: CYP 1A1 – 16,5%, CYP 1A2 – 50,0%, CYP 19 – 33,3% ($p < 0,001$). Значения OR более единицы наблюдались у фермента CYP 19 – 5,0, что было значительно выше, чем в основной группе ($p < 0,001$) и SULT1A – 1,6, что, напротив, было ниже, чем в I группе ($p < 0,001$). У здоровых женщин частота мутаций CYP 19 встречалась достоверно реже, чем у пациенток I группы, – 8% ($p < 0,001$).

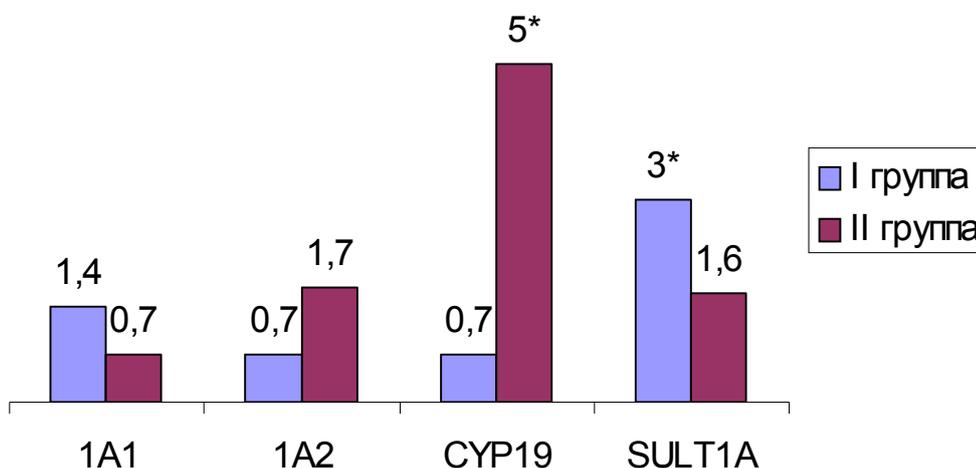


Рис. 1. Отношение шансов для ферментов метаболизма эстрогенов у больных раком эндометрия. Примечание: * – статистически значимые различия между I и II группами ($p < 0,05$)

В результате проведенного исследования показано, что для пациенток с раком эндометрия характерно наличие мутаций в генах CYP19 и SULT1A. По данным литературы, пациентки с мутацией в гене ароматазы и сульфотрансферазы имеют изменения в метаболизме эстрогенов, что предполагает гормонально зависимый механизм возникновения опухолей [5, 7]. Ароматаза (CYP19) катализирует превращение андрогенов в эстрогены. Фермент в норме экспрессируется в эстрогенпродуцирующих клетках: клетках гранулезы, желтого тела яичника, жировой ткани, что приводит к увеличению локальной концентрации эстрадиола и усилению клеточной пролифе-

рации. Наличие мутаций в гене ароматазы, вероятно, приводит к изменениям метаболизма эстрогенов. Увеличение активности ароматазы, обусловленное изменениями на уровне транскрипции, трансляции или посттрансляционной модификации, также может способствовать локальной гиперэстрогении и оказывать паракринное действие на ER-позитивные клетки [9].

Из данных литературы известно, что сульфотрансфераза участвует не только в детоксификации эстрогенов и ксенобиотиков, но также в биоактивации потенциальных канцерогенов, таких как ароматические амины и фенолы [5]. Полученные нами результа-

ты исследования свидетельствуют о повышении активности этого фермента у пациенток с гипоталамическим синдромом, что сопровождается повышением содержания активных метаболитов ксенобиотиков, получаемых из окружающей среды, и вовлечении химически индуцированного канцерогенеза в процесс возникновения рака эндометрия. В частности, возможным источником ксенобиотиков у данной категории пациенток при имеющихся нарушениях пищевого поведения и определенных пищевых привычках являе

тся злоупотребление жирной и жареной пищи.

Группа ферментов цитохромов P450 (CYP1A1 и CYP1A2) осуществляет окислительный метаболизм эстрогенов, приводит к их метаболической активации и образованию свободных реакционноспособных радикалов, которые могут вызвать окислительный стресс и повреждение ДНК [4]. У пациенток I группы значимыми являлись мутации гена CYP1A1, катализирующего гидроксилирование эстрадиола по С-2, С-15! и С-6! положениям. У пациенток II группы значимыми являлись мутации гена CYP1A2, катализирующего гидроксилирование эстрадиола по С-2 положению [4]. Увеличение концентрации гидроксилированных эстрогенов (катехолэстрогенов) приводит к повышенному риску раковых опухолей вследствие генотоксического эффекта. Однако данный механизм канцерогенеза для пациенток с раком эндометрия обеих групп менее значим, чем механизм рецептор-опосредованной гормональной активности.

Таким образом, результаты исследования показали, что для пациенток с раком эндометрия характерно увеличение частоты мутаций гена фермента

ароматазы, что является наиболее типичным для пациенток без нейроэндокринных нарушений. У женщин с нейроэндокринными расстройствами более часто наблюдаются мутации в гене сульфотрансферазы. Оба механизма предполагают стимуляцию клеточной пролиферации по механизму рецептор-опосредованного канцерогенеза и, как следствие, приводят к развитию гормонально зависимых опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л., 1989. 489 с.
2. Иванова С.В., Бочкарева Н.В. Ароматазная активность при гиперпластических процессах и раке эндометрия // Бюллетень СО РАМН. 2003. № 1 (107). С. 24–27.
3. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Крицкая Н.Г., Суходоло И.В. Прогностические критерии онкологического риска при пролиферативных процессах эндометрия // Российский онкологический журнал. 2005. № 3. С. 22–26.
4. Badawi A.F., Cavalieri E.L., Rogan E.G. Role of human cytochrome P450 1A1, 1A2, 1B1, and 3A4 in the oxidation of estradiol and estrone in human liver microsomes // Chem. Res. Toxicol. 1998. Vol. 11. P. 659–665.
5. Coughtrie M.W., Johnston L.E. Interactions between dietary chemicals and human sulfotransferases – molecular mechanisms and clinical significance // Drug Metab. Dispos. 2001. Vol. 29. P. 522–528.
6. Henderson B.E., Feigelson H.S. Hormonal cancerogenesis // Cancerogenesis. 2000. Vol. 21. P. 427–433.
7. Seth P., Lunetta K.L., Bell D.W. et al. Phenol sulfotransferases: hormonal regulation, polymorphism and age of onset of breast cancer // Cancer Res. 2000. Vol. 60. P. 6859–6863.
8. Simpson E.R. Sources of estrogen and their importance // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2003. Vol. 86. P. 225–230.
9. Simpson E.R., Davis S.R. Minireview: aromatase and the regulation of estrogen biosynthesis – some new perspectives // Endocrinology. 2001. Vol. 142. P. 4589–4594.