

## РОЛЬ ОНКОСУПРЕССОРА PTEN И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ

### Обзор

© 2022 А.М. Первалова<sup>1\*</sup>, В.С. Кобелев<sup>2</sup>, В.Г. Сисакян<sup>3</sup>,  
Л.Ф. Гуляева<sup>1,2</sup>, В.О. Пустыльняк<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,  
630090 Новосибирск, Россия; электронная почта: a.perw@yandex.ru

<sup>2</sup> Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины,  
630117 Новосибирск, Россия

<sup>3</sup> Новосибирский областной клинический онкологический диспансер, 630108 Новосибирск, Россия

Поступила в редакцию 02.05.2022

После доработки 24.08.2022

Принята к публикации 19.09.2022

Онкосупрессорные свойства белка PTEN хорошо известны, однако всё больше данных говорит о том, что они не ограничиваются его традиционной способностью ингибировать проонкогенный сигнальный путь PI3K/AKT. Особенности строения PTEN позволяют ему взаимодействовать с субстратами различной природы и проявлять свою активность различными путями и в цитоплазме, и в ядрах клеток, что даёт возможность более широко взглянуть на его способность подавлять рост опухолей. Возможные причины потери влияния PTEN клеткой также разнообразны – известно множество механизмов регуляции количества и активности белка PTEN, при этом значимость каждого из них для развития злокачественных опухолей только предстоит изучить. Ниже мы просуммируем имеющиеся данные как о структуре и функциях белка PTEN, так и об изменениях в активности механизмов регуляции PTEN, наблюдаемых при развитии злокачественных изменений в клетках, на примере одного из наиболее чувствительных к потере PTEN видов злокачественных опухолей – рака эндометрия.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** PTEN, рак эндометрия, гиперплазия эндометрия, регуляция генов.

**DOI:** 10.31857/S0320972522110057, **EDN:** LVLTLTD

### ВВЕДЕНИЕ. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О PTEN

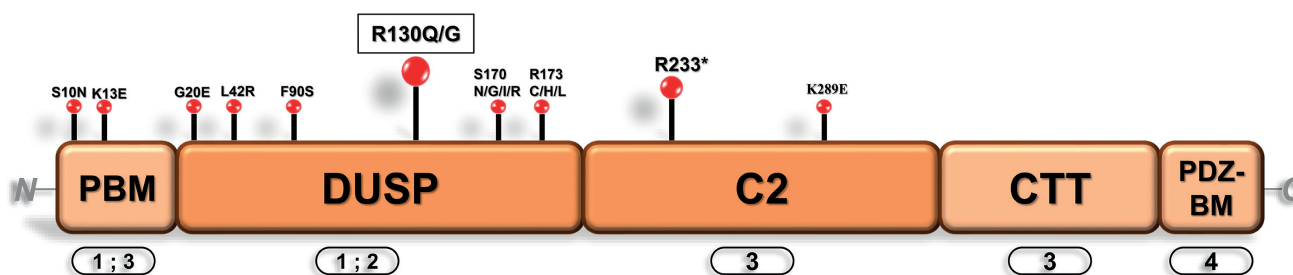
**Определение.** PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) – белок, в настоящее время широко известный своими онкосупрессорными свойствами. Это продукт гена *PTEN*, расположенного на длинном плече 10-й хромосомы (10q23) в области, где часто выявляются мутации в случае многих видов злокачественных новообразований [1]. Наиболее известная функция этого белка в клетке заключается в его способности проявлять фосфатазную активность в отношении липидов и

белков. Благодаря этому он способен негативно влиять на про-пролиферативные сигнальные каскады, снижая пролиферативную активность клеток. Также предполагается, что PTEN способен влиять на жизнедеятельность клетки и с помощью других различных механизмов, в том числе участвуя в поддержании стабильности генома. При этом даже небольшое снижение уровня активного PTEN в клетке может способствовать прогрессированию ряда злокачественных новообразований [2].

**Структура PTEN.** На данный момент в литературе имеется ряд сведений о строении белка PTEN и связи структуры с его функциями.

Принятые сокращения: РЭ – рак эндометрия; АКТ – протеинкиназа В, серин/треониновая протеин-киназа; АН/Е1N – атипическая гиперплазия/эндометриальная интраэпителиальная неоплазия; ВН – доброкачественная гиперплазия; С2 – кальций-независимый домен типа II; СТТ – карбокси-терминальный хвост; DUSP – фосфатаза двойной специфичности; РВМ – PIP2-связывающий мотив; PDZ-ВМ – PDZ-связывающий мотив; PIP3 – фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат; PTEN – гомолог фосфатазы и тензина; TCGA – Атлас ракового генома (The Cancer Genome Atlas).

\* Адресат для корреспонденции.



**Рис. 1.** Доменная организация белка PTEN. 1 – Содержит участки, ответственные за каталитическую активность PTEN в отношении липидов; 2 – содержит участки, ответственные за каталитическую активность в отношении белков; 3 – содержит участки, ответственные за структуру белка и его взаимодействие с мембраной; 4 – содержит участки, ответственные за взаимодействие с белками, содержащими PDZ-домен. Сверху отмечены положения часто встречающихся точечных мутаций в гене *PTEN*. Названия доменов: PBM – PIP2-связывающий мотив; DUSP – фосфатаза двойной специфичности; C2 – кальций-независимый домен типа II; CTT – карбокси-терминальный хвост; PDZ-ВМ – PDZ-связывающий мотив

Ниже постараемся осветить наиболее важные из них. Сам белок состоит из 403 аминокислотных остатков и содержит в своей структуре несколько доменов. Среди них выделяют два основных глобулярных домена, DUSP (фосфатаза двойной специфичности, dual-specificity phosphatase; 15–185 а.о.) и C2 (кальций-независимый домен типа II, type II calcium-independent C2 domain; 192–353 а.о.), которые находятся в окружении других, меньших по размеру и менее упорядоченных доменов – PBM (PIP2-связывающий мотив, PIP2-binding motif), CTT (карбокси-терминальный хвост) и PDZ-ВМ (PDZ-связывающий мотив, PDZ-binding motif) [3, 4]. Дадим краткую характеристику указанным выше участкам белка PTEN (рис. 1).

Домен DUSP важен для обеспечения ферментативной активности PTEN, из-за чего также называется фосфатазным. В своём строении он имеет несколько петель, расположенных между другими более массивными участками. Петли формируют активный центр белка и обозначаются как P-, WPD- и TI-петли. P- и WPD-петли важны для протекания реакции, а TI-петля определяет размер каталитического кармана. На петле P расположены аминокислотные остатки, критически важные для осуществления ферментативной функции белка – цистеин (C124) и аргинин (R130). Было показано, что мутации, затрагивающие участок C124, приводят к полной инактивации PTEN [3, 4].

Домен C2, аналогично фосфатазному, также содержит в своей структуре различные петли, и они важны как для взаимодействия всего белка с мембраной, так и для взаимодействия доменов PTEN между собой [3]. Участки, обеспечивающие взаимодействие доменов друг с другом и отвечающие за правильное сворачивание белка, также важны для сохранения активности PTEN,

при этом они часто содержат мутации в случае злокачественных новообразований [3, 4].

Другой домен, PBM (PIP2-связывающий мотив), определяет связывание PTEN с анионными липидами и регулирует PIP3-фосфатазную активность. Мутация в участке K13E, принадлежащем к этому домену, не только делает невозможным такой механизм активации, но и также снижает способность PTEN связываться с мембраной [3].

Следующий домен – CTT (карбокси-терминальный хвост). Его посттрансляционные модификации важны для регулирования активности PTEN, а мутации, приводящие к его отсутствию, были определены как онкогенные [3]. Этот домен, взаимодействуя с другими, способен осуществлять аутоингибирование активности белка – фосфорилирование его сериновых и треониновых аминокислотных остатков способствует изменению конформации, приводя PTEN в «закрытое» состояние. Такое состояние белка менее активное, но более стабильное, так как при этом расположенные на этом участке последовательности PEST становятся менее доступны для убиквитин-лигаз [3, 4]. Дефосфорилирование этого участка, напротив, приводит его к «открытой» конформации и повышает активность PTEN.

Последний участок, PDZ-ВМ, составляют три аминокислоты (Thr-Val-Lys). Роль его в развитии опухолей изучена не до конца, однако считается, что PDZ-домен принимает участие в осуществлении белок-белковых взаимодействий [3, 4]. Более полное и наглядное представление о трёхмерной структуре белка можно получить, обратившись к современным интернет-ресурсам. Ресурсы с данными о структуре PTEN, а также о других его особенностях обобщены в табл. 1.

Было показано, что, кроме классической формы PTEN, существуют и другие его изо-

Таблица 1. Ресурсы, содержащие современные данные о PTEN

Данные	URL
Структура PTEN [97]	<a href="https://www.rcsb.org/3d-sequence/1D5R?assemblyId=1">https://www.rcsb.org/3d-sequence/1D5R?assemblyId=1</a>
Изменения PTEN в онкологических заболеваниях [94, 95, 96]	мутации <a href="https://bit.ly/3PGCzbY">https://bit.ly/3PGCzbY</a> ; количество РНК: <a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000171862-PTEN/pathology">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000171862-PTEN/pathology</a> , <a href="http://ualcan.path.uab.edu/cgi-bin/Pan-cancer.pl?genenam=PTEN">http://ualcan.path.uab.edu/cgi-bin/Pan-cancer.pl?genenam=PTEN</a> ; количество белка (RPPA): <a href="https://bit.ly/3Np21QU">https://bit.ly/3Np21QU</a> ; количество белка (протеомный анализ): <a href="https://pdc.cancer.gov/pdc/browse">https://pdc.cancer.gov/pdc/browse</a>
Белок-белковые взаимодействия PTEN [98]	<a href="https://string-db.org/network/homo_sapiens/PTEN">https://string-db.org/network/homo_sapiens/PTEN</a>

формы, хоть они синтезируются и в меньшем количестве [2, 3, 5]. Это становится возможным благодаря наличию альтернативных сайтов инициации трансляции, что приводит к синтезу удлиненных вариантов белка. Среди них наиболее известны изоформы PTEN- $\alpha$  (PTEN-L) и PTEN- $\beta$ , которые обладают рядом особенностей. PTEN- $\alpha$ , благодаря наличию в своей структуре дополнительных последовательностей, способен покинуть клетку и проникать в соседние [3, 5]. Предположительно, это может приводить к дополнительному подавлению в них активности сигнального пути PI3K/AKT, однако данные по этому вопросу остаются противоречивыми [3, 5]. PTEN- $\alpha$  был найден и в митохондриях, где он, взаимодействуя с классической формой PTEN, способен увеличивать активность киназы PINK1 и влиять на энергетический обмен [6]. PTEN- $\beta$ , в свою очередь, был обнаружен в ядрышках клеток, где он, дефосфорилируя нуклеолин, способен ингибировать синтез пре-рРНК и образование рибосом [7]. Предполагается, что альтернативные изоформы способны влиять на убиквитинирование и взаимодействовать с гистонами в ядре клетки [5].

Таким образом, сведения о строении PTEN позволяют сделать некоторые выводы о его основных функциях. Благодаря особенностям в структуре белка, в частности, благодаря строению и размерам его каталитического кармана, PTEN способен выступать в роли фосфатазы с двойной субстратной специфичностью. Это значит, что он способен дефосфорилировать как фосфопептиды, так и фосфолипиды, в том числе такие большие молекулы, как PIP3 (фосфатидилинозитол-3-фосфат) [4]. Также известно, что благодаря наличию в своей структуре определенного участка (PDZ-ВМ, упомянутый ранее), PTEN способен вступать и в белок-белковые взаимодействия. Этот участок выступает в качестве мишени для других, содержащих PDZ-домен, белков, многие из которых проявляют скаффолдную активность и

регулируют протекание внутриклеточных сигнальных путей [3]. Ниже рассмотрим известные функции PTEN более подробно.

**Функции PTEN в клетке. Функции в цитозоле.** Основная и наиболее изученная функция PTEN – ингибирование активности сигнального пути PI3K/AKT/mTOR. Эта функция обусловлена его способностью дефосфорилировать молекулы липидной природы, в частности PIP3, являющийся одним из ключевых участников данного сигнального каскада. Кратко остановимся на происходящих при этом взаимодействиях.

Активация AKT-сигнального пути начинается с взаимодействия различных лигандов (факторов роста, цитокинов и гормонов) с их рецепторами на поверхности клетки [8, 9]. Среди таких рецепторов обычно выделяют рецепторные тирозинкиназы (RTKs), интегрины и рецепторы, связанные с G-белком [8–10]. Взаимодействие лиганда с RTKs различными путями приводит к активации PI3K (фосфатидилинозитол-3-фосфат-киназа), которые затем катализируют фосфорилирование мембранного PIP2 (фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата) с превращением его в PIP3 [8, 10]. PIP3 затем запускает каскад молекулярных взаимодействий, приводящих к двойному фосфорилированию AKT-киназы и её воздействию на множество нижележащих мишеней (например, GSK3 $\beta$ , FOXO, mTORC1 и др.), ответственных за такие процессы, как пролиферация клеток, их рост, выживаемость, прогрессирование клеточного цикла, метаболизм глюкозы, ингибирование апоптоза и стимуляция ангиогенеза [1, 8, 11, 12]. PTEN же выступает как антагонист PI3K и дефосфорилирует PIP3 обратно в PIP2, тем самым негативно регулируя этот сигнальный путь [8]. Известно, что гиперактивацию AKT-сигнального пути связывают с развитием целого ряда злокачественных опухолей и некоторых предопухолевых состояний [13]. При этом потерю ингибирующего влияния PTEN

относят к числу наиболее известных механизмов, способных приводить к такой гиперактивности. Потеря PTEN в таком случае приводит к накоплению в клетке PIP3 и неконтролируемой активации его нижележащих мишеней, что отражается в прогрессировании опухолей.

Помимо влияния на АКТ-сигнальный путь, обусловленного фосфатазной активностью в отношении липидов, PTEN способен проявлять и другие свои свойства. Так, например, он проявляет фосфатазную активность в отношении белков FAK и SHC, благодаря чему может регулировать сигнальные пути, отвечающие за развитие у клеток способности к миграции [12]. Также имеются сведения о способности PTEN проявлять свои онкосупрессорные свойства с помощью дефосфорилирования белков CREB1 (cAMP responsive element binding protein 1), IRS1 (insulin receptor substrate 1) и др. [14, 15].

Имеются данные и о других неканоничных функциях PTEN. Так, предполагается, что он способен регулировать активность инозитол-трифосфатных рецепторов (IP3Rs) и управлять Ca<sup>2+</sup>-зависимым апоптозом [16]. Такие сведения только подтверждают способность нормально функционирующего белка PTEN негативно влиять на рост опухолей, оказывая влияние на множество отличных друг от друга процессов.

**Функции в ядре.** В настоящий момент известно, что белок PTEN в значимых количествах выявляется и в ядрах клеток [17]. Предполагается, что белок способен попадать туда из цитозоля с помощью различных механизмов, среди которых – пассивная диффузия, транспорт белками MVP и RAN и механизмы, зависящие от моноубиквитинирования и сумоилирования самого PTEN [18–20]. Известно, что PTEN, находясь в ядре, способен участвовать в таких процессах, как поддержание стабильности центромер, восстановление двуцепочечных разрывов ДНК, ремоделирование хроматина, арест клеточного цикла и некоторых других [1, 2, 12, 17, 21]. Ниже приведём основные сведения о взаимодействиях, лежащих в основе таких функций.

Считается, что в ядре PTEN способен осуществлять ряд белок-белковых взаимодействий. Так, благодаря непосредственному взаимодействию с белком CENP-C (centromere specific binding protein C), он участвует в поддержании стабильности центромерных районов, а разрушение этой связи приводит к преждевременному их разделению. PTEN также способен влиять на стабильность и транскрипционную активность белка p53, как с помощью непосредственного взаимодействия с ним,

так и опосредованно, совместно с белком p300, влияя на его ацетилирование [22, 23]. Взаимодействие PTEN с транскрипционным фактором E2F-1 связывают с усилением транскрипции генов, кодирующих белки семейства Rad51, участвующих в репарации двуцепочечных разрывов ДНК [24]. Известны и другие белок-белковые взаимодействия с участием PTEN. Показано, что ядерный PTEN, образуя комплекс с гистоном H1 и белком гетерохроматина HP1 $\alpha$ , способствует конденсации хроматина и подавлению транскрипции онкогенов. При отсутствии PTEN эти белки не связываются с хроматином, что провоцирует развитие событий, приводящих к деконденсации хроматина и последующей транскрипции таких генов. PTEN способен подавлять транскрипцию онкогенов и другим путём, способствуя образованию комплекса гистона H3.3 с его шапероном DAXX. При отсутствии влияния PTEN наблюдается противоположный эффект [21].

Помимо вышеперечисленного, PTEN в ядре способен принимать участие в регулировании клеточного цикла. Известно, что активность ядерного PTEN способна приводить к дефосфорилированию киназы MAP и последующему подавлению экспрессии циклина D1 [25, 26]. Однако остаётся неясным, связаны ли эти процессы напрямую со способностью PTEN дефосфорилировать белки. PTEN способен негативно влиять на продвижение клеток по клеточному циклу и с помощью непосредственного взаимодействия с комплексом APC/C (anaphase-promoting complex/cyclosome), что приводит к его активации и последующему разрушению различных онкогенных субстратов [27].

Показано, что в ядре клетки может обнаруживаться как классическая форма PTEN, так и альтернативный вариант – PTEN- $\beta$ . PTEN- $\beta$  обычно обнаруживают в ядрышках, и его функции, как считается, ограничиваются влиянием на синтез рРНК и сборку рибосом [7].

Имеются сведения о способности PTEN стимулировать протеасомную деградацию белка CHD1 (chromodomain-helicase-DNA-binding protein 1), что предотвращает развитие событий, приводящих к активации онкогенного сигнального пути NF- $\kappa$ B [28].

В настоящий момент особенности функционирования PTEN в ядре всё ещё продолжают изучаться. Но и на основе уже имеющихся данных можно сделать вывод о наличии существенного вклада PTEN в поддержание стабильности генома и оказании противоопухолевого эффекта на уровне ядра клетки. Описанные выше взаимодействия с участием PTEN представлены на рис. 2.



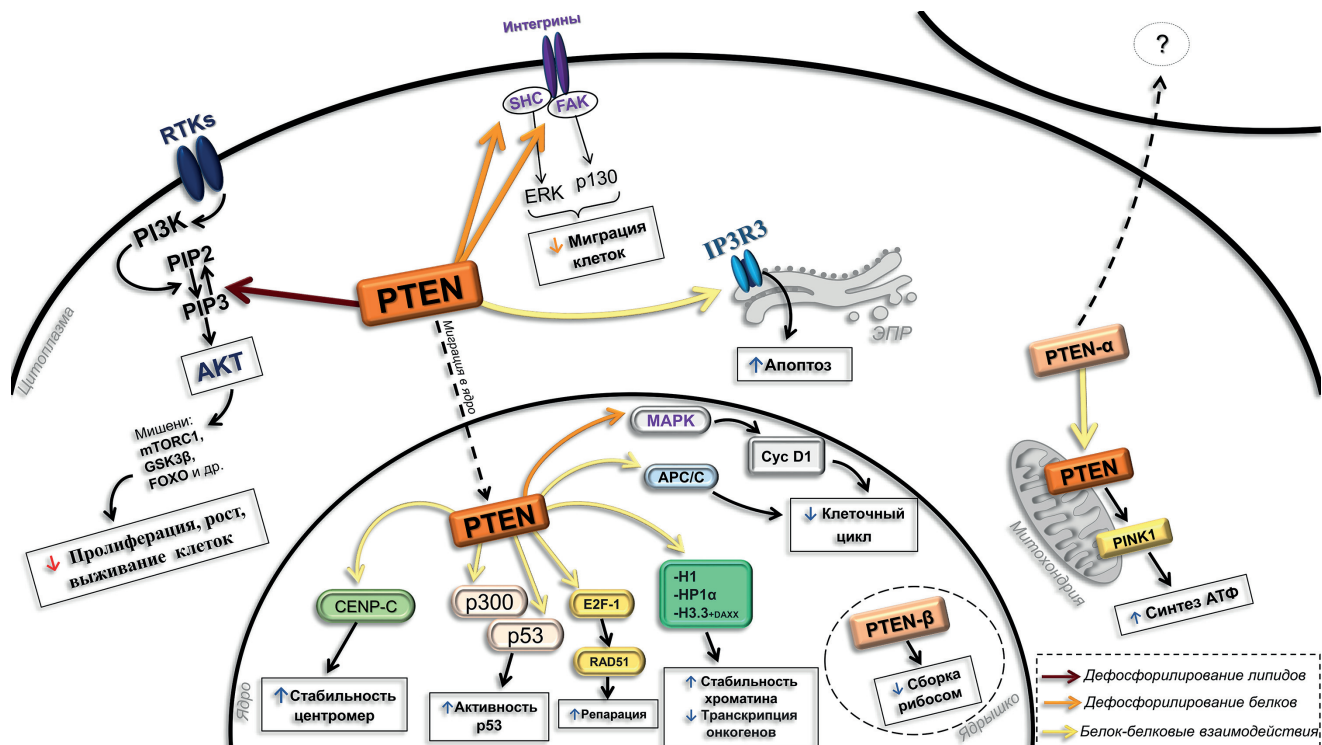


Рис. 2. Распределение функций PTEN в цитоплазме и ядре клетки. Пояснения в тексте

Итак, можно заключить, что функции белка PTEN в живой клетке достаточно разнообразны и не ограничиваются одним лишь негативным регулированием сигнального пути PI3K/AKT. Однако большинство из них так или иначе связаны со способностью PTEN предотвращать развитие процессов, способных привести клетку к злокачественной трансформации. Исходя из этого, важно понимать возможные молекулярные механизмы, способные привести к потере онкосупрессорных функций PTEN, и, как следствие, ускоренному росту и развитию опухолей.

**Уровни регулирования PTEN.** Известны различные генетические, транскрипционные, посттранскрипционные и посттрансляционные механизмы, которые способны регулировать количество и активность белка PTEN в клетке [2, 9, 29]. Остановимся на них подробнее.

Первый уровень регуляции – генетический. Для PTEN известны различные герминативные и соматические мутации, среди которых отмечают миссенс- и нонсенс-мутации, мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания, а также делеции, инсерции и мутации сайтов сплайсинга [2, 9]. Выявлены мутации, при которых белок PTEN становится усечённым, а его функциональная активность – плохо предсказуемой и сравнимой с моноаллельной делецией PTEN [2]. Последняя часто обнаруживается в случаях рака эндометрия,

простаты и глиобластомы [30]. Чаще всего мутациям подвергаются домены DUSP и C2, что отражается в последующем снижении именно фосфатазной активности белка [9, 31]. В настоящий момент выявлены различные генетические варианты PTEN, различающиеся как набором возможных функций белка, так и его способностью подвергаться различным посттрансляционным модификациям [32]. Известно множество точечных мутаций PTEN, ассоциированных с развитием злокачественных опухолей – позиции часто встречающихся обозначены на рис. 1 [19, 33, 34]. Однако известно, что некоторые мутации PTEN сопровождаются как частичным, так и полным сохранением каталитической функции белка [35, 36]. Они могут влиять на другие участки, ответственные, например, за сохранение структуры белка или его локализацию [19, 37]. Это даёт возможность подозревать наличие сопутствующего вклада в развитие опухолей и других возможных механизмов инактивации PTEN.

Следующие возможные механизмы регуляции активности PTEN – транскрипционные и посттранскрипционные (рис. 3). Установлено, что с промотором гена PTEN могут связываться различные транскрипционные факторы, способные усиливать его экспрессию – среди них p53, PPAR $\gamma$ , EGR1 и ATF2 [38–41]. Считается, что p53 способен усиливать экспрессию PTEN благодаря взаимодействию с его промотором,

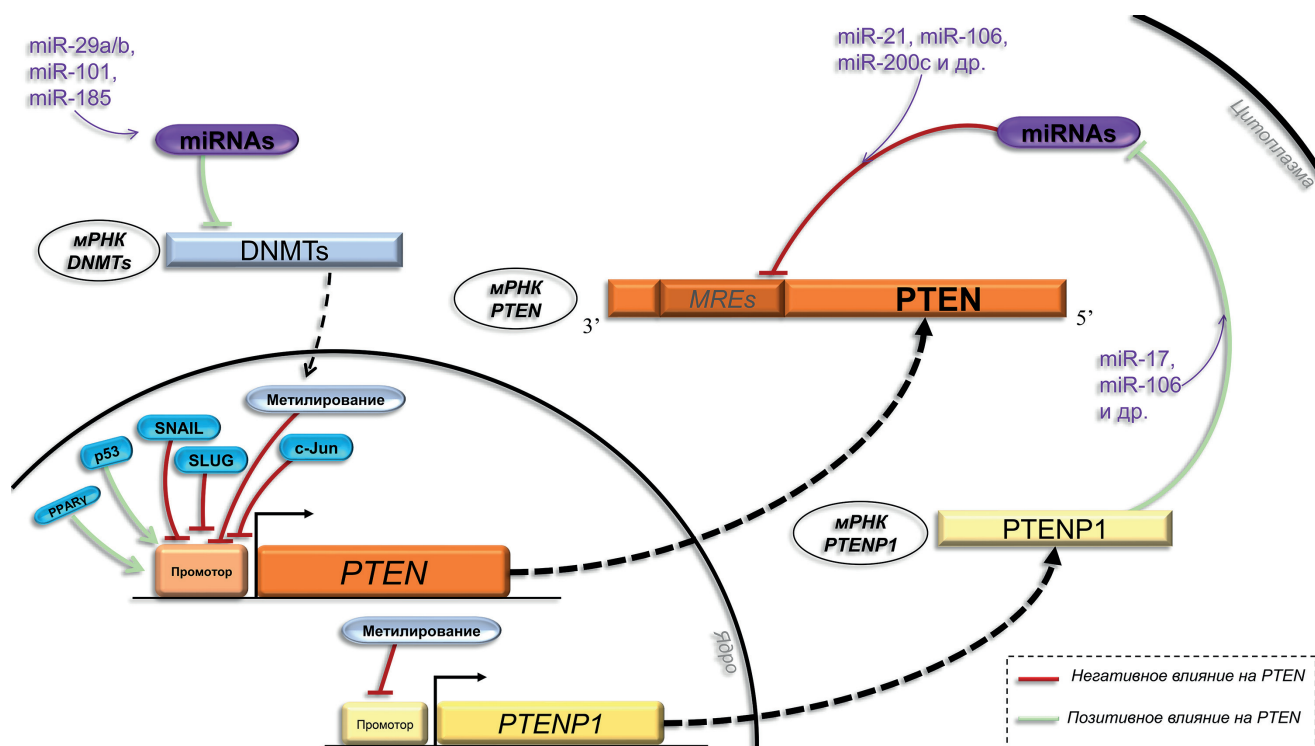


Рис. 3. Транскрипционная и посттранскрипционная регуляция уровня PTEN в клетке. Пояснения в тексте. *PTENP1* (Phosphatase and Tensin Homolog Pseudogene 1) – псевдоген *PTEN*; DNMTs (DNA methyltransferases) – ДНК-метилтрансферазы

в то время как белок PTEN также способен опосредованно усиливать экспрессию гена *p53* через регулирование транскрипции *MDM2* [9, 42]. PTEN и *p53* способны непосредственно взаимодействовать и на уровне белка, осуществляя тем самым взаимные влияния на стабильность и активность друг друга [43, 44].

Промотор гена *PTEN* является потенциальной мишенью для некоторых репрессоров транскрипции, таких как Snail1, SLUG, c-Jun и Bmi-1 [45–48]. Предполагается, что на экспрессию *PTEN* может как позитивно, так и негативно влиять сигнальный путь NOTCH [49, 50]. В ряде опухолей было обнаружено и гиперметилирование промотора *PTEN*, которое часто наблюдалось в подтипах опухолей с низким числом мутаций [9, 51–53]. Наконец, возможен и другой механизм снижения экспрессии *PTEN*, происходящий благодаря взаимодействию с промотором гена транскрипционного фактора *SALL4* и белкового комплекса NuRD, известного своим влиянием на ремоделирование хроматина и деацетилирование гистонов [54].

Другой уровень регуляции PTEN – посттранскрипционный. Такая регуляция осуществляется с помощью различных некодирующих РНК. В настоящий момент хорошо известно, что мРНК *PTEN* является мишенью для целого ряда микроРНК, повышение уровня многих из которых было ассоциировано с

развитием ряда злокачественных новообразований, а также некоторых лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний [2, 55, 56]. Воздействие микроРНК заключается в их связывании с мРНК *PTEN* в областях, связывающих микроРНК (MREs, miRNA response elements), расположенных на её 3'-нетранслируемой области (3'-UTR), и дальнейшей деградации мРНК [57]. Регулировать уровень PTEN таким образом способны такие микроРНК, как miR-21, miR-106b, miR-19, miR-200c и многие другие [55, 58–60]. Предполагается, что вклад тех или иных микроРНК в канцерогенез может зависеть от конкретного типа опухоли [9]. Влияние микроРНК может осуществляться и опосредованно, например, с помощью влияния на экспрессию генов факторов транскрипции [61]. Воздействие микроРНК может приводить и к повышению уровней PTEN. Так, было показано, что miR-29a, miR-29b, miR-101 и miR-185 способны негативно влиять на уровень ДНК-метилтрансфераз (DNMTs) в клетке, что приводит к снижению метилирования промотора гена *PTEN* и отражается в повышении его экспрессии [62–65].

Регулировать количество PTEN в клетке могут и длинные некодирующие РНК (lncRNA) [56]. Подобное регулирование может быть связано как с активностью нацеливающихся на мРНК *PTEN* микроРНК, так и с метили-

рованием промотора *PTEN*. Из таких LncRNA наиболее известен транскрипт гена *PTENP1*, являющегося высококонсервативным псевдогеном *PTEN*. Благодаря наличию большого числа гомологичных последовательностей он способен связывать различные микроРНК, препятствуя их связыванию с мРНК *PTEN* и последующему её разрушению [66]. Имеются данные о ряде других LncRNA, способных схожим образом предотвращать снижение уровня *PTEN* [55].

Последний уровень регуляции – посттрансляционный. Для белка *PTEN* известен целый ряд возможных посттрансляционных модификаций (рис. 4). Под действием различных факторов возможны его ингибирующее и активирующее фосфорилирование, ацетилирование, убиквитинирование, метилирование, сумоилирование, рибозилирование, окисление и нитрозилирование [67].

Ключевой модификацией считается фосфорилирование белка *PTEN*. С помощью него происходит регулирование конформации, активности, стабильности и внутриклеточной локализации белка [67]. Известен целый ряд возможных сайтов фосфорилирования. Часто оно происходит по различным сериновым и треониновым остаткам, расположенным на карбокси-терминальном хвосте белка, и опосредуется

влиянием киназ *CK2*, *GSK3β* и *ATM* [2, 68–70]. Фосфорилирование белка в этом участке приводит к взаимодействию *CTT* с другими доменами, из-за чего *PTEN* принимает «закрытое» конформационное состояние. В результате *PTEN*, хоть и становится более стабильным из-за меньшей доступности убиквитин-лигаз, снижает свою активность и в меньшей степени локализуется на мембране клетки. Фосфорилирование *CTT* также может приводить к снижению активности белок-белковых взаимодействий, к изменению распределения *PTEN* внутри клетки с тенденцией к накоплению его в ядре, а также к усилению аккумуляции его на хроматине [70–74]. Возможно фосфорилирование и других участков *PTEN*. Для домена *C2* известен ряд возможных сайтов, фосфорилирование которых может приводить как к повышению активности белка, так и к её снижению [67]. Такие данные свидетельствуют о том, что эффект от фосфорилирования *PTEN* может различаться в зависимости от сайта фосфорилирования и типа клеток [2, 67].

Другим способом регуляции *PTEN* является его убиквитинирование на уровне белка, влияющее на его стабильность, каталитическую активность и локализацию в клетке [75]. Убиквитинирование *PTEN* может происходить двумя путями. Показано, что моноубиквити-

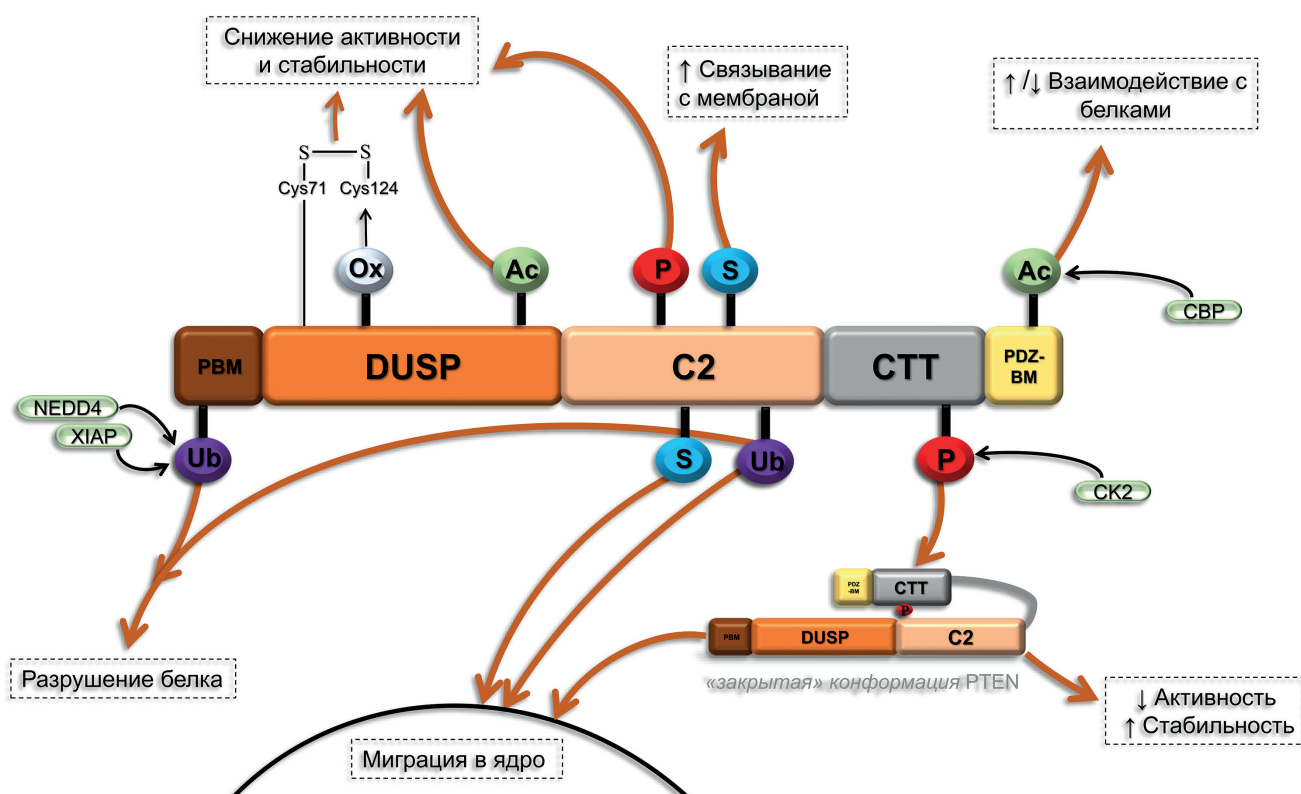


Рис. 4. Посттрансляционные модификации *PTEN* и их эффекты. P – фосфорилирование; Ub – убиквитинирование; S – сумоилирование; Ox – окисление; Ac – ацетилирование



нирование остатков Lys13 и Lys289 влияет на перемещение PTEN в ядро, в то время как полиубиквитинирование приводит к удержанию белка в цитоплазме и дальнейшей его деградации [19]. На эти процессы оказывает влияние E3 убиквитин-лигаза NEDD4-1, а также лигазы XIAP, CHIP и др. [75–78]. Данные процессы могут быть обратимы с помощью различных деубиквитинов [79–81].

PTEN также может подвергаться модификациям с помощью убиквитин-подобного белка SUMO (small ubiquitin-related modifier). В зависимости от участка сумоилирования происходит либо облегченное взаимодействие PTEN с мембраной благодаря электростатическим взаимодействиям, либо перемещение белка в ядро и участие в репарации ДНК [70, 82, 83].

Снижение активности PTEN может происходить из-за обратимого окисления его цистеиновых остатков и последующего образования между ними дисульфидной связи [84]. Предполагается, что окисление может являться физиологическим механизмом регуляции PTEN, управляемым эндогенными активными формами кислорода [85]. Осуществлять защиту от окисления могут Prdx1 (peroxidase peroxiredoxin 1) [86] и AIF (apoptosis-inducing factor) [87].

Ингибирование липидно-фосфатазной активности может происходить из-за ацетилирования участков PTEN, расположенных в каталитическом кармане. Этот процесс управляется ацетилтрансферазой PCAF, влияние которой на ацетилирование PTEN происходит в присутствии факторов роста [88]. Ацетилирование другого участка, расположенного на PDZ-DM, происходит благодаря воздействию белка CBP (p300-CREB-binding protein) и приводит к изменению активности белок-белковых взаимодействий [89, 90]. Ацетилирование PTEN также способно влиять на локализацию белка и смену его конформации [91, 92].

В дополнение к перечисленному, в негативном регулировании PTEN могут принимать участие и другие механизмы – самостоятельно либо с помощью влияния на его убиквитинирование. Среди них выделяют S-нитрозилирование, метилирование и рибозилирование PTEN [67]. Кроме этого, регуляция, как негативная, так и позитивная, может осуществляться с помощью непосредственных взаимодействий PTEN с различными белками [2, 67]. Сведения об основных посттрансляционных модификациях PTEN представлены на рис. 4.

Итак, можно заключить, что возможные механизмы регуляции PTEN достаточно разнообразны, и интенсивность их может часто

различаться в зависимости от типа изучаемых клеток. Ввиду уже известной нам способности PTEN влиять на жизнедеятельность клеток на различных уровнях, важным представляется дальнейшее изучение особенностей регуляции экспрессии и функциональной активности PTEN в различных тканях. Понимание таких особенностей поможет приблизиться к формированию представлений о возможных способах управления активностью PTEN в опухолевых тканях различной локализации.

Предлагается использование PTEN в качестве прогностического или предиктивного биомаркера, однако его значимость для определения прогноза может быть различной и зависеть не только от типа злокачественной опухоли, но и от используемого метода исследования [93]. Такие различия, предположительно, объясняются разнообразием уровней регуляции PTEN, что можно проследить на примере рака эндометрия (РЭ), обсуждаемого в настоящей статье. Так, согласно данным Атласа ракового генома (TCGA), на уровне гена *PTEN* (для пациенток с РЭ с более низкой выживаемостью) достоверно связано наличие вариаций числа копий гена (CNV – Copy Number Variation) отдаленно от его мутаций, изолированный анализ которых, парадоксально, показывает противоположную картину [94]. На уровне мРНК и белка, при рассмотрении данных с порталов cBioPortal и The Human Protein Atlas, прогностическая значимость PTEN становится менее очевидной и больше зависит от конкретного анализа [94, 95]. При этом снижение уровней как мРНК, так и белка PTEN в тканях РЭ в настоящий момент уже показано, и значимость PTEN как биомаркера на этих уровнях продолжает обсуждаться. К примеру, определение количества мРНК *PTEN* уже предлагалось использовать в качестве раннего диагностического маркера РЭ [93, 96]. Сведения об изменении уровня PTEN при онкологических заболеваниях, а также структуру белка PTEN и его возможные белок-белковые взаимодействия можно проанализировать, обратившись к ресурсам, содержащим современные широкомасштабные данные (табл. 1) [94–98].

## PTEN И ЭНДОМЕТРИЙ

Среди многих видов злокачественных новообразований рак эндометрия, в особенности его эндометриоидные подтипы, характеризуется достаточно выраженной дисфункцией PTEN. Согласно данным cBioPortal, РЭ характеризуется наивысшей частотой мути-



рования *PTEN* по сравнению с остальными типами рака [94]. Кроме этого, в основе дисфункции *PTEN* могут лежать как мутации в его гене, так и снижение уровня белка [99].

Потеря влияния *PTEN* считается ранним событием в развитии рака эндометрия, а определение его уровня в клетках обсуждается в качестве прогностического маркера для более персонализированного подхода к пациентам [100–103]. Однако уровень белка *PTEN* и его активность в эндометрии могут снижаться и в предраковых его состояниях, и, кроме того, несколько изменяться и в нормальной ткани.

Актуальность изучения роли *PTEN* в развитии РЭ и общий интерес исследователей к данной теме находит отражение и в увеличении количества публикаций, размещённых в базах PubMed и Scopus, в течение последнего десятилетия.

Ниже рассмотрим, какие закономерности изменений уровня *PTEN* в разных состояниях эндометрия человека уже изучены.

***PTEN* и нормальный эндометрий.** Показано, что количество *PTEN* в эндометрии может изменяться и при нормальном его состоянии в зависимости от фазы менструального цикла. Так, в нескольких исследованиях было проведено сравнение уровней *PTEN* в образцах тканей нормального эндометрия в различных фазах менструального цикла [104–106]. Результаты показали, что количество белка *PTEN* в клетках эндометрия повышается в секреторную фазу цикла и снижается – в пролиферативную, что могло бы происходить под влиянием физиологических гормональных колебаний [104, 105]. Кроме этого, на культурах клеток нормального эндометрия было показано увеличение количества белка *PTEN* после обработки клеток прогестероном [105, 106]. Высказывается предположение, что колебания как уровня белка *PTEN*, так и его активности могут происходить из-за влияния эстрадиола и прогестерона на процессы его фосфорилирования и дефосфорилирования соответственно. Было показано увеличение количества неактивной фосфорилированной формы *PTEN* при обработке культур клеток эндометрия эстрадиолом [105]. Существуют данные и о циклических колебаниях активности АКТ-сигнального пути, являющегося одной из основных мишеней *PTEN*. Так, увеличение количества *PTEN* после воздействия прогестерона на клетки нормального эндометрия сопровождалось последующим снижением количества фосфорилированной формы АКТ-киназы и, следовательно, активности АКТ-сигнального пути [106]. При воздействии же эстрадиола на клетки нор-

мального эндометрия активность АКТ-сигнального пути, напротив, увеличивалась [107]. Основываясь на таких данных, можно предположить вовлечённость *PTEN* и его воздействие на АКТ-сигнальный путь при регулировании циклических колебаний пролиферативной активности клеток нормального эндометрия.

Было показано, что циклические изменения уровня *PTEN* в эндометрии могут по-разному проявляться в различных типах клеток. Так, в клетках стромы нормального эндометрия уровень белка *PTEN* оказался в целом выше, чем в клетках железистого эпителия [104, 105]. В клетках же железистого эпителия количество *PTEN* выявляется менее постоянным – в соседних клетках уровень белка мог значительно отличаться, что объяснялось, предположительно, высокой частотой соматических мутаций [105]. В свете преимущественного происхождения злокачественных опухолей эндометрия именно из эпителиальных клеток обсуждается значимость подсчёта количества *PTEN*-негативных и *PTEN*-позитивных желёз для дифференцирования нормального эндометрия от его гиперпластических и неопластических состояний [100, 103, 108].

Отмечаются некоторые колебания и в распределении *PTEN* между ядром и цитоплазмой клеток. При иммуногистохимическом исследовании образцов тканей нормального эндометрия было выявлено, что в пролиферативной фазе цикла в клетках стромы ядерный сигнал оказывается гораздо ярче цитоплазматического, но к секреторной фазе количество *PTEN* в цитоплазме этих клеток заметно увеличивается [104, 105]. В клетках же железистого эпителия, несмотря на более слабый сигнал по сравнению с клетками стромы, также отмечается усиление цитоплазматического сигнала от клеток при переходе к секреторной фазе цикла [105]. Итак, отмечаются некоторые циклические изменения уровня *PTEN*, наблюдающиеся в цитоплазме клеток и происходящие независимо от его уровня в ядре. Такие изменения могли бы говорить о сохранении в нормальных клетках относительного постоянства ядерных функций *PTEN* при сохранении его способности изменять свой уровень в цитоплазме, тем самым циклически влияя на пролиферативную активность клеток эндометрия. Также при обработке клеток эндометрия эстрадиолом было выявлено увеличение количества фосфорилированной формы *PTEN* в их ядрах, на основе чего было высказано предположение о том, что эстрадиол может влиять на снижение активности *PTEN* через активацию его фосфорилирования и последующей миграции белка в ядро [105].

Таким образом, можно сделать вывод о существовании некоторых циклических изменений в количестве белка PTEN, его активности и распределении внутри клеток нормального эндометрия, имеющих, по-видимому, гормональную природу. Существуют некоторые свидетельства способности эстрадиола влиять на инактивирующее фосфорилирование PTEN в клетках нормального эндометрия, а также способности прогестерона влиять на увеличение количества белка PTEN в клетке и на его дефосфорилирование. Однако конкретные молекулярные механизмы, с помощью которых могли бы осуществляться такие влияния, требуют дальнейшего изучения.

Существуют данные и о других циклических изменениях в нормальном эндометрии. Установлено, что относительные уровни ряда микроРНК в клетках эндометрия могут изменяться в зависимости от фазы менструального цикла [109–112]. Среди них есть и те микроРНК, которые, согласно данным TargetScan, могут нацеливаться на мРНК *PTEN* [113]. Так, были выявлены достоверные изменения в уровнях таких микроРНК, как miR-29b, miR-29c, miR-30b, miR-30d, miR-345, miR-200c, и более десяти других. Однако уровни большинства из них повышались в секреторной фазе цикла, когда уровень PTEN в клетках эндометрия не снижается, а, напротив, становится максимальным. Исходя из этого, на данный момент не удаётся сделать какие-либо убедительные выводы о наличии влияния микроРНК на циклические изменения уровня PTEN в нормальном эндометрии. Можно предположить, что, вероятно, некоторые из этих микроРНК всё же могут опосредованно влиять на повышение уровня PTEN. Так, для обсуждавшейся выше miR-29b, в клетках печени уже была показана способность приводить к повышению уровня PTEN в клетке, негативно влияя на метилирование промотора его гена [62]. Стоит отметить, что при исследовании нормального эндометрия в клетках стромы и люминального эпителия обнаруживалось повышение экспрессии псевдогена *PTENP1* в секреторной фазе цикла [114]. Ингибирующее влияние его транскрипта на связывание различных микроРНК с мРНК *PTEN* могло бы влиять на повышение уровня PTEN в секреторной фазе цикла, однако для полного понимания требуется больше сведений о конкретных микроРНК, которые могли бы быть вовлечены в такой механизм. Таким образом, вопрос посттранскрипционных влияний на изменения уровня PTEN в нормальном эндометрии остаётся изученным не до конца.

Итак, можно заключить, что в настоящий момент наиболее изученной причиной циклических изменений уровня PTEN в тканях нормального эндометрия являются влияния эстрадиола и прогестерона. Механизмы таких воздействий остаются не ясными, однако можно предполагать как изменение экспрессии гена *PTEN*, так и фосфорилирование белка PTEN с изменением его активности и локализации в клетке. В данный момент не представляется возможным однозначно судить, существует ли вклад других механизмов регуляции уровня PTEN, хотя этому и можно найти некоторые косвенные свидетельства. Например, существуют сведения о повышении в клетках эндометрия в пролиферативной фазе уровня фактора транскрипции c-Jun [115]. Как было замечено выше, считается, что он способен выступать в качестве репрессора транскрипции гена *PTEN*, и такое влияние на транскрипцию могло бы согласовываться со снижением уровня PTEN в пролиферативной фазе. Также имеются некоторые сведения и о вкладе в циклические изменения эндометрия сигнального пути NOTCH, способного влиять и на PTEN [116]. Однако для более четкого понимания всех механизмов и определения вклада каждого из них требуется больше данных.

**PTEN и гиперплазия эндометрия.** В настоящее время считается, что количество PTEN в клетках эндометрия снижается не только в случае злокачественной их трансформации, но также и при предраковых состояниях, таких как гиперплазия эндометрия. Установлено, что в случае гиперплазии эндометрия уровень PTEN значимо снижается по сравнению с нормальной тканью [101, 117, 118]. Обнаружены существенные различия между доброкачественной гиперплазией (ВН) и атипической гиперплазией (АН/ЕIN), при которой уровень PTEN в клетках может иметь мало отличий от его уровня в клетках рака эндометрия [117, 118]. При этом известно, что именно в случае атипической гиперплазии потеря PTEN ассоциирована с риском развития рака эндометрия, превышающим 50% [119]. Такие факты позволяют многим исследователям рассматривать потерю PTEN клетками эндометрия как одно из ранних событий в канцерогенезе [100]. Обсуждается возможность использования методик, позволяющих определить уровень PTEN в клетках эндометрия, для различия этих двух состояний и определения прогноза [119, 120].

Одной из возможных причин потери PTEN в случае гиперплазии эндометрия считается возникновение мутаций в его гене. При анализе мутаций в образцах с гиперплазией эндометрия

было выявлено, что ген *PTEN* поражается наиболее часто, хотя общая частота мутаций в случае гиперплазии обнаруживается меньшей, чем в случае рака эндометрия [121–123]. При сравнении же частоты мутаций между доброкачественной и атипической гиперплазией эндометрия выявляются выраженные отличия с более высокой частотой в случаях с атипией [122, 123]. Наиболее часто поражается участок R130, необходимый для каталитической активности белка [121]. Однако следует отметить, что мутации *PTEN* могут выявляться и в гистологическом нормальном эндометрии [124].

Существуют сведения об изменениях уровней некоторых микроРНК, способных нацеливаться на мРНК *PTEN*, в образцах гиперплазии эндометрия. Такие различия обнаруживаются как при сравнении образцов гиперплазии с нормой, так и при сравнении образцов доброкачественной и атипической гиперплазии между собой. Имеющиеся литературные данные об

изменениях уровней таких микроРНК в разных состояниях эндометрия представлены в табл. 2.

Стоит заметить, что уровни некоторых микроРНК в образцах гиперплазии эндометрия оказывались промежуточными между такими уровнями в образцах нормального эндометрия и образцах эндометриоидной аденокарциномы, а повышение уровней miR-205, miR-200b и miR-200a можно проследить на протяжении всего ряда представленных состояний, от нормального эндометрия и доброкачественной гиперплазии к атипической гиперплазии и раку эндометрия (табл. 2) [125–127]. Такие данные позволяют задуматься о наличии закономерности между постепенным ростом уровней таких микроРНК и прогрессированием гиперпластических изменений в клетках эндометрия с развитием в них злокачественных процессов. Однако как точные мишени таких микроРНК, так и механизмы, реализуемые с их помощью в клетках эндометрия, требуют дальнейшего изучения.

**Таблица 2.** Изменения уровней микроРНК, нацеливающихся на мРНК *PTEN*, в разных состояниях эндометрия

miRNA	Повышение уровня в АН/EIN		Повышение уровня в РЭ		Ссылки
	сравнение с NE	сравнение с ВН	сравнение с NE	сравнение с АН/EIN	
miR-141	+		+	+	[113, 125]
miR-18a	–		+	+	[113, 125]
miR-200a	+	+	+	+	[113, 125, 127]
miR-200b	+	+	+	+	[113, 125, 127]
miR-200c	–		+	+	[113, 125]
miR-205	+	+	+	+	[113, 125, 127]
miR-421	–		+	+	[113, 125]
miR-429	+		+	+	[113, 125]
miR-605	–		+	+	[113, 125]
miR-9	+		+	+	[113, 125]
miR-936	+		+	–	[113, 125]
miR-96	–		+	+	[96, 113, 125]
miR-577		+	+		[96, 113, 126]
miR-182		+	+		[96, 113, 126]
miR-183		+	+		[96, 113, 127]
miR-194		+	+		[96, 113, 127]

Примечание. Знаком «+» обозначено повышение уровня микроРНК, «–» – снижение, пустой ячейкой – отсутствие данных. NE – нормальный эндометрий; ВН – гиперплазия без атипии; АН/EIN – атипическая гиперплазия; РЭ – рак эндометрия.



Обнаружены и другие изменения, происходящие при развитии в эндометрии гиперпластических процессов. Так, существуют сведения об изменении уровня метилирования псевдогена *PTENP1* в разных состояниях эндометрия. Было показано, что уровень его метилирования в тканях с доброкачественной и атипической гиперплазией эндометрия по сравнению с нормальной тканью значительно повышается и сохраняется таким же высоким в тканях рака эндометрия [128, 129]. Снижение экспрессии этого псевдогена могло бы, усиливая воздействие различных микроРНК, вносить вклад в потерю *PTEN* при развитии гиперплазии эндометрия. Однако высказываются предположения о том, что изменения в метилировании *PTENP1* могут отражать возрастные изменения и быть не связаны напрямую с развитием патологических изменений эндометрия [130].

В литературе имеются сведения и о других изменениях, способных оказывать влияние на потерю *PTEN* при гиперплазии эндометрия. Например, при сравнении образцов нормального эндометрия с образцами гиперплазии без атипии было выявлено увеличение количества белковой формы фактора транскрипции Slug, способного выступать в качестве репрессора транскрипции для *PTEN* [131]. Существуют данные и о фосфорилировании белка *PTEN* в случае гиперплазии эндометрия. Предположительно, в тканях с гиперплазией и раком эндометрия *PTEN* может быть инактивирован с помощью фосфорилирования по Ser380 [132]. Однако, ввиду отсутствия достаточного количества данных, не представляется возможным сделать однозначные выводы о наличии или отсутствии вклада каких-либо других известных механизмов регуляции в потерю *PTEN* при гиперплазии эндометрия.

**PTEN и рак эндометрия.** Наиболее заметной потерей влияния *PTEN* становится, конечно, при злокачественной трансформации клеток эндометрия. Обнаруживается статистически значимая связь между потерей *PTEN* и риском развития рака эндометрия у пациенток с имеющейся гиперплазией [133]. Однако выраженность такой потери *PTEN* может отличаться в разных группах опухолей. Для лучшего понимания кратко остановимся на известных классификациях РЭ.

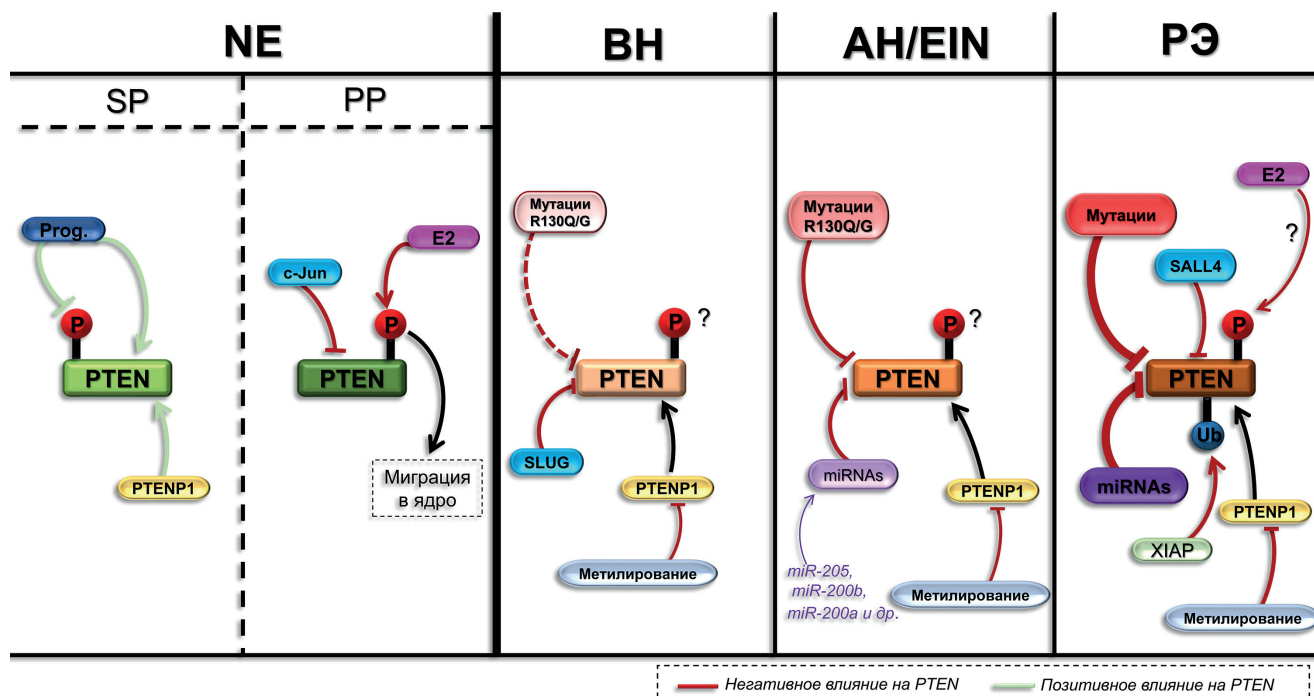
В классической классификации выделяется 2 группы опухолей в зависимости от их клинико-патологических, молекулярных и иных характеристик. При этом в первой группе, включающей преимущественно эндометриоидные, ассоциированные с ожирением и гиперэстро-

генемией опухоли, ген *PTEN* оказывается мутирован наиболее часто — в 52–78% случаев. Во второй же группе (не эндометриоидные опухоли, преимущественно серозные, не ассоциированные с эстрогенами и ожирением) мутации *PTEN* встречаются гораздо реже — в 1–11% случаев [134].

Существует и другая, более современная классификация, предложенная TCGA [135]. В ней опухоли эндометрия предложено делить на 4 кластера, различающихся между собой по гистологическому строению и частоте мутаций. При этом в трёх из четырёх кластеров (группы гистологически эндометриоидных опухолей: POLE-ultramutated, MSI-hypermutated, Copy-number low) инактивирующие мутации в *PTEN* достаточно распространены — частота их для этих групп составляет 94%, 88% и 77% соответственно [134, 135]. 22% всех мутаций *PTEN* выявлялись в R130, что в опухолях эндометрия встречается в несколько раз чаще, чем в других опухолях с высокой частотой мутаций этого гена, таких как, например, глиобластома. Стоит заметить, что в случае РЭ мутациями поражается гораздо больше участков гена *PTEN*, чем в случае гиперплазии эндометрия [121]. В трёх вышеназванных группах, выделенных TCGA, также снижалось количество мРНК *PTEN* и повышалась активность АКТ-сигнального пути. В четвёртой же группе опухолей (copy-number high), с низкой частотой мутаций *PTEN*, активность этого сигнального пути, напротив, уменьшалась [135]. Важно заметить, что не все случаи потери *PTEN* в случае РЭ согласуются с возникновением мутаций в его гене — при иммуногистохимическом исследовании выявляются случаи потери *PTEN*, не объясняющиеся при проведении анализа последовательностей [136]. Такие сведения дают возможность предполагать влияние на потерю *PTEN* в случае РЭ и других механизмов.

Согласно данным TCGA, уровень метилирования промотора гена *PTEN* в случае эндометриоидной карциномы тела матки не отличается от такого уровня в нормальной ткани [96]. Однако в некоторых исследованиях все же обнаруживалось повышение метилирования промотора *PTEN* [137]. Высказываются предположения о том, что такое повышение может объясняться ложноположительными результатами из-за использования методов, не позволяющих отличить *PTEN* от его псевдогена *PTENP1* [138]. Для *PTENP1*, в свою очередь, характерно повышение метилирования промотора в случае гиперплазии и рака эндометрия [128].

Имеются сведения о влиянии на развитие РЭ упомянутого ранее транскрипционно-



**Рис. 5.** Имеющиеся сведения о регуляции уровня PTEN в эндометрии. Усиление влияния соответствующих механизмов обозначено увеличением толщины указателей – как частота мутаций *PTEN*, так и относительные уровни некоторых онкогенных микроРНК в случае гиперплазии эндометрия оказываются промежуточными между нормальным эндометрием и РЭ (пояснения в тексте). NE – нормальный эндометрий; SP – секреторная фаза; PP – пролиферативная фаза; BH – гиперплазия без атипии; AH/EIN – атипичическая гиперплазия; РЭ – рак эндометрия

го фактора SALL4, способного снижать экспрессию *PTEN*. Увеличение количества белка SALL4 при иммуногистохимическом исследовании было характерно только для образцов рака эндометрия, чего не было обнаружено в образцах нормального и гиперпластически измененного эндометрия. Кроме этого, наличие в образце РЭ патологической экспрессии гена *SALL4* коррелировало с более агрессивными свойствами опухоли, худшим прогнозом, более высоким риском метастазирования и развития лекарственной устойчивости [139].

При сравнении образцов нормального эндометрия и РЭ выявляется изменение уровней множества различных микроРНК, в том числе тех, которые способны нацеливаться на мРНК *PTEN* (табл. 2). По данным TCGA, из 10 микроРНК с наиболее выраженным повышением уровня в образцах РЭ, 8 потенциально способны нацеливаться на мРНК *PTEN*, согласно TargetScan, например, miR-205, miR-182 и др. [96, 113]. Некоторые из таких микроРНК предлагается использовать в качестве диагностических и прогностических маркеров [140]. Выявляется большое количество микроРНК, уровни которых в случае РЭ как достоверно повышаются, так и достоверно снижаются [109, 125, 141]. Однако все молекулярные механизмы, на которые они способны оказывать влияние в таких клетках, а также их значение

для развития и прогрессирования РЭ, требуют дальнейшего изучения.

Существуют некоторые данные и о посттрансляционных воздействиях на *PTEN*. Было показано, что при обработке культур клеток РЭ эстрадиолом количество фосфорилированной формы белка *PTEN* в них возрастает, при этом предполагается, что в данном процессе может принимать участие протеинкиназа СК2α [142]. Предполагается и влияние инактивирующего фосфорилирования по Ser380 [132]. Однако, по данным СРТАС, при сравнении с нормой образцов эндометриоидной аденокарциномы не наблюдается увеличения количества фосфорилированной формы белка *PTEN* [143]. Таким образом, сведения о фосфорилировании *PTEN* при РЭ остаются противоречивыми и не дают возможности судить однозначно, насколько существенен вклад фосфорилирования в потерю *PTEN* при прогрессировании злокачественных процессов в клетках эндометрия.

Предполагается и вклад убиквитинирования в потерю функционирующего белка *PTEN* клетками рака эндометрия. На клеточных линиях РЭ было показано опосредованное воздействием TGF-β влияние белка XIAP на полиубиквитинирование белка *PTEN* и снижение его уровня в клетке [144]. Также была показана роль мутантной формы белка p85α в потере *PTEN* клетками РЭ. Предполагается, что

укороченный мутантный вариант E160\* препятствует связыванию обычной формы этого белка (WT p85 $\alpha$ ) с PTEN, тем самым делая его более доступным для убиквитинирования [145].

Таким образом, в настоящее время известны различные механизмы, вносящие вклад в потерю влияния PTEN клетками эндометрия в процессе развития РЭ (рис. 5). Вклад мутаций PTEN представляется достаточно значимым, однако, исходя из имеющихся данных, такое влияние нельзя назвать единственным. Известны воздействия, происходящие на всех известных уровнях регуляции – как генетических, так и транскрипционных, посттранскрипционных и посттрансляционных. Некоторые из таких влияний уже наблюдаются в случае гиперплазии и, по-видимому, усиливаются при развитии РЭ, например, возникновение мутаций или влияние микроРНК.

Другие же, в свою очередь, могут впервые обнаруживаться только в случае РЭ. В таком свете можно рассматривать потерю влияния PTEN клетками рака эндометрия как процесс, происходящий постадийно, усиливающийся при добавлении новых воздействий и приводящий к потере функций PTEN на различных уровнях.

**Вклад авторов.** А.М. Перевалова, В.С. Кобелев, В.Г. Сисакян – поиск и анализ литературы; А.М. Перевалова – написание текста; Л.Ф. Гуляева, В.О. Пустыльняк – редактирование текста статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chen, C. Y., Chen, J., He, L., and Stiles, B. L. (2018) PTEN: tumor suppressor and metabolic regulator, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **9**, 338, doi: 10.3389/fendo.2018.00338.
- Lee, Y. R., Chen, M., and Pandolfi, P. P. (2018) The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor: new modes and prospects, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **19**, 547-562, doi: 10.1038/s41580-018-0015-0.
- Masson, G. R., and Williams, R. L. (2020) Structural Mechanisms of PTEN Regulation, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **10**, doi: 10.1101/cshperspect.a036152.
- Tu, T., Chen, J., Chen, L., and Stiles, B. L. (2020) Dual-specific protein and lipid phosphatase PTEN and its biological functions, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **10**, a036301, doi: 10.1101/cshperspect.a036301.
- Taylor, J., and Abdel-Wahab, O. (2019) PTEN isoforms with dual and opposing function, *Nat. Cell Biol.*, **21**, 1306-1308, doi: 10.1038/s41556-019-0405-3.
- Liang, H., He, S., Yang, J., Jia, X., Wang, P., et al. (2014) PTENalpha, a PTEN isoform translated through alternative initiation, regulates mitochondrial function and energy metabolism, *Cell Metab.*, **19**, 836-848, doi: 10.1016/j.cmet.2014.03.023.
- Liang, H., Chen, X., Yin, Q., Ruan, D., Zhao, X., et al. (2017) PTENbeta is an alternatively translated isoform of PTEN that regulates rDNA transcription, *Nat. Commun.*, **8**, 14771, doi: 10.1038/ncomms14771.
- Shi, X., Wang, J., Lei, Y., Cong, C., Tan, D., and Zhou, X. (2019) Research progress on the PI3K/AKT signaling pathway in gynecological cancer (Review), *Mol. Med. Rep.*, **19**, 4529-4535, doi: 10.3892/mmr.2019.10121.
- Alvarez-Garcia, V., Tawil, Y., Wise, H. M., and Leslie, N. R. (2019) Mechanisms of PTEN loss in cancer: it's all about diversity, *Semin. Cancer Biol.*, **59**, 66-79, doi: 10.1016/j.semcancer.2019.02.001.
- Xie, Y., Shi, X., Sheng, K., Han, G., Li, W., et al. (2019) PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia (Review), *Mol. Med. Rep.*, **19**, 783-791, doi: 10.3892/mmr.2018.9713.
- Bell, D. W., and Ellenson, L. H. (2019) Molecular genetics of endometrial carcinoma, *Annu. Rev. Pathol.*, **14**, 339-367, doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043609.
- Milella, M., Falcone, I., Conciatori, F., Cesta Incani, U., Del Curatolo, A., et al. (2015) PTEN: multiple functions in human malignant tumors, *Front. Oncol.*, **5**, 24, doi: 10.3389/fonc.2015.00024.
- Noorolyai, S., Shajari, N., Baghbani, E., Sadreddini, S., and Baradaran, B. (2019) The relation between PI3K/AKT signalling pathway and cancer, *Gene*, **698**, 120-128, doi: 10.1016/j.gene.2019.02.076.
- Gu, T., Zhang, Z., Wang, J., Guo, J., Shen, W. H., and Yin, Y. (2011) CREB is a novel nuclear target of PTEN phosphatase, *Cancer Res.*, **71**, 2821-2825, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3399.
- Shi, Y., Wang, J., Chandarlapaty, S., Cross, J., Thompson, C., et al. (2014) PTEN is a protein tyrosine phosphatase for IRS1, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **21**, 522-527, doi: 10.1038/nsmb.2828.
- Kuchay, S., Giorgi, C., Simoneschi, D., Pagan, J., Missiroli, S., et al. (2017) PTEN counteracts FBXL2 to promote IP3R3- and Ca<sup>2+</sup>-mediated apoptosis limiting tumour growth, *Nature*, **546**, 554-558, doi: 10.1038/nature22965.
- Planchon, S. M., Waite, K. A., and Eng, C. (2008) The nuclear affairs of PTEN, *J. Cell Sci.*, **121**, 249-253, doi: 10.1242/jcs.022459.



18. Chung, J. H., Ginn-Pease, M. E., and Eng, C. (2005) Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 (PTEN) has nuclear localization signal-like sequences for nuclear import mediated by major vault protein, *Cancer Res.*, **65**, 4108-4116, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0124.
19. Trotman, L. C., Wang, X., Alimonti, A., Chen, Z., Teruya-Feldstein, J., et al. (2007) Ubiquitination regulates PTEN nuclear import and tumor suppression, *Cell*, **128**, 141-156, doi: 10.1016/j.cell.2006.11.040.
20. Song, M. S., Salmena, L., and Pandolfi, P. P. (2012) The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **13**, 283-296, doi: 10.1038/nrm3330.
21. Yang, J., and Yin, Y. (2020) PTEN in chromatin remodeling, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **10**, a036160, doi: 10.1101/cshperspect.a036160.
22. Li, A. G., Piluso, L. G., Cai, X., Wei, G., Sellers, W. R., et al. (2006) Mechanistic insights into maintenance of high p53 acetylation by PTEN, *Mol. Cell*, **23**, 575-587, doi: 10.1016/j.molcel.2006.06.028.
23. Freeman, D. J., Li, A. G., Wei, G., Li, H. H., Kertesz, N., et al. (2003) PTEN tumor suppressor regulates p53 protein levels and activity through phosphatase-dependent and -independent mechanisms, *Cancer Cell*, **3**, 117-130, doi: 10.1016/s1535-6108(03)00021-7.
24. Shen, W. H., Balajee, A. S., Wang, J., Wu, H., Eng, C., et al. (2007) Essential role for nuclear PTEN in maintaining chromosomal integrity, *Cell*, **128**, 157-170, doi: 10.1016/j.cell.2006.11.042.
25. Chung, J. H., Ostrowski, M. C., Romigh, T., Minaguchi, T., Waite, K. A., et al. (2006) The ERK1/2 pathway modulates nuclear PTEN-mediated cell cycle arrest by cyclin D1 transcriptional regulation, *Hum. Mol. Genet.*, **15**, 2553-2559, doi: 10.1093/hmg/ddl177.
26. Chung, J. H., and Eng, C. (2005) Nuclear-cytoplasmic partitioning of phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 (PTEN) differentially regulates the cell cycle and apoptosis, *Cancer Res.*, **65**, 8096-8100, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1888.
27. Song, M. S., Carracedo, A., Salmena, L., Song, S. J., Egia, A., et al. (2011) Nuclear PTEN regulates the APC-CDH1 tumor-suppressive complex in a phosphatase-independent manner, *Cell*, **144**, 187-199, doi: 10.1016/j.cell.2010.12.020.
28. Zhao, D., Lu, X., Wang, G., Lan, Z., Liao, W., et al. (2017) Synthetic essentiality of chromatin remodelling factor CHD1 in PTEN-deficient cancer, *Nature*, **542**, 484-488, doi: 10.1038/nature21357.
29. Bermudez Brito, M., Goulielmaki, E., and Papanikolaou, E. A. (2015) Focus on PTEN regulation, *Front. Oncol.*, **5**, 166, doi: 10.3389/fonc.2015.00166.
30. Salmena, L., Carracedo, A., and Pandolfi, P. P. (2008) Tenets of PTEN tumor suppression, *Cell*, **133**, 403-414, doi: 10.1016/j.cell.2008.04.013.
31. Mighell, T. L., Evans-Dutson, S., and O'Roak, B. J. (2018) A saturation mutagenesis approach to understanding PTEN lipid phosphatase activity and genotype-phenotype relationships, *Am. J. Hum. Genet.*, **102**, 943-955, doi: 10.1016/j.ajhg.2018.03.018.
32. Hasle, N., Matreyek, K. A., and Fowler, D. M. (2019) The impact of genetic variants on PTEN molecular functions and cellular phenotypes, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **9**, doi: 10.1101/cshperspect.a036228.
33. Nussinov, R., Zhang, M., Tsai, C. J., and Jang, H. (2021) Phosphorylation and driver mutations in PI3Kalpha and PTEN autoinhibition, *Mol. Cancer Res.*, **19**, 543-548, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-20-0818.
34. Tate, J. G., Bamford, S., Jubb, H. C., Sondka, Z., Beare, D. M., et al. (2019) COSMIC: the catalogue of somatic mutations in cancer, *Nucleic Acids Res.*, **47**, D941-D947, doi: 10.1093/nar/gky1015.
35. Han, S. Y., Kato, H., Kato, S., Suzuki, T., Shibata, H., et al. (2000) Functional evaluation of PTEN missense mutations using in vitro phosphoinositide phosphatase assay, *Cancer Res.*, **60**, 3147-3151.
36. Leslie, N. R., and Longy, M. (2016) Inherited PTEN mutations and the prediction of phenotype, *Semin. Cell Dev. Biol.*, **52**, 30-38, doi: 10.1016/j.semcdb.2016.01.030.
37. Sun, Z., Huang, C., He, J., Lamb, K. L., Kang, X., et al. (2014) PTEN C-terminal deletion causes genomic instability and tumor development, *Cell Rep.*, **6**, 844-854, doi: 10.1016/j.celrep.2014.01.030.
38. Stambolic, V., MacPherson, D., Sas, D., Lin, Y., Snow, B., et al. (2001) Regulation of PTEN transcription by p53, *Mol. Cell*, **8**, 317-325, doi: 10.1016/s1097-2765(01)00323-9.
39. Patel, L., Pass, I., Coxon, P., Downes, C. P., Smith, S. A., and Macphree, C. H. (2001) Tumor suppressor and anti-inflammatory actions of PPARgamma agonists are mediated via upregulation of PTEN, *Curr. Biol.*, **11**, 764-768, doi: 10.1016/s0960-9822(01)00225-1.
40. Virolle, T., Adamson, E. D., Baron, V., Birle, D., Mercola, D., et al. (2001) The Egr-1 transcription factor directly activates PTEN during irradiation-induced signalling, *Nat. Cell. Biol.*, **3**, 1124-1128, doi: 10.1038/ncb1201-1124.
41. Shen, Y. H., Zhang, L., Gan, Y., Wang, X., Wang, J., et al. (2006) Up-regulation of PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten) mediates p38 MAPK stress signal-induced inhibition of insulin signaling. A cross-talk between stress signaling and insulin signaling in resistin-treated human endothelial cells, *J. Biol. Chem.*, **281**, 7727-7736, doi: 10.1074/jbc.M511105200.
42. Nakanishi, A., Kitagishi, Y., Ogura, Y., and Matsuda, S. (2014) The tumor suppressor PTEN interacts with p53 in hereditary cancer (Review), *Int. J. Oncol.*, **44**, 1813-1819, doi: 10.3892/ijo.2014.2377.
43. Tang, Y., and Eng, C. (2006) p53 down-regulates phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 protein stability partially through caspase-mediated degradation in cells with

- proteasome dysfunction, *Cancer Res.*, **66**, 6139-6148, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0772.
44. Tang, Y., and Eng, C. (2006) PTEN autoregulates its expression by stabilization of p53 in a phosphatase-independent manner, *Cancer Res.*, **66**, 736-742, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1557.
45. Escriva, M., Peiro, S., Herranz, N., Villagrasa, P., Dave, N., et al. (2008) Repression of PTEN phosphatase by Snail1 transcriptional factor during gamma radiation-induced apoptosis, *Mol. Cell Biol.*, **28**, 1528-1540, doi: 10.1128/MCB.02061-07.
46. Uygur, B., Abramo, K., Leikina, E., Vary, C., Liaw, L., et al. (2015) SLUG is a direct transcriptional repressor of PTEN tumor suppressor, *Prostate*, **75**, 907-916, doi: 10.1002/pros.22974.
47. Hettinger, K., Vikhanskaya, F., Poh, M. K., Lee, M. K., de Belle, I., et al. (2007) c-Jun promotes cellular survival by suppression of PTEN, *Cell Death Differ.*, **14**, 218-229, doi: 10.1038/sj.cdd.4401946.
48. Song, L. B., Li, J., Liao, W. T., Feng, Y., Yu, C. P., et al. (2009) The polycomb group protein Bmi-1 represses the tumor suppressor PTEN and induces epithelial-mesenchymal transition in human nasopharyngeal epithelial cells, *J. Clin. Invest.*, **119**, 3626-3636, doi: 10.1172/JCI39374.
49. Palomero, T., Sulis, M. L., Cortina, M., Real, P. J., Barnes, K., et al. (2007) Mutational loss of PTEN induces resistance to NOTCH1 inhibition in T-cell leukemia, *Nat. Med.*, **13**, 1203-1210, doi: 10.1038/nm1636.
50. Whelan, J. T., Forbes, S. L., and Bertrand, F. E. (2007) CBF-1 (RBP-J kappa) binds to the PTEN promoter and regulates PTEN gene expression, *Cell Cycle*, **6**, 80-84, doi: 10.4161/cc.6.1.3648.
51. Kang, Y. H., Lee, H. S., and Kim, W. H. (2002) Promoter methylation and silencing of PTEN in gastric carcinoma, *Lab. Invest.*, **82**, 285-291, doi: 10.1038/labinvest.3780422.
52. Goel, A., Arnold, C. N., Niedzwiecki, D., Carethers, J. M., Dowell, J. M., et al. (2004) Frequent inactivation of PTEN by promoter hypermethylation in microsatellite instability-high sporadic colorectal cancers, *Cancer Res.*, **64**, 3014-3021, doi: 10.1158/0008-5472.can-2401-2.
53. Luo, S., Chen, J., and Mo, X. (2016) The association of PTEN hypermethylation and breast cancer: a meta-analysis, *Onco Targets Ther.*, **9**, 5643-5650, doi: 10.2147/OTT.S111684.
54. Lu, J., Jeong, H. W., Kong, N., Yang, Y., Carroll, J., et al. (2009) Stem cell factor SALL4 represses the transcriptions of PTEN and SALL1 through an epigenetic repressor complex, *PLoS One*, **4**, e5577, doi: 10.1371/journal.pone.0005577.
55. Sellars, E., Gabra, M., and Salmena, L. (2020) The complex landscape of PTEN mRNA regulation, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **10**, a036236, doi: 10.1101/cshperspect.a036236.
56. Li, W., Zhang, T., Guo, L., and Huang, L. (2018) Regulation of PTEN expression by noncoding RNAs, *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **37**, 223, doi: 10.1186/s13046-018-0898-9.
57. Bartel, D. P. (2009) MicroRNAs: target recognition and regulatory functions, *Cell*, **136**, 215-233, doi: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
58. Poliseno, L., Salmena, L., Riccardi, L., Fornari, A., Song, M. S., et al. (2010) Identification of the miR-106b~25 microRNA cluster as a proto-oncogenic PTEN-targeting intron that cooperates with its host gene MCM7 in transformation, *Sci. Signal.*, **3**, ra29, doi: 10.1126/scisignal.2000594.
59. Mu, P., Han, Y. C., Betel, D., Yao, E., Squatrito, M., et al. (2009) Genetic dissection of the miR-17~92 cluster of microRNAs in Myc-induced B-cell lymphomas, *Genes Dev.*, **23**, 2806-2811, doi: 10.1101/gad.1872909.
60. Chen, P., Guo, X., Zhang, L., Zhang, W., Zhou, Q., et al. (2017) MiR-200c is a cMyc-activated miRNA that promotes nasopharyngeal carcinoma by downregulating PTEN, *Oncotarget*, **8**, 5206-5218, doi: 10.18632/oncotarget.14123.
61. Hill, M., and Tran, N. (2021) miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer, *Dis. Model Mech.*, **14**, dmm047662, doi: 10.1242/dmm.047662.
62. Yang, Y. L., Wang, F. S., Li, S. C., Tiao, M. M., and Huang, Y. H. (2017) MicroRNA-29a alleviates bile duct ligation exacerbation of hepatic fibrosis in mice through epigenetic control of methyltransferases, *Int. J. Mol. Sci.*, **18**, 192, doi: 10.3390/ijms18010192.
63. Zheng, J., Wu, C., Lin, Z., Guo, Y., Shi, L., et al. (2014) Curcumin up-regulates phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 through microRNA-mediated control of DNA methylation – a novel mechanism suppressing liver fibrosis, *FEBS J.*, **281**, 88-103, doi: 10.1111/febs.12574.
64. Wang, L., Yao, J., Sun, H., He, K., Tong, D., et al. (2017) MicroRNA-101 suppresses progression of lung cancer through the PTEN/AKT signaling pathway by targeting DNA methyltransferase 3A, *Oncol. Lett.*, **13**, 329-338, doi: 10.3892/ol.2016.5423.
65. Qadir, X. V., Han, C., Lu, D., Zhang, J., and Wu, T. (2014) miR-185 inhibits hepatocellular carcinoma growth by targeting the DNMT1/PTEN/Akt pathway, *Am. J. Pathol.*, **184**, 2355-2364, doi: 10.1016/j.ajpath.2014.05.004.
66. Haddadi, N., Lin, Y., Travis, G., Simpson, A. M., Nassif, N. T., et al. (2018) PTEN/PTENP1: "Regulating the regulator of RTK-dependent PI3K/Akt signalling", new targets for cancer therapy, *Mol. Cancer*, **17**, 37, doi: 10.1186/s12943-018-0803-3.
67. Kotelevets, L., Trifault, B., Chastre, E., and Scott, M. G. H. (2020) Posttranslational regulation and conformational plasticity of PTEN, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **10**, doi: 10.1101/cshperspect.a036095.
68. Cordier, F., Chaffotte, A., Terrien, E., Prehaud, C., Theillet, F. X., et al. (2012) Ordered phosphorylation

- events in two independent cascades of the PTEN C-tail revealed by NMR, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 20533-20543, doi: 10.1021/ja310214g.
69. Al-Khoury, A. M., Ma, Y., Togo, S. H., Williams, S., and Mustelin, T. (2005) Cooperative phosphorylation of the tumor suppressor phosphatase and tensin homologue (PTEN) by casein kinases and glycogen synthase kinase 3beta, *J. Biol. Chem.*, **280**, 35195-35202, doi: 10.1074/jbc.M503045200.
  70. Bassi, C., Ho, J., Srikumar, T., Dowling, R. J., Gorrini, C., et al. (2013) Nuclear PTEN controls DNA repair and sensitivity to genotoxic stress, *Science*, **341**, 395-399, doi: 10.1126/science.1236188.
  71. Vazquez, F., Grossman, S. R., Takahashi, Y., Rokas, M. V., Nakamura, N., et al. (2001) Phosphorylation of the PTEN tail acts as an inhibitory switch by preventing its recruitment into a protein complex, *J. Biol. Chem.*, **276**, 48627-48630, doi: 10.1074/jbc.C100556200.
  72. Odriozola, L., Singh, G., Hoang, T., and Chan, A. M. (2007) Regulation of PTEN activity by its carboxyl-terminal autoinhibitory domain, *J. Biol. Chem.*, **282**, 23306-23315, doi: 10.1074/jbc.M611240200.
  73. Chen, J. H., Zhang, P., Chen, W. D., Li, D. D., Wu, X. Q., et al. (2015) ATM-mediated PTEN phosphorylation promotes PTEN nuclear translocation and autophagy in response to DNA-damaging agents in cancer cells, *Autophagy*, **11**, 239-252, doi: 10.1080/15548627.2015.1009767.
  74. Choi, B. H., Pagano, M., and Dai, W. (2014) Plk1 protein phosphorylates phosphatase and tensin homolog (PTEN) and regulates its mitotic activity during the cell cycle, *J. Biol. Chem.*, **289**, 14066-14074, doi: 10.1074/jbc.M114.558155.
  75. Maccario, H., Perera, N. M., Gray, A., Downes, C. P., and Leslie, N. R. (2010) Ubiquitination of PTEN (phosphatase and tensin homolog) inhibits phosphatase activity and is enhanced by membrane targeting and hyperosmotic stress, *J. Biol. Chem.*, **285**, 12620-12628, doi: 10.1074/jbc.M109.072280.
  76. Wang, X., Trotman, L. C., Koppie, T., Alimonti, A., Chen, Z., et al. (2007) NEDD4-1 is a proto-oncogenic ubiquitin ligase for PTEN, *Cell*, **128**, 129-139, doi: 10.1016/j.cell.2006.11.039.
  77. Van Themsche, C., Leblanc, V., Parent, S., and Asselin, E. (2009) X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) regulates PTEN ubiquitination, content, and compartmentalization, *J. Biol. Chem.*, **284**, 20462-20466, doi: 10.1074/jbc.C109.009522.
  78. Ahmed, S. F., Deb, S., Paul, I., Chatterjee, A., Mandal, T., et al. (2012) The chaperone-assisted E3 ligase C terminus of Hsc70-interacting protein (CHIP) targets PTEN for proteasomal degradation, *J. Biol. Chem.*, **287**, 15996-16006, doi: 10.1074/jbc.M111.321083.
  79. Yuan, L., Lv, Y., Li, H., Gao, H., Song, S., et al. (2015) Deubiquitylase OTUD3 regulates PTEN stability and suppresses tumorigenesis, *Nat. Cell Biol.*, **17**, 1169-1181, doi: 10.1038/ncb3218.
  80. Zhang, J., Zhang, P., Wei, Y., Piao, H. L., Wang, W., et al. (2013) Deubiquitylation and stabilization of PTEN by USP13, *Nat. Cell Biol.*, **15**, 1486-1494, doi: 10.1038/ncb2874.
  81. Song, M. S., Salmena, L., Carracedo, A., Egia, A., Lo-Coco, F., et al. (2008) The deubiquitylation and localization of PTEN are regulated by a HAUSP-PML network, *Nature*, **455**, 813-817, doi: 10.1038/nature07290.
  82. Huang, J., Yan, J., Zhang, J., Zhu, S., Wang, Y., et al. (2012) SUMO1 modification of PTEN regulates tumorigenesis by controlling its association with the plasma membrane, *Nat. Commun.*, **3**, 911, doi: 10.1038/ncomms1919.
  83. Gonzalez-Santamaria, J., Campagna, M., Ortega-Molina, A., Marcos-Villar, L., de la Cruz-Herrera, C. F., et al. (2012) Regulation of the tumor suppressor PTEN by SUMO, *Cell Death Dis.*, **3**, e393, doi: 10.1038/cddis.2012.135.
  84. Lee, S. R., Yang, K. S., Kwon, J., Lee, C., Jeong, W., et al. (2002) Reversible inactivation of the tumor suppressor PTEN by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, *J. Biol. Chem.*, **277**, 20336-20342, doi: 10.1074/jbc.M111899200.
  85. Leslie, N. R., Bennett, D., Lindsay, Y. E., Stewart, H., Gray, A., et al. (2003) Redox regulation of PI 3-kinase signalling via inactivation of PTEN, *EMBO J.*, **22**, 5501-5510, doi: 10.1093/emboj/cdg513.
  86. Cao, J., Schulte, J., Knight, A., Leslie, N. R., Zagazdson, A., et al. (2009) Prdx1 inhibits tumorigenesis via regulating PTEN/AKT activity, *EMBO J.*, **28**, 1505-1517, doi: 10.1038/emboj.2009.101.
  87. Shen, S. M., Guo, M., Xiong, Z., Yu, Y., Zhao, X. Y., et al. (2015) AIF inhibits tumor metastasis by protecting PTEN from oxidation, *EMBO Rep.*, **16**, 1563-1580, doi: 10.15252/embr.201540536.
  88. Okumura, K., Mendoza, M., Bachoo, R. M., DePinho, R. A., Cavenee, W. K., et al. (2006) PCAF modulates PTEN activity, *J. Biol. Chem.*, **281**, 26562-26568, doi: 10.1074/jbc.M605391200.
  89. Ikenoue, T., Inoki, K., Zhao, B., and Guan, K. L. (2008) PTEN acetylation modulates its interaction with PDZ domain, *Cancer Res.*, **68**, 6908-6912, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1107.
  90. Jane, P., Gogl, G., Kostmann, C., Bich, G., Girault, V., et al. (2020) Interatomic affinity profiling by holdup assay: acetylation and distal residues impact the PDZome-binding specificity of PTEN phosphatase, *PLoS One*, **15**, e0244613, doi: 10.1371/journal.pone.0244613.
  91. Meng, Z., Jia, L. F., and Gan, Y. H. (2016) PTEN activation through K163 acetylation by inhibiting HDAC6 contributes to tumour inhibition, *Oncogene*, **35**, 2333-2344, doi: 10.1038/onc.2015.293.
  92. Chae, H. D., and Broxmeyer, H. E. (2011) SIRT1 deficiency downregulates PTEN/JNK/FOXO1 pathway to block reactive oxygen species-induced apoptosis in mouse embryonic stem cells, *Stem Cells Dev.*, **20**, 1277-1285, doi: 10.1089/scd.2010.0465.



93. Bazzichetto, C., Conciatori, F., Pallocca, M., Falcone, I., Fanciulli, M., et al. (2019) PTEN as a prognostic/predictive biomarker in cancer: an unfulfilled promise? *Cancers (Basel)*, **11**, 435, doi: 10.3390/cancers11040435.
94. Cerami, E., Gao, J., Dogrusoz, U., Gross, B. E., Sumer, S. O., et al. (2012) The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data, *Cancer Discov.*, **2**, 401-404, doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0095.
95. Karlsson, M., Zhang, C., Mear, L., Zhong, W., Digre, A., et al. (2021) A single-cell type transcriptomics map of human tissues, *Sci. Adv.*, **7**, eabh2169, doi: 10.1126/sciadv.abh2169.
96. Chandrashekar, D. S., Bashel, B., Balasubramanya, S. A. H., Creighton, C. J., Ponce-Rodriguez, I., et al. (2017) UALCAN: a portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses, *Neoplasia*, **19**, 649-658, doi: 10.1016/j.neo.2017.05.002.
97. Burley, S. K., Bhikadiya, C., Bi, C., Bittrich, S., Chen, L., et al. (2021) RCSB Protein Data Bank: powerful new tools for exploring 3D structures of biological macromolecules for basic and applied research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology, bioengineering and energy sciences, *Nucleic Acids Res.*, **49**, D437-D451, doi: 10.1093/nar/gkaa1038.
98. Szklarczyk, D., Gable, A. L., Nastou, K. C., Lyon, D., Kirsch, R., et al. (2021) The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets, *Nucleic Acids Res.*, **49**, D605-D612, doi: 10.1093/nar/gkaa1074.
99. Zhang, Y., Kwok-Shing Ng, P., Kucherlapati, M., Chen, F., Liu, Y., et al. (2017) A pan-cancer proteogenomic atlas of PI3K/AKT/mTOR pathway alterations, *Cancer Cell*, **31**, 820-832.e823, doi: 10.1016/j.ccell.2017.04.013.
100. Yang, H. P., Meeker, A., Guido, R., Gunter, M. J., Huang, G. S., et al. (2015) PTEN expression in benign human endometrial tissue and cancer in relation to endometrial cancer risk factors, *Cancer Causes Control*, **26**, 1729-1736, doi: 10.1007/s10552-015-0666-5.
101. Erkanli, S., Kayaselcuk, F., Kuscu, E., Bagis, T., Bolat, F., et al. (2006) Expression of survivin, PTEN and p27 in normal, hyperplastic, and carcinomatous endometrium, *Int. J. Gynecol. Cancer*, **16**, 1412-1418, doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00541.x.
102. Hutt, S., Taylor, A., Ellis, P., Michael, A., Butler-Manuel, S., et al. (2019) The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review, *Acta Oncol.*, **58**, 342-352, doi: 10.1080/0284186X.2018.1540886.
103. Rao, A. C., Arya, G., and Padma, P. J. (2011) Immunohistochemical phospho tensin tumor suppressor gene staining patterns in endometrial hyperplasias: a 2-year study, *Ind. J. Pathol. Microbiol.*, **54**, 264-268, doi: 10.4103/0377-4929.81588.
104. Mutter, G. L., Lin, M. C., Fitzgerald, J. T., Kum, J. B., and Eng, C. (2000) Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85**, 2334-2338, doi: 10.1210/jcem.85.6.6652.
105. Guzeloglu-Kayisli, O., Kayisli, U. A., Al-Rejjal, R., Zheng, W., Luleci, G., et al. (2003) Regulation of PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) expression by estradiol and progesterone in human endometrium, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**, 5017-5026, doi: 10.1210/jc.2003-030414.
106. Choi, J., Jo, M., Lee, E., Hwang, S., and Choi, D. (2017) Aberrant PTEN expression in response to progesterone reduces endometriotic stromal cell apoptosis, *Reproduction*, **153**, 11-21, doi: 10.1530/REP-16-0322.
107. Guzeloglu Kayisli, O., Kayisli, U. A., Luleci, G., and Arici, A. (2004) *In vivo* and *in vitro* regulation of Akt activation in human endometrial cells is estrogen dependent, *Biol. Reprod.*, **71**, 714-721, doi: 10.1095/biolreprod.104.027235.
108. Hubbard, S. A., and Gargett, C. E. (2010) A cancer stem cell origin for human endometrial carcinoma? *Reproduction*, **140**, 23-32, doi: 10.1530/REP-09-0411.
109. Tamaru, S., Kajihara, T., Mizuno, Y., Mizuno, Y., Tochigi, H., et al. (2020) Endometrial microRNAs and their aberrant expression patterns, *Med. Mol. Morphol.*, **53**, 131-140, doi: 10.1007/s00795-020-00252-8.
110. Kuokkanen, S., Chen, B., Ojalvo, L., Benard, L., Santoro, N., et al. (2010) Genomic profiling of microRNAs and messenger RNAs reveals hormonal regulation in microRNA expression in human endometrium, *Biol. Reprod.*, **82**, 791-801, doi: 10.1095/biolreprod.109.081059.
111. Grasso, A., Navarro, R., Balaguer, N., Moreno, I., Alama, P., et al. (2020) Endometrial liquid biopsy provides a miRNA roadmap of the secretory phase of the human endometrium, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **105**, 877-889, doi: 10.1210/clinem/dgz146.
112. Azhari, F., Pence, S., Hosseini, M. K., Balci, B. K., Cevik, N., et al. (2022) The role of the serum exosomal and endometrial microRNAs in recurrent implantation failure, *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.*, **35**, 815-825, doi: 10.1080/14767058.2020.1849095.
113. McGeary, S. E., Lin, K. S., Shi, C. Y., Pham, T. M., Bisaria, N., et al. (2019) The biochemical basis of microRNA targeting efficacy, *Science*, **366**, eaav1741, doi: 10.1126/science.aav1741.
114. Takamura, M., Zhou, W., Rombauts, L., and Dimitriadis, E. (2020) The long noncoding RNA PTENP1 regulates human endometrial epithelial adhesive capacity in vitro: implications in infertility, *Biol. Reprod.*, **102**, 53-62, doi: 10.1093/biolre/ioz173.
115. Udou, T., Hachisuga, T., Tsujioka, H., and Kawarabayashi, T. (2004) The role of c-jun protein in proliferation and apoptosis of the endometrium

- throughout the menstrual cycle, *Gynecol. Obstet. Invest.*, **57**, 121-126, doi: 10.1159/000075701.
116. Jonusiene, V., and Sasnauskiene, A. (2021) Notch and endometrial cancer, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1287**, 47-57, doi: 10.1007/978-3-030-55031-8\_4.
  117. Sarmadi, S., Izadi-Mood, N., Sotoudeh, K., and Tavangar, S. M. (2009) Altered PTEN expression; a diagnostic marker for differentiating normal, hyperplastic and neoplastic endometrium, *Diagn. Pathol.*, **4**, 41, doi: 10.1186/1746-1596-4-41.
  118. Lee, H., Choi, H. J., Kang, C. S., Lee, H. J., Lee, W. S., et al. (2012) Expression of miRNAs and PTEN in endometrial specimens ranging from histologically normal to hyperplasia and endometrial adenocarcinoma, *Mod. Pathol.*, **25**, 1508-1515, doi: 10.1038/modpathol.2012.111.
  119. Raffone, A., Travaglino, A., Saccone, G., Viggiani, M., Giampaolino, P., et al. (2019) PTEN expression in endometrial hyperplasia and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis, *Arch. Gynecol. Obstet.*, **299**, 1511-1524, doi: 10.1007/s00404-019-05123-x.
  120. Travaglino, A., Raffone, A., Saccone, G., Mascolo, M., Pignatiello, S., et al. (2019) PTEN immunohistochemistry in endometrial hyperplasia: which are the optimal criteria for the diagnosis of precancer? *APMIS*, **127**, 161-169, doi: 10.1111/apm.12938.
  121. Russo, M., Newell, J. M., Budurlean, L., Houser, K. R., Sheldon, K., et al. (2020) Mutational profile of endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrioid adenocarcinoma, *Cancer*, **126**, 2775-2783, doi: 10.1002/cncr.32822.
  122. Sun, H., Enomoto, T., Fujita, M., Wada, H., Yoshino, K., et al. (2001) Mutational analysis of the PTEN gene in endometrial carcinoma and hyperplasia, *Am. J. Clin. Pathol.*, **115**, 32-38, doi: 10.1309/7JX6-B9U9-3P0R-EQNY.
  123. Gbelcova, H., Bakes, P., Priscakova, P., Sisovsky, V., Hojsikova, I., et al. (2015) PTEN sequence analysis in endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma in Slovak women, *Anal. Cell Pathol. (Amst)*, **2015**, 746856, doi: 10.1155/2015/746856.
  124. Lac, V., Nazeran, T. M., Tessier-Cloutier, B., Aguirre-Hernandez, R., Albert, A., et al. (2019) Oncogenic mutations in histologically normal endometrium: the new normal? *J. Pathol.*, **249**, 173-181, doi: 10.1002/path.5314.
  125. Snowdon, J., Zhang, X., Childs, T., Tron, V. A., and Feilolter, H. (2011) The microRNA-200 family is upregulated in endometrial carcinoma, *PLoS One*, **6**, e22828, doi: 10.1371/journal.pone.0022828.
  126. Tang, S., and Dai, Y. (2018) RNA sequencing reveals significant miRNAs in Atypical endometrial hyperplasia, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, **225**, 129-135, doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.025.
  127. Giglio, S., Annibali, V., Cirombella, R., Faruq, O., Volinia, S., et al. (2019) miRNAs as candidate biomarker for the accurate detection of atypical endometrial hyperplasia/endometrial intraepithelial neoplasia, *Front. Oncol.*, **9**, 526, doi: 10.3389/fonc.2019.00526.
  128. Kovalenko, T. F., Morozova, K. V., Ozolinya, L. A., Lapina, I. A., and Patrushev, L. I. (2018) The PTENP1 pseudogene, unlike the PTEN gene, is methylated in normal endometrium, as well as in endometrial hyperplasias and carcinomas in middle-aged and elderly females, *Acta Naturae*, **10**, 43-50, doi: 10.32607/20758251-2018-10-1-43-50.
  129. Kovalenko, T. F., Sorokina, A. V., Ozolinia, L. A., and Patrushev, L. I. (2013) Pseudogene PTENP1 5'-region methylation in endometrial cancer and hyperplasias [in Russian], *Bioorg. Khim.*, **39**, 445-453, doi: 10.1134/s1068162013040109.
  130. Kovalenko, T. F., Morozova, K. V., Pavlyukov, M. S., Anufrieva, K. S., Bobrov, M. Y., et al. (2021) Methylation of the PTENP1 pseudogene as potential epigenetic marker of age-related changes in human endometrium, *PLoS One*, **16**, e0243093, doi: 10.1371/journal.pone.0243093.
  131. Hu, M., Zhang, Y., Li, X., Cui, P., Li, J., et al. (2020) Alterations of endometrial epithelial-mesenchymal transition and MAPK signalling components in women with PCOS are partially modulated by metformin *in vitro*, *Mol. Hum. Reprod.*, **26**, 312-326, doi: 10.1093/molehr/gaaa023.
  132. Strissel, P. L., Ellmann, S., Loprich, E., Thiel, F., Fasching, P. A., et al. (2008) Early aberrant insulin-like growth factor signaling in the progression to endometrial carcinoma is augmented by tamoxifen, *Int. J. Cancer*, **123**, 2871-2879, doi: 10.1002/ijc.23900.
  133. Orbo, A., Nilsen, M. N., Arnes, M. S., Pettersen, I., and Larsen, K. (2003) Loss of expression of MLH1, MSH2, MSH6, and PTEN related to endometrial cancer in 68 patients with endometrial hyperplasia, *Int. J. Gynecol. Pathol.*, **22**, 141-148, doi: 10.1097/00004347-200304000-00005.
  134. Murali, R., Soslow, R. A., and Weigelt, B. (2014) Classification of endometrial carcinoma: more than two types, *Lancet Oncol.*, **15**, e268-278, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70591-6.
  135. Levine, D., The Cancer Genome Atlas Research Network (2013) Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma, *Nature*, **497**, 67-73, doi: 10.1038/nature12113.
  136. Djordjevic, B., Hennessy, B. T., Li, J., Barkoh, B. A., Luthra, R., et al. (2012) Clinical assessment of PTEN loss in endometrial carcinoma: immunohistochemistry outperforms gene sequencing, *Mod. Pathol.*, **25**, 699-708, doi: 10.1038/modpathol.2011.208.
  137. Salvesen, H. B., Stefansson, I., Kretzschmar, E. I., Gruber, P., MacDonald, N. D., et al. (2004) Significance of PTEN alterations in endometrial carcinoma: a population-based study of mutations, promoter methylation and PTEN protein expres-

- sion, *Int. J. Oncol.*, **25**, 1615-1623, doi: 10.3892/ijo.25.6.1615.
138. Zysman, M. A., Chapman, W. B., and Bapat, B. (2002) Considerations when analyzing the methylation status of PTEN tumor suppressor gene, *Am. J. Pathol.*, **160**, 795-800, doi: 10.1016/S0002-9440(10)64902-4.
139. Li, A., Jiao, Y., Yong, K. J., Wang, F., Gao, C., et al. (2015) SALL4 is a new target in endometrial cancer, *Oncogene*, **34**, 63-72, doi: 10.1038/onc.2013.529.
140. Wang, Q., Xu, K., Tong, Y., Dai, X., Xu, T., et al. (2020) Novel miRNA markers for the diagnosis and prognosis of endometrial cancer, *J. Cell Mol. Med.*, **24**, 4533-4546, doi: 10.1111/jcmm.15111.
141. Yoneyama, K., Ishibashi, O., Kawase, R., Kurose, K., and Takeshita, T. (2015) miR-200a, miR-200b and miR-429 are onco-miRs that target the *PTEN* gene in endometrioid endometrial carcinoma, *Anticancer Res.*, **35**, 1401-1410.
142. Scully, M. M., Palacios-Helgeson, L. K., Wah, L. S., and Jackson, T. A. (2014) Rapid estrogen signaling negatively regulates PTEN activity through phosphorylation in endometrial cancer cells, *Horm. Cancer*, **5**, 218-231, doi: 10.1007/s12672-014-0184-z.
143. Chen, F., Chandrashekar, D. S., Varambally, S., and Creighton, C. J. (2019) Pan-cancer molecular subtypes revealed by mass-spectrometry-based proteomic characterization of more than 500 human cancers, *Nat. Commun.*, **10**, 5679, doi: 10.1038/s41467-019-13528-0.
144. Van Themsche, C., Chaudhry, P., Leblanc, V., Parent, S., and Asselin, E. (2010) XIAP gene expression and function is regulated by autocrine and paracrine TGF-beta signaling, *Mol. Cancer*, **9**, 216, doi: 10.1186/1476-4598-9-216.
145. Cheung, L. W., Hennessy, B. T., Li, J., Yu, S., Myers, A. P., et al. (2011) High frequency of PIK3R1 and PIK3R2 mutations in endometrial cancer elucidates a novel mechanism for regulation of PTEN protein stability, *Cancer Discov.*, **1**, 170-185, doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0039.

## ROLE OF TUMOR SUPPRESSOR PTEN AND ITS REGULATION IN MALIGNANT TRANSFORMATION OF ENDOMETRIUM

### Review

A. M. Perevalova<sup>1\*</sup>, V. S. Kobelev<sup>2</sup>, V. G. Sisakyan<sup>3</sup>, L. F. Gulyaeva<sup>1,2</sup>, and V. O. Pustylnyak<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State University, 630090 Novosibirsk, Russia; e-mail: a.perw@yandex.ru

<sup>2</sup> Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, 630117 Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup> Novosibirsk Regional Oncology Center, 630108 Novosibirsk, Russia

PTEN tumor-suppressive effects are well-known, but many modern evidence suggest that they are not limited to its ability to inhibit the pro-oncogenic PI3K/AKT signaling pathway. PTEN's structure allow it to interact with substrates of different nature and display its activity in various ways both in the cytoplasm and in cell nuclei, which makes it possible to take a broader look at its ability to suppress tumor growth. The possible mechanisms of PTEN loss are also diverse – PTEN can be regulated at many levels, leading to change in protein activity or its amount in the cell, while their significance for the development of malignant tumors has yet to be studied. Here we summarize the current data on PTEN structure, its functions and changes in its regulatory mechanisms during the malignant transformation of cells, focusing on one of the most sensitive to PTEN loss types of malignant tumors – endometrial cancer.

**Keywords:** PTEN, endometrial cancer, endometrial hyperplasia, gene regulation