

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ САРКОМ МАТКИ

Алмухамедова Барно Гулмухаматовна
*PhD, свободный соискатель Республиканского
специализированного научно-практического
медицинского центра онкологии
и радиологии МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан*
Тилляшайхов Мирзагалеб Нигматович
*д.м.н., профессор,
NeurON medical centre,
Ташкент, Узбекистан*

Аннотация. Саркомы матки (СМ) представляют собой редкую и гетерогенную группу злокачественных опухолей мезенхимального происхождения, характеризующихся агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом. В последние годы значительное внимание уделяется изучению молекулярно-генетических и эпигенетических механизмов их развития. Целью настоящего обзора является анализ современных данных о роли метилирования ДНК, модификаций гистонов и хроматин-ремоделирующих комплексов в патогенезе СМ. Рассмотрены ключевые сигнальные пути, эпигенетические биомаркеры и перспективные терапевтические мишени, включая ингибиторы ДНК-метилтрансфераз и гистондеацетилаз.

Показано, что эпигенетические изменения играют важную роль в опухолевой трансформации, прогрессировании и формировании лекарственной резистентности. Дальнейшее изучение данных механизмов позволит улучшить диагностику и разработать персонализированные подходы к лечению пациентов с СМ.

Ключевые слова: саркома матки, лейомиосаркома, эпигенетика, метилирование ДНК, гистоны, DNMT, HDAC, BRD9, таргетная терапия.

БАЧАДОН САРКОМАСИ РИВОЖЛАНИШИНИ ПАТОГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ

Алмухамедова Барно Гулмухаматовна
*PhD, Республика ихтисослаштирилган
онкология ва радиология илмий-амалий
тиббийёт маркази мустақил изланувчиси,
Тошкент, Ўзбекистон*
Тилляшайхов Мирзагалеб Нигматович
*д.м.н., профессор, NeurON medical centre,
Тошкент, Ўзбекистон*

Аннотация. Бачадон саркомалари (БС) - агрессив клиник кечиши ва салбий прогноз билан тавсифланувчи мезенхимал бўлган хавфли ўсмаларнинг ноёб ва гетероген гуруҳи ташиқил этади. Сўнгги йилларда уларнинг ривожланишида молекуляр-генетик ва эпигенетик механизмларни ўрганишга катта эътибор қаратилмоқда. Ушбу мақоланинг мақсади БС патогенезида ДНК метилланиши, гистонлар модификацияси ва хроматин-ремоделлаштирувчи комплекслар роли ҳақидаги замонавий маълумотларни таҳлил қилинган. Асосий сигнал йўналишлари, эпигенетик биомаркерлар ва истиқболли терапевтик нишонлар, жумладан ДНК-метилтрансфераза ва гистондеацетилаза ингибиторлари кўриб чиқилган.

Эпигенетик ўзгаришлар ўсма трансформацияси, жадаллашуви ва дори-дармонга резистентлиги шаклланишида муҳим рол ўйнаши кўрсатилган. Ушбу механизмларни кейинги чуқур ўрганилиши таххислашни яхшилаш ва БС касаллиги билан оғриган беморларни даволашда индивидуаллашган ёндашувларни ишлаб чиқиш имконини яратади.

Калит сўзлар: бачадон саркомаси, лейомиосаркома, эпигенетика, ДНК метиллашуви, гистонлар, DNMT, HDAC, BRD9, таркет терапия.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF UTERINE SARCOMA DEVELOPMENT

Almukhamedova Barno Gulmukhamatovna

PhD, Candidate of the Republican

Specialized Scientific and Practical

Medical Center of Oncology

and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

Tillyashaykhov Mirzagaleb Nigmatovich

MD, Professor,

NeurON medical centre,

Tashkent, Uzbekistan

Annotation. Uterine sarcomas (US) are a rare and heterogeneous group of malignant tumors of mesenchymal origin characterized by an aggressive clinical course and an unfavorable prognosis. In recent years, considerable attention has been paid to the study of the molecular genetic and epigenetic mechanisms of their development. The purpose of this review is to analyze current data on the role of DNA methylation, histone modifications, and chromatin-remodeling complexes in the pathogenesis of US. Key signaling pathways, epigenetic biomarkers, and promising therapeutic targets, including inhibitors of DNA methyltransferases and histone deacetylases, are considered.

Epigenetic changes have been shown to play an important role in tumor transformation, progression, and the formation of drug resistance. Further study of these mechanisms will

improve the diagnosis and develop personalized approaches to the treatment of patients with US.

Key words: *uterine sarcoma, leiomyosarcoma, epigenetics, DNA methylation, histones, DNMT, HDAC, BRD9, targeted therapy.*

Введение. СМ представляют собой редкую группу злокачественных опухолей, происходящих из мезенхимальных элементов матки, включая гладкомышечную и стромальную ткань. Несмотря на низкую распространённость, данные новообразования характеризуются высокой степенью злокачественности, ранним метастазированием и высокой частотой рецидивов.

Согласно современной классификации, к основным гистологическим типам сарком матки относятся: лейомиосаркома (ЛМС), эндометриальная стромальная саркома (низкой и высокой степени злокачественности), недифференцированная саркома матки, аденосаркома.

Различия между этими типами обусловлены не только морфологическими особенностями, но и молекулярными и эпигенетическими характеристиками, что определяет клиническое течение заболевания и чувствительность к терапии.

В последние годы активно изучаются эпигенетические механизмы канцерогенеза, включая метилирование ДНК, модификации гистонов и регуляцию структуры хроматина. Эти процессы играют ключевую роль в регуляции экспрессии генов и формировании опухолевого фенотипа [10; 18].

Эпигенетические механизмы: роль метилирования ДНК. Метилирование ДНК является одним из наиболее изученных эпигенетических механизмов и представляет собой присоединение метильной группы к цитозину в CpG-динуклеотидах. Этот процесс регулирует транскрипционную активность генов и играет важную роль в клеточной дифференцировке и поддержании геномной стабильности [12; 27].

В опухолевых клетках наблюдаются два противоположных явления:

- глобальное гипометилирование генома;
- локальное гиперметилирование промоторных областей генов.

Гипометилирование связано с геномной нестабильностью, активацией ретровирусных элементов и анеуплоидией, тогда как гиперметилирование приводит к инактивации генов-супрессоров опухолевого роста [6; 17].

Ключевую роль в этих процессах играют ДНК-метилтрансферазы (DNMT), которые часто гиперэкспрессированы в опухолях и рассматриваются как перспективная терапевтическая мишень [8; 25].

Механизмы регуляции и нарушения метилирования ДНК в канцерогенезе. Процесс метилирования ДНК находится под строгим контролем комплекса ферментов, включающего ДНК-метилтрансферазы *de novo* (DNMT3A и DNMT3B) и фермента, поддерживающего метилирование DNMT1. В норме их скоординированная активность обеспечивает точное копирование паттернов метилирования при клеточном делении и установление новых меток в ходе развития, однако в условиях

онкогенеза данная регуляция нарушается, что приводит к гиперэкспрессии DNMT, с изменением активности семейства ферментов Ten-eleven translocation (TET), ответственных за деметилирование ДНК через окисление 5-метилцитозина [20; 21]. В результате угнетения и снижения функции TET-белков, являющихся характерным для онкопроцессов, происходит блокировка процесса активного деметилирования, что способствует стабилизации аномальных паттернов метилирования и ещё более усугубляется эпигенетическая дисрегуляция.

Последствия аномального паттерна метилирования для клеточного фенотипа. Возникающий в опухолевой клетке дисбаланс приводит к глобальному гипометилированию на фоне локальных гиперметилированных участков с формированием специфического эпигенетического ландшафта, активирующий тем самым процессы малигнизации.

Гипометилирование перичентромерных и других сильно метилированных гетерохроматиновых областей ведет к хромосомной нестабильности, способствуя увеличению частоты транслокаций и делеций. Активация ретротранспозонов и эндогенных ретровирусов вследствие потери метильных меток не только усиливает мутагенез, но и может вызывать aberrантную экспрессию соседних онкогенов [5; 24]. Параллельно гиперметилирование CpG-островков в промоторах генов-супрессоров опухолевого роста, таких как *CDKN2A/p16*, *BRCA1*, *MLH1* и *RASSF1A*, приводит к их устойчивому эпигенетическому сайленсингу, что приводит к отключению ключевых механизмов контроля клеточного цикла, репарации ДНК и апоптоза [1; 23.].

Динамика и клиническое значение эпигенетических изменений. Важной характеристикой aberrантного метилирования ДНК является его природа как раннего и потенциально обратимого события в канцерогенезе. Паттерны гиперметилирования специфичных промоторов могут выявляться на предраковых стадиях, что открывает возможности для ранней диагностики и оценки риска. Более того, в отличие от генетических мутаций, эпигенетические модификации теоретически поддаются коррекции, что делает их исключительно привлекательной мишенью для терапевтического вмешательства [16; 26]. Устойчивые и воспроизводимые профили метилирования также обладают значимым прогностическим и предиктивным потенциалом, помогая классифицировать подтипы опухолей и предсказывать ответ на терапию.

Терапевтические стратегии, нацеленные на систему метилирования ДНК. На основе понимания роли DNMT в поддержании аномального эпигенетического состояния были разработаны ингибиторы этих ферментов - азацитидин и децитабин. Эти нуклеозидные аналоги, инкорпорируясь в ДНК, необратимо связывают DNMT1, что приводит к пассивному деметилированию в процессе клеточных делений. Клиническое применение этих препаратов, одобренных для лечения миелодиспластических синдромов и острого миелоидного лейкоза, подтверждает принципиальную возможность «перепрограммирования» эпигенома раковой клетки

[5; 19]. Современные исследования направлены на создание более специфичных ингибиторов DNMT (например, не нуклеозидных соединений), а также на комбинированные стратегии, включающие совместное применение эпигенетических препаратов с ингибиторами гистондеацетилаз (HDAC) или иммунотерапией, что может приводить к синергетическому реактивированию silenced генов и восстановлению противоопухолевого иммунного ответа.

Интеграция с другими эпигенетическими системами и будущие направления. Необходимо подчеркнуть, что метилирование ДНК не функционирует изолированно, а тесно интегрировано с другими эпигенетическими уровнями регуляции. Гиперметилирование промоторов часто сопровождается деацетилированием гистонов и приобретением репрессивных гистоновых меток (например, H3K9me3, H3K27me3), формируя плотную гетерохроматиновую структуру [15; 22]. Поэтому будущее эпигенетической терапии видится в системном подходе, нацеленном на весь «эпигенетический оркестр». Дальнейшее изучение взаимосвязи между метилированием ДНК, составом нуклеосом, активностью некодирующих РНК и пространственной организацией хроматина в ядре позволит разработать более точные и эффективные методы диагностики и лечения онкологических заболеваний, основанные на коррекции фундаментальных эпигенетических нарушений.

Терапевтические аспекты эпигенетической регуляции. В настоящее время одобрены препараты, направленные на ингибирование DNMT, включая 5-азацитидин, децитабин и гуадецитабин. Они демонстрируют эффективность в подавлении роста опухолевых клеток и могут использоваться при СМ [18; 20.].

Экспериментальные исследования показали, что ингибирование DNMT способно: подавлять сигнальный путь Hedgehog; снижать экспрессию GLI1 и SMO; уменьшать пролиферацию опухолевых клеток [12].

Также установлено, что метилирование промотора гена MGMT связано с повышенной чувствительностью опухоли к алкилирующим агентам и может рассматриваться как прогностический маркер [14].

Эпигенетические биомаркеры и дифференциальная диагностика. Анализ метилирования ДНК позволяет выявлять специфические эпигенетические сигнатуры, характерные для различных типов опухолей матки. Например, изменения метилирования генов KLF4 и DLEC1 могут использоваться для дифференциации лейомиомы и саркомы [8]. Кроме того, идентифицированы группы гиперметилированных генов, связанных с регуляцией хроматина (KAT6A, EZH2, KMT2A), что указывает на участие эпигенетической перестройки в патогенезе сарком [3]. Профилирование метилирования ДНК позволяет с высокой точностью классифицировать опухоли матки и выделять молекулярные подтипы, включая BCOR-ассоциированные саркомы [11].

Цитогенетические и хроматиновые механизмы. Хроматин представляет собой сложную структуру, состоящую из ДНК и гистонов, и его организация напрямую влияет на транскрипционную активность генов [6].

Основными механизмами эпигенетической регуляции являются: ацетилирование гистонов, метилирование гистонов. Эти процессы регулируются тремя группами белков: «writers» (метилтрансферазы, ацетилтрансферазы), «erasers» (деацетилазы, деметилазы), «readers» (белки, распознающие эпигенетические метки) [4; 28].

Нарушение баланса этих механизмов приводит к изменению экспрессии генов, нарушению клеточного цикла с развитием опухолевого процесса [14].

Роль Polycomb-комплексов и генетических перестроек. На сегодняшний день известно, что белки группы Polycomb (PRC1 и PRC2) являются ключевыми регуляторами транскрипции и участвуют в формировании репрессивных участков хроматина [7].

В СМ часто выявляются: перестройки генов BCOR, слияния JAZF1-SUZ12, мутации в PRC-комплексах [9]. Эти изменения приводят к нарушению эпигенетической регуляции и способствуют опухолевой трансформации.

Роль гистондеацетилаз и таргетной терапии. Гистондеацетилазы (HDAC) играют важную роль в регуляции транскрипции и часто гиперактивны в опухолевых клетках. Их повышенная экспрессия ассоциирована с неблагоприятным прогнозом при ЛМС [2; 19].

Ингибиторы HDAC (SAHA, ромидепсин, белинонат) демонстрируют перспективные результаты: подавление пролиферации клеток, усиление эффекта химиотерапии, преодоление лекарственной резистентности [11; 28].

Новые молекулярные мишени. Современные исследования выявили роль белка BRD9, который участвует в регуляции транскрипции и активно экспрессируется при ЛМС матки. Его ингибирование приводит к подавлению роста опухоли и ремоделированию эпигенома [13; 29].

Как видно из вышеописанных данных, эпигенетические механизмы играют ключевую роль в развитии СМ, влияя на экспрессию генов, клеточную пролиферацию и устойчивость к терапии. Метилирование ДНК и модификации гистонов представляют собой важные диагностические маркеры, перспективные терапевтические мишени.

Дальнейшее изучение эпигенетических изменений позволит улучшить молекулярную классификацию опухолей и разработать персонализированные подходы к лечению этой категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белицкий, Г. А., Кирсанов, К. И., Лесовая, Е. А., Якубовская, М. Г. (2020). Лекарственный канцерогенез: факторы риска и возможности предотвращения. Успехи биологической химии, 60, 173-226.

2. Богданов А.А., Моисеенко В.М. Что нужно знать клиницисту о современных представлениях о развитии и прогрессировании злокачественных опухолей? // Практическая онкология; Т.27, №1 2026; с.1-17
3. Калашников, И. Н., Корнилова, И. А. (2021). Применение FISH-метода в диагностике микроделеционных синдромов. ББК 5 С606, 59.
4. Максимова, В. П., Бугаева, П. Е., Жидкова, Е. М., Усалка, О. Г., Лесовая, Е. А., Белицкий, Г. А., Кирсанов, К. И. (2019). Современные подходы к выявлению и изучению эпигенетически активных ксенобиотиков. Успехи молекулярной онкологии, 6(3), 8-27.
5. Максимова, В. П., Усалка, О. Г., Макусь, Ю. В., Попова, В. Г., Трапезникова, Е. С., Хайриева, Г. И., Кирсанов, К. И. (2022). Нарушение метилирования ДНК при злокачественных новообразованиях. Успехи молекулярной онкологии, 9(4), 24-40.
6. Машкова, И.В. Общая биология и закономерности природы: учебное пособие / И.В. Машкова. – Челябинск: Издат. центр ЮУрГУ, 2021. – 141 с.
7. Медведев, С. П., Покушалов, Е. А., Закиян, С. М. (2012). Эпигенетика плюрипотентных клеток. Acta Naturae (рус.), 4(4 (15)), 28-47.
8. Никулин, А. В., Пашков, И. В., Якунин, Я. С. (2021). Механизмы развития и факторы риска возникновения злокачественных новообразований у реципиентов солидных органов. Вестник трансплантологии и искусственных органов, 23(3), 192-197.
9. Сидоров, И. В., Федорова, А. С., Макарова, Н. П., Коноплева, Е. И., Шарлай, А. С., Панферова, А. В., Коновалов, Д. М. (2022). Саркома с альтерациями гена BCOR (BCOR-ITD) с изолированным поражением L3-позвонка у мальчика 8 лет. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 21(3), 84-89.
10. Тилляшайхов М.Н., Ибрагимов Ш.Н., Джанклич С.М. Состояние онкологической помощи населению Республики Узбекистан в 2019 году. - Ташкент, 2020. – 124 с.
11. Тиньков, О. В., Полищук, П. Г., Хачатрян, Д. С., Колотаев, А. В., Балаев, А. Н., Осипов, В. Н., Григорьев, В. Ю. (2019). Количественный анализ «структура–противоопухолевая активность» и рациональный молекулярный дизайн бифункциональных VEGFR-2/HDAC-ингибиторов. Компьютерные исследования и моделирование, 11(5), 911-930.
12. Федотчева, Т. А. (2021). Клиническое применение прогестинов и механизмы их действия: настоящее и будущее (обзор). Современные технологии в медицине, 13(1), 93-108.
13. Фетисов, Т. И., Хазанова, С. А., Штомпель, П. А., Трапезникова, Е. С., Тарарыкова, А. А., Зиновьева, В. Ю., Кирсанов, К. И. (2024). Изменения экспрессии генов-регуляторов апоптоза как фактор развития химиорезистентности сарком мягких тканей. Успехи молекулярной онкологии, 11(4), 80-92.
14. Франциянц, Е. М., Шихлярова, А. И., Нескубина, И. В., Каплиева, И. В., Трепитаки, Л. К., Бандовкина, В. А., Меньшенина, А. П. (2024). Саркома матки:

возможность моделирования редкой опухоли и ее морфологическое описание. *Research'n Practical Medicine Journal*, 11(4), 58-72.

15. Чивиргина, Т. В., Чернышева, Е. Н., Воробьева, А. А., Магомедова, М. Р., Державин, К. В. (2025). Эпигенетика в медицине. Современное состояние проблемы. *Астраханский медицинский журнал*, 20(4), 32-50.

16. Юсуфова, М. А., & Макимбетов, Э. К. (2020). Эпигенетика рака шейки матки (обзор литературы). *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана*, (2), 79-84.

17. Abeler, V. M., Kjørstad, K. E., Berle, E. (1992). Carcinoma of the endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2(1), 9-22.

18. Clinicopathological and molecular characterisation of ‘multiple-classifier’ endometrial carcinomas. *The Journal of pathology*, 250(3), 312-322

19. Jamieson, A., Huvila, J., Chiu, D., Thompson, E. F., Scott, S., Salvador, S., McAlpine, J. N. (2023). Corrigendum to “Grade and Estrogen Receptor Expression Identify a Subset of No Specific Molecular Profile Endometrial Carcinomas at a Very Low Risk of Disease-Specific Death. *Modern Pathology*, 36(6), 100212.

20. León-Castillo, A., Gilvazquez, E., Nout, R., Smit, V. T., McAlpine, J. N., McConechy, M., Bosse, T. (2020).

21. Li, H., Zhang, R., Chen, C., Wu, C., Lin, H., Li, J., Lin, Z. (2020). Prognostic value of different metastatic sites for patients with FIGO stage IVB endometrial cancer after surgery: a SEER database analysis. *Journal of Surgical Oncology*, 122(5), 941-948.

22. Malpica, A., Euscher, E. D., Hecht, J. L., Ali-Fehmi, R., Quick, C. M., Singh, N., Oliva, E. (2019). Endometrial carcinoma, grossing and processing issues: recommendations of the International Society of Gynecologic Pathologists. *International Journal of Gynecological Pathology*, 38, S9-S24.

23. Ozbilen, O., Sakarya, D. K., Bezircioglu, I., Kasap, B., Yetimalar, H., Yigit, S. (2015). Comparison of myometrial invasion and tumor free distance from uterine serosa in endometrial cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(2), 519-522.

24. Piulats, J. M., Guerra, E., Gil-Martín, M., Roman-Canal, B., Gatiús, S., Sanz-Pamplona, R., Matias-Guiu, X. (2017). Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*, 145(1), 200-207.

25. Prat, J. (2004). Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Human pathology*, 35(6), 649-662.

26. Schultheis, A. M., Ng, C. K., De Filippo, M. R., Piscuoglio, S., Macedo, G. S., Gatiús, S., Weigelt, B. (2016). Massively parallel sequencing-based clonality analysis of synchronous endometrioid endometrial and ovarian carcinomas. *Journal of the National Cancer Institute*, 108(6), djv427.

27. Soslow, R. A., Tornos, C., Park, K. J., Malpica, A., Matias-Guiu, X., Oliva, E., Gilks, C. B. (2019). Endometrial carcinoma diagnosis: use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice: recommendations of the International Society of

Gynecological Pathologists. International journal of gynecological pathology, 38, S64-S74.

28. Todo, Y., Kato, H., Okamoto, K., Minobe, S., Yamashiro, K., Sakuragi, N. (2016). Isolated tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes in stage I to II endometrial cancer. J Gynecol Oncol, 27(1), e1.

29. Vermij, L., Jobsen, J. J., León-Castillo, A., Brinkhuis, M., Roothaan, S., Powell, M. E., TransPORTEC Consortium de Boer Stephanie M. 5. (2023). Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry. British journal of cancer, 128(7), 1360-1368.