

**ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ
WNT - В-SATENIN И WISP1, IL-8 КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ
БИОМАРКЕРЫ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ**

Абакумова Т. В. ¹,
Долгова Д. Р. ¹,
Антонеева И. И. ^{1,2},
Мягдиева И. Р. ¹,
Генинг С. О. ³,
Генинг Т. П. ¹,
Бурханова Е. В. ¹

¹ Ульяновский государственный университет.

² ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер г. Ульяновска.

³ ООО БестДоктор, г. Москва.

**CIRCULATING TUMOR SIGNALING MOLECULES WNT - B-CATENIN
AND WISP1, IL-8 AS PROGNOSTIC BIOMARKERS IN OVARIAN
CANCER**

Abakumova T. V. ^a,
Dolgova D. R. ^a,
Antoneeva I. I. ^{a, b},
Myagdieva I. R. ^a,
Gening S. O. ^c,
Gening T. P. ^a,
Burkhanova E. V. ^a

^a Ulyanovsk State University.

^b Regional Clinical Oncology Center of Ulyanovsk.

^c LLC BestDoctor, Moscow.

Резюме

Данные эксперимента свидетельствуют о роли Wnt/ β -catenin сигналинга при прогрессировании рака яичников и устойчивости к химиотерапии. Построение прогностической модели риска исхода рака яичников на основании совокупности количественных показателей в сыворотке крови компонентов Wnt-сигналинга позволит дифференцировать стадии распространенного рака яичников и оценить риск метастазирования.

Целью исследования была оценка прогностической значимости циркулирующих молекул Wnt-сигналинга - β -catenin и WISP1, IL-8 при распространенном раке яичников.

В плазме крови 30 первичных пациенток с распространенным раком яичников III-IV стадии по FIGO методом ИФА оценивали уровень IL-8, β -catenin и WISP1 (пг/мл). Все обследованные были разделены на группы: I - платинорезистентная; II - платиночувствительная. В качестве контроля использовали плазму крови соматически здоровых женщин. Статистическая обработка проводилась с использованием Statistica 13. Анализ времени без прогрессирования пациентов проводился методом регрессии Кокса и Каплан-Майера. Для выделения категорий на основе значений, используемых в прогнозировании, определяли точку разделения (cut-point) (Jamovi 2.4.14).

Установлено значимое, по сравнению с контролем повышение уровня β -catenin на III и IV стадиях заболевания. При этом не установлено значимых различий между изученными показателями в зависимости от чувствительности к стандартной химиотерапии. Мультивариантная модель Кокса показала возможность оценки риска развития IV стадии рака яичников по уровню β -catenin в плазме крови ($p=0,033$). При этом риск развития IV стадии рака яичников возрастает при одновременно повышенных уровнях β -catenin (более 28,1 пг/мл) и WISP1 (более 445 пг/мл) в плазме крови ($R^2=0,451$, $\chi^2=28,4$, $p=0,001$). Установлено резкое увеличение уровня сывороточного IL-8 на IV стадии (cut-point=87,3 пг/мл, $p=0,001$), и медиана времени без прогрессирования составляет 9,8 мес [95% ДИ 8,1-14]. При повышении циркулирующего IL-8 на 1 пг/мл отношение рисков увеличивается в 1,02 раза ($p<0,001$).

Таким образом, установленные уровни циркулирующих в крови IL-8, β -catenin могут быть рассмотрены как прогностические факторы при оценке прогрессирования рака яичников. При этом для дифференциальной диагностики III и IV стадий рака яичников статистическую значимость совместно демонстрировали β -catenin и WISP-1 плазмы крови.

Ключевые слова: рак яичников, сигнальный путь, циркулирующий β -catenin, WISP1, IL-8, время без прогрессирования.

Abstract

Experimental data indicate a role for Wnt/ β -catenin signaling in ovarian cancer progression and chemotherapy resistance. Creating a prognostic model of ovarian cancer outcome based on circulating Wnt signaling components in the blood will allow differentiation of advanced ovarian cancer stages and assessment of metastasis risk.

The aim was to evaluate the prognostic significance of circulating Wnt signaling molecules - β -catenin and WISP1, IL-8 in advanced ovarian cancer.

The level of IL-8, β -catenin and WISP1 (pg/ml) was assessed by ELISA in the blood plasma of 30 primary patients with advanced ovarian cancer stage III-IV according to FIGO. All patients were divided into groups: I - platinum-resistant; II - platinum-sensitive. The control was plasma from somatically healthy women. Statistical processing was carried out using Statistica 13. Analysis of patient progression-free time was carried out using the Cox regression method, and the patient survival function was assessed using the Kaplan-Meier method. A cut-point was defined to extract categories based on the values used in forecasting (Jamovi 2.4.14).

A significant increase in the β -catenin level at stages III and IV of the disease was established compared to the control, without significant differences between the studied parameters depending on sensitivity to standard chemotherapy. The Cox model made it possible to estimate the risk of developing stage IV ovarian cancer based on the β -catenin level in blood plasma ($p=0.033$). Moreover, the risk of developing stage IV ovarian cancer increases with simultaneously elevated levels of β -catenin (more than 28.1) and WISP1 (more than 445) in the blood plasma ($R^2=0.451$, $\chi^2=28.4$, $p=0.001$). A sharp increase in serum IL-8 levels was found at stage IV (cut-point=87.3, $p=0.001$), and the median progression-free time was 9.8 months [95% CI 8.1-14]. With an increase in circulating IL-8 by 1 pg/ml, the odds ratio increases by 1.02 times ($p<0.001$).

Thus, the established levels of circulating IL-8, β -catenin in the blood can be considered as prognostic factors in assessing the progression of ovarian cancer. At the same time, for the differential diagnosis of stages III and IV of ovarian cancer, β -catenin and WISP-1 in blood plasma jointly demonstrated statistical significance.

Keywords: ovarian cancer, signaling pathway circulating β -catenin, WISP1, IL-8, progression-free time.

1 Введение

2 Эпителиальный рак яичников (РЯ) представляет собой самое
3 смертоносное среди гинекологических злокачественных новообразований, с
4 5-летней выживаемостью 20-30% [10], на ранних стадиях которого
5 практически отсутствуют специфические симптомы. В прогрессировании РЯ
6 задействовано множество сигнальных путей, в том числе сложный Wnt-
7 сигналинг. На сегодня показано, что активность Wnt коррелирует со степенью
8 злокачественности, химиорезистентностью, эпителиально-мезенхимальным
9 переходом и плохим прогнозом у пациентов с РЯ [13].

10 β -catenin (CTNNB1) играет двойную роль в клетке. Он является
11 ключевым эффектором сигнального пути Wnt/ β -catenin, будучи
12 коактиватором транскрипции генов-мишеней TCF/LEF, и выступает
13 ключевым компонентом клеточной адгезии на основе кадгерина. Данные
14 литературы подтверждают существование мембранного,
15 цитоплазматического и ядерного пулов CTNNB1 [11]. Нарушение регуляции
16 передачи сигналов Wnt/ β -catenin может вызываться мутациями различных
17 компонентов пути. Считается, что мутации β -catenin являются наиболее
18 распространенными изменениями при раке [3]. Было установлено, что
19 передача сигналов Wnt/ β -catenin в опухолях связана со способностью
20 поддерживать пролиферацию клеток и сохранять стволовость. Также была
21 показана роль Wnt/ β -catenin-сигналинга в ангиогенезе, устойчивости к
22 химиотерапии, метастазированию и метаболизме опухоли, а также в регуляции
23 микроокружения опухоли [6]. Изменение сывороточного уровня β -catenin
24 показано при колоректальном раке [7], остеонекрозе [5], заболеваниях печени
25 [2]. WISP1 (CCN4), секретлируемый белок семейства CCN, является
26 нижестоящим геном-мишенью Wnt/ β -catenin-сигналинга. WISP1
27 экспрессируется в сердце, плаценте, почках, селезенке, легких, яичниках,
28 головном мозге и как матриклеточный белок способен модулировать митоз,
29 остановку роста и миграцию клеток, апоптоз и адгезию. Показано, что
30 абберантная экспрессия WISP связана с различной патологией, в том числе
31 раком. При этом белки WISP могут проявлять как про-, так и
32 противоонкогенные свойства [8]. Повышенная экспрессия WISP выявлена в
33 тканях и клетках РЯ и коррелировала с плохим прогнозом [4].

34 IL-8 – хемотаксический белок, который секретруется несколькими
35 типами клеток, включая неопластические [12]. Показано, что патологическая
36 сверхэкспрессия его коррелирует у онкологических больных с
37 неблагоприятным прогнозом, чувствительностью к химиотерапии и
38 сохраняется на протяжении всего заболевания. При этом экспрессия
39 рецепторов IL-8 в нейтрофилах, макрофагах и эндотелиальных клетках
40 показывает, что аутокринная и паракринная активность IL-8 стимулирует
41 сигнальные пути, в том числе сигналинг Wnt/ β -catenin, способствующие
42 пролиферации, ангиогенезу и миграции эндотелиальных клеток. Установлено,
43 что молекулярные механизмы действия IL-8 способствуют канцерогенезу,
44 развитию опухоли и метастазированию [12].

45 Целью исследования была оценка прогностической значимости
46 циркулирующих молекул Wnt-сигналинга - β -catenin, WISP1 и IL-8 при
47 распространенном РЯ.

48 *Материал и методы.*

49 В исследование были включено 30 пациенток (медиана возраста 60
50 лет), проходившие лечение в Областном клиническом онкологическом
51 диспансере г. Ульяновска в 2020-2023 гг. Критериями включения были
52 впервые выявленный рак яичников на III-IV стадии по FIGO (асцитная форма),
53 цитологически верифицированная серозная high-grade аденокарцинома, общее
54 состояние по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0±2 балла,
55 подписанное информированное согласие и ожидаемая продолжительность
56 жизни более 2 месяцев. На первом этапе лечения пациенты получали
57 неoadъювантную химиотерапию (ХТ) по схеме TP (паклитаксел+цисплатин)
58 от 2 до 4 курсов с интервалом в 3 недели. В последующем выполнялась
59 циторедуктивная операция и адъювантная химиотерапия. Забор крови
60 проводили до начала специфического противоопухолевого лечения. Группой
61 сравнения была плазма соматически здоровых женщин, сравнимых по
62 возрасту с экспериментальной группой (медиана – 56 лет). Исследование
63 одобрено локальным этическим комитетом ИМЭиФК Ульяновского
64 государственного университета (протокол № 6 от 15.06.2020 г.). Методом
65 ИФА в плазме оценивали уровень IL-8 (Набор А-8762, Интерлейкин-8- ИФА-
66 БЕСТ, АО «Вектор-Бест», Россия), бета-катенина (β -catenin) (Набор
67 SEB021Hu Cloud-Clone Corp., КНР) и WISP1 (Набор SEG895Hu Cloud-Clone
68 Corp., КНР).

69 В динамическом наблюдении на фоне и после завершения
70 химиотерапии по схеме TP пациенты были разделены на 2 группы: I –
71 прогрессирование на фоне ХТ (платинорезистентная группа) и ранний
72 рецидив; II – рецидив после 6-ти и более месяцев после окончания ХТ
73 (платиночувствительная группа).

74 Совокупности количественных показателей, распределение которых
75 отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me)
76 и нижнего и верхнего квартилей ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). Исследование выполнялось
77 проспективно, и оценивалось время без прогрессирования (ВБП) для оценки
78 рисков раннего рецидива при распространенных формах РЯ. Анализ ВБП
79 пациентов проводился методом регрессии Кокса и Каплан-Майера. Для
80 выделения категорий на основе значений, используемых в прогнозировании,
81 определяли точку разделения (cut-point). Построение прогностической модели
82 риска исхода злокачественного новообразования выполнялось при помощи
83 метода бинарной логистической регрессии. Статистическая значимость
84 полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 . Качество
85 прогностической модели, полученной с помощью ROC-анализа, оценивалось
86 исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95%
87 доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости (Jamovi
88 2.4.14).

89 *Результаты и обсуждение.*

90 В результате проведенных исследований было установлено значимые
91 по сравнению с контролем изменения уровня β -catenin, WISP1 и IL-8 в плазме
92 крови больных с распространенным РЯ (табл. 1).

93
94 При этом не установлено значимых различий между изучаемыми
95 показателями в плазме крови пациентов с рефрактерной и чувствительной
96 опухолями уровня β -catenin ($p=0,740$); уровня WISP1 ($p=0,695$) и уровня IL-8
97 ($p=0,449$).

98 Анализ полученных данных позволил установить статистически
99 значимое увеличение в плазме крови пациенток с IV стадией заболевания по
100 сравнению с показателями пациенток с III стадией РЯ уровня β -catenin
101 ($p=0,032$), WISP1 ($p=0,007$) и IL-8 ($p=0,001$).

102 *Обсуждение.*

103 Значительный объем данных подтверждает значимость Wnt/ β -catenin-
104 сигналинга в стволовости РЯ, прогрессировании в злокачественную опухоль и
105 устойчивости к химиотерапии. CTNNB1 (catenin- β 1) с одной стороны,
106 является основным эффектором, работающим на более низких уровнях Wnt-
107 сигналинга. С другой - он является ключевым компонентом адгезионных
108 соединений на основе кадгерина.

109 Об активации β -catenin, как на уровне гена, так и на уровне белка при
110 неопластических процессах свидетельствуют результаты ряда исследований *in*
111 *vitro*, при раке шейки матки, раке толстой кишки, РЯ, при В-клеточной
112 лимфоме, при раке легкого. Уровень β -catenin в плазме крови оценивали при
113 остеонекрозе. При этом повышенный уровень биомаркера коррелировал со
114 стадиями острого некроза головки бедренной кости [5]. При определении β -
115 catenin при патологии печени показана корреляция его уровня с параметрами
116 некровоспалительного процесса, с фазой заболевания вирусного гепатита В,
117 что позволяет спрогнозировать развитие гепатоцеллюлярной карциномы.
118 Сывороточная гиперэкспрессия β -catenin является, по мнению ряда авторов,
119 потенциальным маркером обнаружения у пациентов колоректального рака
120 (КРР). Уровень β -catenin при КРР был повышен, но не коррелировал со
121 стадией заболевания [7].

122 Нами установлен повышенный уровень β -catenin в сыворотке крови
123 пациенток с распространенным РЯ. При этом показатели на IV клинической
124 стадии заболевания были значимо ($p=0,032$) выше показателей на III стадии.
125 Мультивариантная модель Кокса показывает возможность оценки риска
126 развития IV стадии заболевания по уровню β -catenin в плазме крови (HR 0,90
127 (0,81-0,99, $p=0,033$). Таким образом, уровень β -catenin в плазме крови может
128 быть рассмотрен как прогностический фактор при оценке прогрессирования
129 РЯ.

130 Цитозольный β -catenin является ключевым посредником между
131 активацией сигналинга Wnt и повышением экспрессии WISP1 –
132 секретлируемого белка семейства CCN. WISP1 экспрессируется во многих

133 органах, в том числе и в яичниках, и участвует в возникновении и развитии
134 злокачественных новообразований различной локализации. Установлена
135 повышенная экспрессия WISP1 в опухолевой ткани РЯ, что коррелировало с
136 плохим прогнозом [8]. Повышенный уровень WISP1 в сыворотке крови
137 обнаружен, при раке предстательной железы [1].

138 Нами установлено, что уровень WISP в сыворотке крови пациенток на
139 III клинической стадии РЯ достоверно не отличается от такового в контроле
140 ($p=0,283$). Однако при прогрессировании у пациентов на IV стадии РЯ
141 сывороточный уровень WISP резко и значимо возрастает и превышает как
142 контрольный ($p=0,001$), так и уровень на III-ей стадии заболевания ($p=0,007$).

143 В унивариантном анализе логистической регрессии для
144 дифференциальной диагностики между III и IV стадией РЯ статистическую
145 значимость совместно демонстрировали β -catenin (OR 0,718 95% ДИ 0,503-
146 1,024, $p=0,047$) и WISP1 плазмы крови (OR 0,980 95% ДИ 0,968-0,993, $p=0,002$).
147 Площадь под кривой (AUC) такой модели составила 0,883, и IV стадия РЯ
148 может быть диагностирована с 91,3% вероятностью (Spec.=1,00, Sens.=0,80)
149 (рис.1). Риск развития РЯ IV стадии возрастает при одновременно
150 повышенных уровнях β -catenin (более 28,1 пг/мл) и WISP1 (более 445 пг/мл) в
151 плазме крови ($R^2=0,451$, $\chi^2=28,4$, $p=0,001$).

152 Ранее было показано, что IL-8 как воспалительный хемокин
153 способствует онкогенезу при злокачественных новообразованиях ряда
154 локализаций. В лабораторных условиях IL-8 способствовал миграции раковых
155 клеток, запуская программу эпителиально-мезенхимального перехода и
156 активировал сигнальный путь Wnt/ β -catenin. Также установлено, что в тканях
157 прогрессирующего серозного РЯ уровень экспрессии IL-8 связан со стадией
158 РЯ, его злокачественностью и метастазами в лимфатических узлах [9]. При
159 оценке нами показателей хемокина IL-8 в сыворотке крови было установлено
160 значимое снижение его уровня по сравнению с контролем у пациентов с III
161 стадией РЯ ($p=0,059$) и резкое увеличение на IV стадии РЯ как по сравнению
162 с контролем ($p=0,001$), так и по сравнению с уровнем IL-8 у пациентов на III
163 стадии заболевания ($p=0,001$).

164 Нами установлено, что при повышении в сыворотке крови уровня IL-
165 8 более 87,3 пг/мл, медиана ВВП составляет 9,8 мес. [95%ДИ 8,1-14]; если
166 сывороточный уровень ниже 87,3 пг/мл, медиана ВВП составляет 13,2 мес.
167 [95%ДИ 11,8-55] (рис.2).

168 При этом при повышении уровня циркулирующего IL-8 на 1 пг/мл,
169 отношение рисков (OR) увеличивается в 1,02 раза (1,0-1,04, $p<0,001$).

170 Выводы. Установленная точка разделения уровня IL-8 для пациентов
171 с медианой ВВП 9,8 мес и 13,2 мес составила 87,3 пг/мл IL-8. Уровень β -catenin
172 в плазме крови может быть рассмотрен как прогностический фактор при
173 оценке риска метастазирования. При этом для дифференциальной
174 диагностики III и IV стадий РЯ статистическую значимость совместно
175 демонстрировали β -catenin и WISP-1 плазмы крови.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Уровень β -catenin, WISP1 и IL-8 в плазме пациентов с распространенным раком яичников (Me (Q1-Q3)).

Table 1. Plasma levels of β -catenin, WISP1 and IL-8 in patients with advanced ovarian cancer (Me (Q1-Q3)).

группы/groups		Показатели/Parameters		
		β -catenin, пг/мл/ β -catenin, pg/ml	WISP1, пг/мл/ WISP1, pg/ml	IL-8, пг/мл/ IL-8, pg/ml
Контроль/control, n=12		12,0 (7,85-13,8)	342,0 (302,0-378,0)	42,6 (35,5-45,5)
Рак яичников/ovarian cancer	III стадия/ III stage, n=14	17,3 (15,9-44,9) $p_1=0,003$	358,0 (320,0-445,0) $p_1=0,283$	26,7 (25,0-28,1) $p_1=0,059$
	IV стадия/ IV stage, n=16	19,9 (17,8-23,1) $p_1=0,001$ $p_2=0,032$	440,0 (434,0-522,0) $p_1=0,001$ $p_2=0,007$	115,0 (109,0-131,0) $p_1=0,001$ $p_2=0,001$
	Платиночувствительная группа/platinum sensitive group, n=13	17,9 (16,9-20,4) $p_1=0,042$	440,0 (348,0-483,0) $p_1=0,021$	55,9 (27,0-108,0) $p_1=0,033$
	Платинорезистентная группа/platinum-resistant group, n=17	17,7 (15,6-19,2) $p_1=0,045$	435,0 (377,0-494,0) $p_1=0,013$	109,0 (26,5-12,5) $p_1=0,029$

**ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ WNT ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ
CIRCULATING TUMOR SIGNALING MOLECULES WNT IN OVARIAN CANCER**

10.46235/1028-7221-17091-CTS

--	--	--	--	--

РИСУНКИ

Рисунок 1. ROC-кривая для регрессионной модели дифференциальной диагностики III и IV стадии рака яичников с учетом β -catenin и WISP1 в плазме крови.

Figure 1. ROC curve for the regression model of differential diagnosis of stage III and IV ovarian cancer taking into account β -catenin and WISP1 in blood plasma.

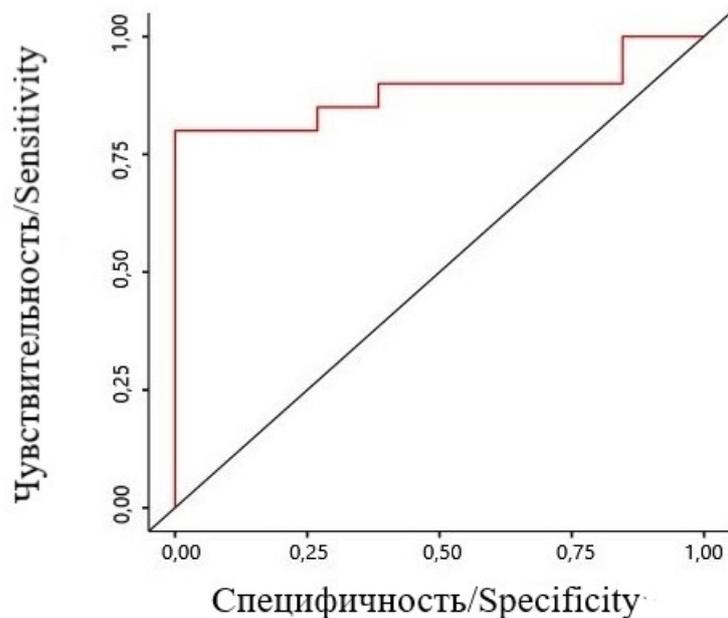
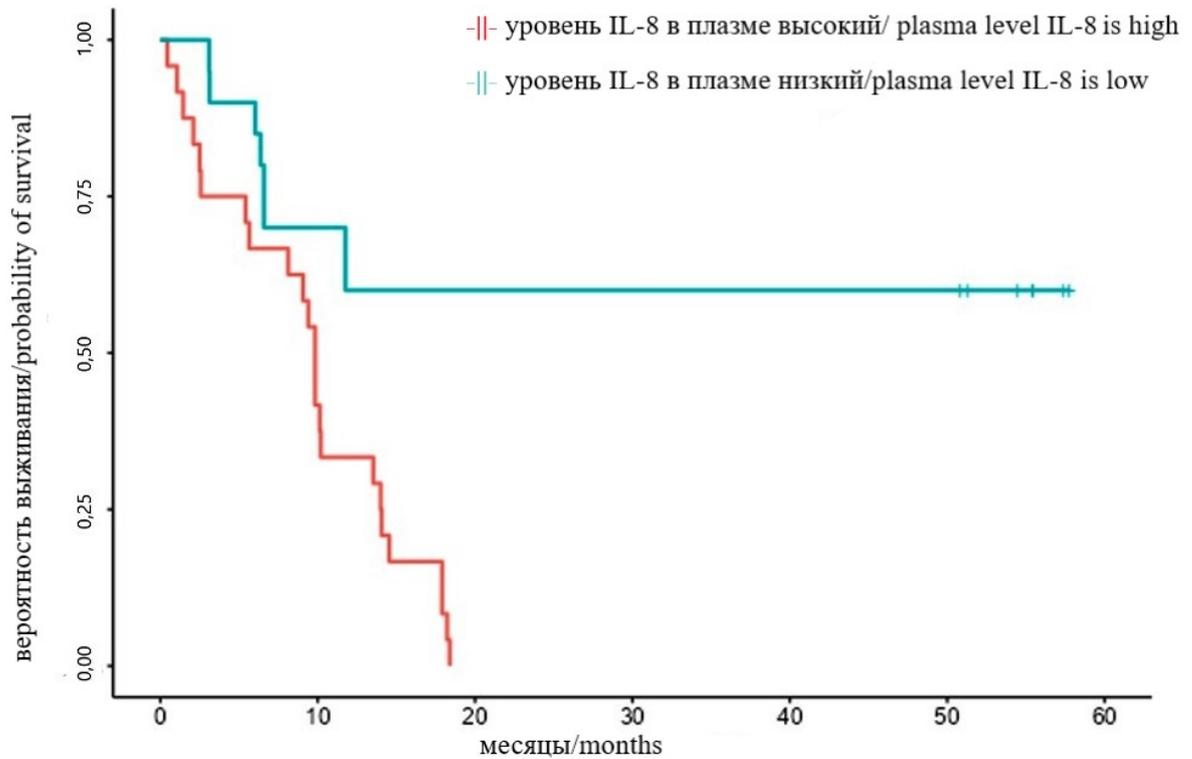


Рисунок 2. Кривая времени без прогрессирования пациентов с раком яичников в зависимости от уровня IL-8 (cut-point=87,3 пг/мл) в плазме крови (Long-rank =0.001).

Figure 2. Progression-free time curve of patients with ovarian cancer depending on the level of IL-8 (cut-point=87.3 pg/ml) in blood plasma (Long-rank=0.001).



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Абакумова Татьяна Владимировна – д.б.н., доцент, профессор кафедры физиологии и патофизиологии, в.н.с. НИТИ им. С.П. Капицы УлГУ

ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет;

адрес: 432017, г.Ульяновск, ул.Архитектора Ливчака, д.2;

телефон: 8(8422)327071;

e-mail: taty-abakumova@yandex.ru

Tatyana V. Abakumova - Doctor of Biological Sciences, Professor at the Department of Physiology and Pathophysiology, Leading Researcher, Scientific Research Technological Institute named S.P. Kapitsa, UISU

Ulyanovsk State University ;

address: 2, Arch.Livchak Str., Ulyanovsk, 432017, Russia;

telephone: 8(8422)327071;

e-mail. taty-abakumova@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Долгова Динара Ришатовна – к.б.н., доцент, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, с.н.с., директор Научно-исследовательского медико-биологического центра НИТИ УлГУ;

Dinara R. Dolgova – Candidate of Biological Sciences, assistant professor at the Department of Physiology and Pathophysiology, Senior Researcher, Director of the Research Medical and Biological Center, Scientific Research Technological Institute named S.P. Kapitsa, UISU.

Антонеева Инна Ивановна – д.м.н., профессор, профессор кафедры физиологии и патофизиологии УлГУ; заведующая отделением онкогинекологии Областного клинического онкологического диспансера г.Ульяновск;

Inna I. Antoneeva - Doctor of medical sciences, Professor, Professor at the department of Physiology and Pathophysiology, UISU, Head of the Department of Oncogynecology of the Regional Clinical Oncological Center, Ulyanovsk.

Мягдиева Ильсея Ринатовна – старший преподаватель кафедры физиологии и патофизиологии, с.н.с., НИТИ УлГУ;

Ilseya R. Myagdieva - head teacher of the Department of Physiology and Pathophysiology, Junior Researcher of Scientific Research Technological Institute named S.P. Kapitsa, UISU.

Генинг Снежанна Олеговна – к.м.н., Ph.D., врач-онколог ООО БестДоктор, г.Москва;

Snezhanna O. Gening – Ph.D., oncologist LLC BestDoctor, Moscow.

Генинг Татьяна Петровна – д.б.н., профессор, зав. кафедрой физиологии и патофизиологии УлГУ;

Tatyana P. Gening - Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Physiology and Pathophysiology, Ulsu.

Бурханова Елизавета Викторовна – студентка 4го курса медицинского факультета специальности «Лечебное дело» УлГУ;

Elizaveta V. Burkhanova – 4th year student of the Faculty of Medicine, specialty “General Medicine”, Ulsu.

Блок 3. Метаданные статьи

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ WNT -
B-CATENIN И WISP1, IL-8 КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ПРИ
РАКЕ ЯИЧНИКОВ

CIRCULATING TUMOR SIGNALING MOLECULES WNT - B-CATENIN AND
WISP1, IL-8 AS PROGNOSTIC BIOMARKERS IN OVARIAN CANCER

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ WNT
ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

CIRCULATING TUMOR SIGNALING MOLECULES WNT IN OVARIAN
CANCER

Ключевые слова: рак яичников, сигнальный путь, циркулирующий β -catenin, WISP1, IL-8, время без прогрессирования.

Keywords: ovarian cancer, signaling pathway circulating β -catenin, WISP1, IL-8, progression-free time.

Иммунологические чтения в Челябинске 2025.

Количество страниц текста – 6,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 2.

13.02.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1.	Chang A.C., Lin L.W., Chen Y.C., Chen P.C., Liu S.C., Tai H.C., et al. The ADAM9/WISP-1 axis cooperates with osteoblasts to stimulate primary prostate tumor growth and metastasis // Int J Biol Sci. 2023. Vol.19, no.3, pp. 760-771.	-	doi: 10.7150/ijbs.77495
2.	Duan L., Yang Q., Yang J., Hu Q., Wang B., Li P., Chen W. Identification of serum β -catenin as a biomarker in patients with HBV-related liver diseases // J Transl Med. 2018. Vol.16, no.1, pp. 265.	-	doi: 10.1186/s12967-018-1645-x
3.	Gonzalez M.E., Brophy B., Eido A., Leonetti A.E., Djomehri S.I., Augimeri G., Carruthers N.J., Cavalcante R.G., Giordano F.,	-	doi: 10.1158/0008-5472.CAN-23-4054

	Andò S., Nesvizhskii A.I., Fearon E.R., Klee C.G. CCN6 Suppresses Metaplastic Breast Carcinoma by Antagonizing Wnt/ β -Catenin Signaling to Inhibit EZH2-Driven EMT // Cancer Res. 2024. Vol. 84, no.19, pp. 3235-3249.		
4.	Graumann J., Finkernagel F., Reinartz S., Stief T., Brödje D., Renz H., et al. Multi-platform Affinity Proteomics Identify Proteins Linked to Metastasis and Immune Suppression in Ovarian Cancer Plasma // Front Oncol. 2019. Vol. 9, pp. 1150.	-	doi: 10.3389/fonc.2019.01150
5.	Huang J., Zhou Y., Xiao W., Deng P., Wei Q., Lu W. Serum β -catenin changes vary among different stages of osteonecrosis of the femoral head: an exploratory biomarker study // BMC Musculoskelet Disord. 2022. Vol. 23, no.1, pp. 434.	-	doi: 10.1186/s12891-022-05399-2

6.	Kalbasi A., Ribas A. Tumour-intrinsic resistance to immune checkpoint blockade // Nat. Rev. Immunol. 2020. Vol. 20, pp. 25–39.	-	doi: 10.1038/s41577-019-0218-4
7.	Li S., Huang M., Liu Q., Wang D., Wu R., Zhang X., Chen W., Duan L. Serum Expression of β -Catenin Is a Potential Detection Marker in Patients with Colorectal Cancer // Dis Markers. 2019. Vol. 2019, pp. 5070524.	-	doi: 10.1155/2019/5070524
8.	Li Y., Wang F., Liu T., Lv N., Yuan X., Li P. WISP1 induces ovarian cancer via the IGF1/ α v β 3/Wnt axis // J Ovarian Res. 2022. Vol. 15, no.1, pp. 94.	-	doi: 10.1186/s13048-022-01016-x
9.	Liu Y., Li W., Luo J., Wu Y., Xu Y., Chen T., et al. Cysteine-Rich Intestinal Protein 1 Served as an Epithelial Ovarian Cancer Marker via Promoting Wnt/ β -Catenin-Mediated EMT and Tumour	-	doi: 10.1155/2021/3566749

	Metastasis // Dis Markers. 2021. Vol.2021, pp.3566749.		
10.	Matulonis U.A., Shapira-Frommer R., Santin A.D., Lisyanskaya A.S., Pignata S., Vergote I., et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study // Ann Oncol. 2019. Vol. 30, no.7, pp. 1080-1087.	-	doi: 10.1093/annonc/mdz135
11.	Nelson W.J. The Glue that Binds Us: The Hunt for the Molecular Basis for Multicellularity // Cell. 2020. Vol. 181, no.3, pp. 495-497.	-	doi: 10.1016/j.cell.2020.03.017
12.	Reddy S.U., Sadia F.Z., Vancura A., Vancurova I. IFN γ -Induced Bcl3, PD-L1 and IL-8 Signaling in Ovarian Cancer: Mechanisms and Clinical Significance // Cancers	-	doi: 10.3390/cancers16152676

	(Basel). 2024. Vol.16, no.15, pp.2676.		
13.	Teeuwssen M., Fodde R. Wnt Signaling in Ovarian Cancer Stemness, EMT, and Therapy Resistance // J Clin Med. 2019. Vol. 8, no.10, pp. 1658.	-	doi: 10.3390/jcm8101658