

Шестакова В.Г., Козловская Ю.В., Нигматуллина Л.И.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И СУБКЛЕТОЧНЫЕ СВЯЗЫВАЮЩИЕ КОМПОНЕНТЫ ЭНДОМЕТРИЯ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава
России

Актуальность:

Молекулярные и субклеточные связывающие компоненты оказывают значительное влияние на физиологию тканей и гомеостаз, контролируя транспортные процессы и влияя на сигнальные пути. Они выполняют функцию регуляции полярности клеток, с помощью которой достигается их пластичность. Семейства соединительных белков составляют большое разнообразие, а отличаются по свойствам и функциям. Основные свойства связывающих компонентов зависят от выполняемой ими функции в ткани. Таким образом белки эндометрия помогают клеткам ткани совершать физиологические изменения для подготовки, наступления и поддержания беременности. Эти сложные процессы сопровождаются изменениями в межклеточных контактах. Нарушение дифференцировки клеток может привести к неудаче имплантации и нарушению развития эмбриона, и может привести к заболеванию эндометрия. В этом обзоре мы опишем ключевые изменения соединительных белков при регуляции клеток эндометрия во время циклов и беременности, а также при патологических состояниях, таких как эндометриоз и карцинома эндометрия.

Ключевые слова: межклеточные контакты, соединительные белки эндометрия, E-кадгерин, бета-катенин, коннексины, клаудины, трансмембранные белки, имплантация эмбриона, эндометриоз, карцинома эндометрия.

Shestakova V.G., Kozlovskaya Y.V., Nigmatullina L.I.

MOLECULAR AND SUBCELLULAR BINDING COMPONENTS ENDOMETRY IN NORMAL AND IN PATHOLOGY

Tver State Medical University

Abstract:

Molecular and subcellular binding components have a significant effect on tissue physiology and homeostasis by controlling transport processes and influencing signaling pathways. They perform the function of regulating the polarity of cells, with the help of which their plasticity is achieved. The families of connective proteins are very diverse and differ in properties and functions. The main properties of the binding components depend on the function they perform in the tissue. Thus, endometrial proteins help tissue cells to make physiological changes to prepare, start and maintain pregnancy. These complex processes are

accompanied by changes in intercellular contacts. Impaired cell differentiation can lead to implantation failure and impaired embryo development, and can lead to endometrial disease. In this review, we describe the key changes in connective proteins in the regulation of endometrial cells during cycles and pregnancy, as well as in pathological conditions such as endometriosis and endometrial carcinoma.

Key words: intercellular contacts, endometrial connective proteins, E-cadherin, beta-catenin, connexins, claudins, transmembrane proteins, embryo implantation, endometriosis, endometrial carcinoma.

Цель исследования: определить функции и значимость основных типов межклеточных контактов ткани эндометрия в норме и при патологии для возможности использования данных соединений как прогностический маркер при ранней диагностике и терапии патологических состояний эндометрия.

Задачи:

1. Проанализировать данные научной литературы с описанием исследований межклеточных взаимодействий в тканях эндометрия;
2. Определить влияние синтеза белков межклеточных соединений на процессы в ткани эндометрия;
3. Выяснить какие различия в синтезе белков могут свидетельствовать о нарушениях процессах в эндометрии;
4. Сделать выводы.

Роль межклеточных взаимодействий в тканях.

Основными участниками клеточных взаимодействий в тканях являются *межклеточные контакты*. Они представляют собой белковые молекулы с различными характеристиками и выполняющие каждый свою функцию. Межклеточные контакты обеспечивают прикрепление клеток друг к другу и элементам внеклеточного матрикса, образование клеточных пластов (тканей) и служат для межклеточной коммуникации.

Межклеточные контакты соединяют клетки друг с другом для поддержания полярности, стабильности и целостности клеток. Поскольку они поддерживают полярность клеток, они играют важную роль в пластичности клеток.

Более того, такие контакты контролируют селективный межклеточный транспорт молекул, а также влияют на сигнальные пути. Благодаря этим функциям межклеточные контакты оказывают значительное влияние на физиологию тканей, гомеостаз и ремоделирование тканей. [7]

Локализация и типы межклеточных контактов:

- *Плотные соединения* расположены в самой верхней части латеральной клеточной мембраны двух соседних клеток, таким образом регулируя межклеточный транспорт между клетками (функция ворот) и поддерживая апикобазальную полярность (функция ограждения).

- Адгезивные соединения и десмосомы соединяют соседние клетки друг с другом. Между тем, адгезивные соединения связаны с внутриклеточными пучками актина, десмосомные бляшки связаны с промежуточными филаментами.
- Щелевые соединения представляют собой межклеточные мембранные каналы, непосредственно соединяющие цитоплазму соседних клеток, что позволяет обмениваться ионами, вторичными мессенджерами и небольшими метаболитами. Канал щелевого соединения состоит из двух полуканалов (коннексонов), каждый из которых состоит из шести белковых субъединиц (коннексинов).
- Гемидесмосомы соединяют внутриклеточные филаменты с базальной пластинкой.

Значимость межклеточных контактов и их составляющих в эндометрии.

Молекулярные компоненты эндометрия помогают клеткам ткани совершать физиологические изменения для подготовки, наступления и поддержания беременности. Гормонально регулируемые циклические изменения в ткани позволяют трансформировать его в рецептивное состояние, что позволяет эмбрионам имплантироваться, прикрепляться и проникать через эпителий в нижележащий компартмент стромальных клеток.

Во время беременности строма эндометрия регулирует проникновение трофобласта и обеспечивает кровоснабжение для питания развивающегося организма. Во время этих процессов люминальные эпителиальные клетки эндометрия претерпевают переход от эпителия к мезенхиме, и, наоборот, в стромальных клетках эндометрия может наблюдаться мезенхимально-эпителиальный переход.

Такие сложные процессы влекут изменения клеточной морфологии, физиологии и функции, которые сопровождаются регулированием межклеточных контактов для удовлетворения различных потребностей эмбриона на каждой стадии развития. Нарушение этого сложного процесса дифференцировки может привести к неудаче имплантации и нарушению развития эмбриона, и может привести к заболеванию эндометрия.

Основные молекулы межклеточного взаимодействия в клетках эндометрия:

- Клаудины (*claudin-1,-2,-3,-4,-5,-7*) синтезируются в эпителиальных клетках эндометрия. Белки клаудин-3, -4 и -7 синтезируются больше в средней секреторной фазе, чем в пролиферативной/ранней секреторной фазой. Синтез белка клаудин-1 и клаудин-5 увеличивается в секреторной фазе.
- Трансмембранные белки плотных контактов *JAM-1 (Junction adhesion molecule)* синтезируются на базолатеральных мембранах просветного и железистого эпителия и *ZO-1 (Zonula occludens)* синтезируются в апикальной части базолатеральной клеточной мембраны эпителия эндометрия, а также в эндотелиальных клетках. Для обоих белков, *JAM-1* и *ZO-1*, никаких изменений в локализации или уровне экспрессии не наблюдается на протяжении всех фаз менструального цикла. [16]

- *E-кадгерин* и *бета-катенин* синтезируются на латеральной мембране железистых эпителиальных клеток во время поздней пролиферативной и ранней лютеиновой фазы, синтез белков уменьшается во время средней и поздней лютеиновой фазы.

E-кадгерин является одной из важных молекул эпителиальной адгезии, которая играет решающую роль в поддержании полярности эпителиальных клеток с помощью нарушения плотных соединений и реорганизации систем цитоскелета.

- Белки щелевых контактов *коннексины Cx26, Cx32, Cx43*

Увеличение синтеза коннексина *Cx26* наблюдается в эпителиальных клетках эндометрия во время пролиферативной фазы, однако перестает синтезироваться в секреторную фазу, включая рецептивное окно. Для белка *Cx32* характерна слабая экспрессия в базальной части эпителиальных клеток, которая снижается во время рецептивной фазы. [13] В отличие от плотных и адгезионных соединений щелевые контакты присутствуют в стромальных клетках эндометрия. Эти каналы состоят из белка *Cx43*. Подобно другим коннексинам эндометрия, уровень белка *Cx43* в стромальных клетках эндометрия также снижается во время секреторной фазы. [8]

Функционирование межклеточных контактов эндометрия в течение цикла.

В течение всего менструального цикла оба отдела эндометрия, эпителиальные и стромальные клетки претерпевают изменения, которые регулируются гормонами, для подготовки эмбриона к имплантации. Люминальный эпителий трансформируется из невосприимчивого в рецептивное состояние, что делает возможной адгезию и инвазию трофобласта, в то время как железистый эпителий производит компоненты маточной жидкости, необходимые для выживания эмбриона. Параллельно стромальные клетки дифференцируются в прецедуальные клетки, готовясь к инвазии трофобластов.

Межклеточные контакты эндометрия регулируют проницаемость эпителиальных клеток, контролирующую обмен между просветом матки и эндометрием, тем самым создавая среду, которая необходима для имплантации эмбриона. Межклеточные контакты участвуют в своевременной регуляции преобразования просветного (люминального) эпителия в рецептивное состояние, при котором этот физический барьер преодолевается бластоцистой. [7]

Пре-рецептивный, рецептивный и пост-рецептивный эндометрий.

Пре-рецептивный просветный эпителий не активен для адгезии из-за наличия антиадгезивных факторов, включая гликокаликс, поляризованный эпителий и боковые соединения, которые плотно скрепляют клетки друг с другом. В течение пре-рецептивной фазы железистый эпителий становится высокосекреторным, клетки естественных киллеров размножаются и

макрофаги проникают в эндометрий. Для того, чтобы стать восприимчивым, просветный эпителий претерпевает значительные изменения: эпителиальные ферменты и ферменты, секретируемые бластоцистами, посттрансляционно модифицируют гликокаликс; эпителий претерпевает эпителиально-мезенхимальный переход, становясь менее поляризованным с меньшим количеством боковых соединений, и изменяется состав факторов адгезии на просветной эпителиальной поверхности. Пиноподы появляются на поверхности просветного эпителия в начале рецептивной фазы. Связь между бластоцистами и просветным эпителием дополнительно увеличивает восприимчивость. Децидуализация инициируется прогестероном в стромальных клетках, прилегающих к кровеносным сосудам, и в сосудистых мезенхимальных стволовых клетках. Эти клетки претерпевают мезенхимно-эпителиальный переход, для того чтобы стать округлыми секреторными клетками, экспрессирующими децидуальные маркеры, такие как пролактин и инсулиноподобный белок, связывающий фактор роста 1. Децидуальные клетки секретируют факторы (как гормоны, цитокины, хемокины, липиды), которые действуют синхронно и слаженно, создавая волну децидуализации по всему эндометрию. [3]

Межклеточные соединения и их роль в имплантации эмбриона.

Количество синтезируемых соединительных белков и их локализация изменяются на протяжении всего цикла, особенно в эпителиальном компартменте, из-за гормонально регулируемой трансформации функции эндометрия. Контроль проницаемости эпителия матки при создании оптимальной среды для развивающегося эмбриона и регулирование восприимчивости эндометрия, чтобы позволить или предотвратить имплантацию эмбриона, могут быть ключевыми функциями соединительных компонентов в матке. Несмотря на то, что морфология плотных контактов указывает на их функцию в эпителии, синтез клаудина является параметром, который в конечном итоге определяет характеристики проницаемости. Таким образом, комбинация и соотношение различных клаудинов может быть ключевым фактором, контролирующим имплантацию эмбриона.

Однако полная децидуализация стромальных клеток происходит только во время беременности. Здесь децидуальная оболочка играет важную роль в имплантации и развитии эмбриона. Таким образом, количество и распределение соединительных белков может значительно измениться в процессе имплантации.

Во время лютеиновой фазы менструального цикла эндометрий трансформируется в восприимчивое состояние, что обеспечивает адгезию и инвазию трофобласта. Однако для успешной имплантации экспрессия генов в эндометрии дополнительно регулируется имплантирующейся бластоцистой посредством точно синхронизированных взаимодействий эмбриона и эндометрия. В этот процесс вовлечены оба отдела эндометрия: с одной стороны, эпителий должен обеспечивать адгезию эмбриона и инвазию через эпителий, с другой стороны, стромальные клетки должны

трансформироваться в клетки децидуальной оболочки, которые регулируют инвазию трофобластов и обеспечивают кровоснабжение плаценты, необходимое для питания эмбриона. [17]

Распределение и функция различных соединительных белков еще полностью не изучены, хотя их важность в процессе имплантации и беременности огромна. Поскольку эти ранние взаимодействия эмбриона и матери не могут быть исследованы на людях, были проведены многочисленные исследования на различных видах животных, большинство из них на моделях мышей. Было описано, что десмосомы, гемидесмосомы и адгезивные соединения уменьшаются в доимплантационном периоде, предположительно способствуя инвазии трофобластов через эпителиальный барьер. Однако, когда E-кадгерин был условно нокаутирован в матке, у этих мышей обнаружилась невозможность имплантации, предположительно из-за нарушения адгезии бластоцисты к просветному эпителию. [11]

Решающей функцией соединительных компонентов в эпителиальной оболочке матки может быть контроль проницаемости эпителия и среды эндометрия, а также регулирование адгезии трофобласта и проникновения через эпителиальную ткань. Плотные межклеточные соединения - единственные соединительные комплексы, которые сохраняются в течение периода имплантации. Напротив, выработка компонентов адгезии и щелевых контактов уменьшается перед имплантацией для инвазии трофобласта через эпителиальный барьер, исключение - E-кадгерин, он необходим для успешного прикрепления бластоцисты.

При подготовке к имплантации эмбриона не только эпителий матки должен дифференцироваться в рецептивное состояние, чтобы обеспечить адгезию и инвазию трофобласта, но и стромальные клетки эндометрия также проходят сложный процесс дифференцировки. Они трансформируются в децидуальные клетки, которые регулируют инвазию трофобласта, могут участвовать в отборе компетентных эмбрионов и, более того, поддерживают ангиогенез для создания обширной сосудистой сети, которая необходима для кровоснабжения плаценты и успешного эмбрионального развития. Таким образом, процесс децидуализации необходим для успешной имплантации и развития эмбриона. Во время этого процесса стромальные клетки эндометрия претерпевают фенотипические изменения, напоминающие мезенхимально-эпителиальный переход, сопровождающийся изменениями в экспрессии и локализации многочисленных межклеточных контактных белков. [7]

Межклеточные соединения и их роль в патогенезе эндометрия.

Эндометриоз характеризуется ростом эндометриоидной ткани вне полости матки и поражает 10–15% женщин репродуктивного возраста и до 50% женщин, обращающихся за лечением бесплодия. Несмотря на то, что это доброкачественное заболевание эндометрия, оно приводит к серьезным клиническим симптомам.

Одной из причин эктопической колонизации и роста ткани эндометрия может быть несоответствующая дифференцировка клеток эндометрия,

приводящая к увеличению адгезивности и инвазивности эндометриоидной ткани. Это нарушение дифференцировки может повлиять на переход от эпителия к мезенхиме или от мезенхимы к эпителию в ткани эндометрия, что физиологически сопровождается регулируемой экспрессией межклеточных соединительных комплексов. Исследования показывают, что плотные контакты отсутствуют или изменены в эндометриоме по сравнению с эутопическим эндометрием. Описывается значительно низкий синтез клаудина-3 и клаудина-4 при эндометриоме яичников по сравнению с эутопическим эндометрием. [12]

Роль E-кадгерина в патогенезе эндометрия.

Одним из отличительных признаков перехода от эпителия к мезенхиме является функциональная потеря экспрессии E-кадгерина в эпителиальных клетках. Снижение экспрессии E-кадгерина, а также альфа- и бета-катенина наблюдается при перитонеальном и яичниковом эндометриозе по сравнению с эутопическим эндометрием.

Исследования показывают, что количество E-кадгерин-отрицательных эпителиальных клеток было увеличено при перитонеальном эндометриозе по сравнению с эутопическим эндометрием и что такие клетки демонстрировали инвазивный рост. Таким образом, нарушение экспрессии E-кадгерина может составлять решающий механизм в патогенезе эндометриоза за счет увеличения инвазивности эндометриоидных клеток. [4,5]

Роль коннексинов Cx26, Cx32 и Cx43 в патогенезе эндометрия.

Неправильная дифференцировка ткани эндометрия у пациентов с эндометриозом коррелирует с aberrантной экспрессией коннексинов щелевого соединения. В эутопическом эндометрии женщин с эндометриозом наблюдается значительное снижение синтеза Cx43, что коррелирует с уменьшением физиологического межклеточного взаимодействия. Параллельно в этих клетках нарушалась децидуализация, что подтверждает роль нарушенной децидуализации в патогенезе эндометриоза.

Аберрантное распределение белков коннексина также описано при эктопических поражениях эндометрия. Синтез белка Cx43 увеличивается в эндометриоидных тканях, синтез белка Cx26 значительно снижается, а Cx32 не обнаруживается. При эндометриоидных поражениях белок Cx43, который в норме экспрессируется в стромальных клетках эндометрия, не синтезируется.

Изменения в межклеточном взаимодействии могут вносить вклад в изменение программы дифференцировки как эпителиального, так и стромального компартмента эндометрия. Изменение синтеза различных соединительных белков может поддерживать инвазивные свойства эндометриоидной ткани и способствовать ее росту на эктопических локализациях. Такие нарушения могут способствовать развитию бесплодию. [9]

Роль межклеточных соединений в патогенезе карциномы эндометрия.

Карцинома эндометрия - одно из наиболее часто диагностируемых гинекологических злокачественных новообразований. Основываясь на клинических и гистопатологических критериях, он подразделяется на два подтипа.

- Эндометриоидная аденокарцинома тип I, на которую приходится около 80% случаев, является эстроген-зависимой, характеризуется сложной и атипичной гиперплазией эндометрия
- Карцинома эндометрия типа II включает серозно-папиллярный и светлоклеточный типы клеток и является более агрессивной и эстроген-независимой

Изменения в межклеточных контактах играют важную роль в патогенезе и прогрессировании рака. Это связано с тем, что они участвуют в передаче сигналов, регулирующих экспрессию генов. [6]

Роль белков клаудина в патогенезе карциномы эндометрия.

При аденокарциноме эндометрия наблюдается морфологическое нарушение плотных контактов. В аденокарциноме эндометрия белки клаудин-3 и клаудин-4 синтезируются больше с изменением клиничко-патологических особенностей ткани, прогрессируя от простого к сложному и от атипичной гиперплазии к эндометриоидной карциноме. Есть предположение, что повышенный уровень клаудина предшествует нарушению плотных контактов. Значительное повышение уровня клаудина-3, -4 и -7 по сравнению с нормальными клетками эндометрия обнаруживается в первичной культуре серозно-папиллярных клеток опухоли эндометрия, наиболее агрессивной разновидности эстроген-независимой карциномы эндометрия II типа. Наблюдается снижение синтеза клаудина-5 в этих опухолевых клетках.

Интересно, что синтез белков клаудина разных подтипов может отличаться при разных типах рака эндометрия. При оценке с помощью иммуногистохимии было обнаружено низкое содержание белка клаудина-1 и высокое содержание белка клаудина-2 при гиперплазии и эндометриоидной аденокарциноме (тип I), однако при серозно-папиллярной аденокарциноме (тип II) были обнаружены высокие уровни клаудина-1 и низкие уровни клаудина-2. [15]

Роль белка E-кадгерина в патогенезе карциномы эндометрия.

В настоящее время хорошо изучена роль молекул адгезии E-кадгерина и бета-катенина, в канцерогенезе карциномы эндометрия, и предполагается, что определение экспрессии этих белков может быть использовано как прогностический маркер.

Исследователи пришли к выводам, что низкая экспрессия E-кадгерина коррелирует с увеличением агрессивности, плохой дифференцировкой и глубокой инвазией миометрия в карциноме. Также было обнаружено, что E-кадгерин больше синтезируется при эндометриоидной аденокарциноме, чем в серозно-папиллярных или светлоклеточных опухолях. Интересно, что

высокий уровень E-кадгерина был связан со снижением смертности и прогрессированием заболевания, и частотой рецидивов заболевания и, таким образом, связан с лучшим прогнозом. [1,2]

Роль белков коннексинов Cx26, Cx32 и Cx43 в патогенезе карциномы эндометрия.

Нарушение контакта между щелевыми соединениями или абберрантная экспрессия коннексинов является одним из звеньев патогенеза канцерогенеза. При гиперплазии и карциноме эндометрия снижается синтез белков Cx26 и Cx32 в эпителии эндометрия, а также Cx43 в стромальных клетках эндометрия и, как следствие, нарушается коммуникация щелевого межклеточного контакта. Исследования показали, что во процессе канцерогенеза эндометрия нарушение межклеточной коммуникации через щелевые соединения может происходить на относительно ранних стадиях. Корреляция между снижением синтеза коннексина и прогрессированием рака была подтверждена тем, что активация рецептора эстрогена-альфа, являющаяся основным этиологическим фактором, связанным с развитием гиперплазии эндометрия и аденокарциномы, нарушает межклеточную коммуникацию щелевого соединения и экспрессию коннексинов Cx26 и Cx32 в клетках карциномы эндометрия. [13]

Роль белка бета-катенина в патогенезе карциномы эндометрия.

Интересно, что синтез белка бета-катенина снижается с увеличением степени злокачественности рака эндометрия. Более того, мутации в гене β -катенина (*CTNNB1*) приводят к снижению межклеточной адгезии, и они были зарегистрированы примерно в 15% эндометриоидных карцином. Поскольку бета-катенин является фактором транскрипции, который участвует в пути передачи сигнала WNT, который, в свою очередь, является решающим для канцерогенеза, он может проявлять свой эффект через этот путь передачи сигнала. [10]

Белки межклеточных контактов могут оказывать значительное влияние на патогенез рака эндометрия. Помимо обеспечения правильной клеточной структуры, они могут регулировать сигнальные пути, участвующие в патогенезе и прогрессировании рака эндометрия, и, таким образом, могут представлять собой многообещающие прогностические инструменты для диагностики и терапии рака.

Выводы:

- Межклеточные соединения очень специфичны и регулируют процессы, происходящие при физиологических изменениях в эндометрии, а также при патологических состояниях.
- Взаимодействие компонентов различных межклеточных соединений играет важную роль в различных физиологических состояниях эндометрия.

- Несмотря на их специфическую функцию в межклеточном взаимодействии, они могут регулировать сигнальные пути, тем самым влияя на экспрессию генов в различных компартментах ткани эндометрия.
- Генетические дефекты и нарушение регуляции межклеточных взаимодействий могут вызывать нарушение имплантации и развитие эмбриона.

Литература.

1. Abouhashem et al. «Prognostic implications of epithelial to mesenchymal transition related proteins (E-cadherin, Snail) and hypoxia inducible factor 1 α in endometrioid endometrial carcinoma» Ann Diagn Pathol. 2016
2. Carico et al. «E-cadherin and alpha-catenin expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium» Anticancer Res. 2010
3. Evans et al. «Fertile ground: human endometrial programming and lessons in health and disease» Nature Reviews Endocrinology. 2016
4. Fujimoto et al. «Expression of E-cadherin, alpha- and beta-catenin mRNAs in ovarian endometriosis» Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996
5. Gaetje et al. «Nonmalignant epithelial cells, potentially invasive in human endometriosis, lack the tumor suppressor molecule E-cadherin» Am J Pathol. 1997
6. Graham et al. «Connexins and Pannexins: Important Players in Tumorigenesis, Metastasis and Potential Therapeutics» Int J Mol Sci. 2018
7. Grund et al. «Direct Cell–Cell Interactions in the Endometrium and in Endometrial Pathophysiology» Int J Mol Sci. 2018
8. Jahn et al. «Expression of gap junction connexins in the human endometrium throughout the menstrual cycle» Hum Reprod. 1995
9. Jie Yu et al. «Reduced connexin 43 in eutopic endometrium and cultured endometrial stromal cells from subjects with endometriosis» Mol Hum Reprod. 2014
10. Kobayashi et al. «Mutations of the beta-catenin gene in endometrial carcinomas» Jpn J Cancer Res. 1999
11. Massimiani et al. «Molecular Signaling Regulating Endometrium–Blastocyst Crosstalk» nt. J. Mol. Sci. 2020

12. Pan et al. «Altered expression of claudin-3 and claudin-4 in ectopic endometrium of women with endometriosis» *Fertil Steril*. 2009
13. Saito et al. «Overexpression of estrogen receptor-alpha gene suppresses gap junctional intercellular communication in endometrial carcinoma cells» *Oncogene*. 2004
14. Saito et al. «Co-ordinated expression of connexins 26 and 32 in human endometrial glandular epithelium during the reproductive cycle and the influence of hormone replacement therapy» *Int J Cancer*. 1997
15. Sobel et al. «Claudin 1 differentiates endometrioid and serous papillary endometrial adenocarcinoma» *Gynecol Oncol*. 2006
16. Volker et al. "Redistribution of adhering junctions in human endometrial epithelial cells during the implantation window of the menstrual cycle" *Histochem Cell Biol*. 2012
17. Wang et al. «Chapter 2 - mTOR: The Master Regulator of Conceptus Development in Response to Uterine Histotroph During Pregnancy in Ungulates» *Translating Critical Pathways into Novel Therapeutic Strategies*. 2016