

Charakterizácia nových diagnostických cieľov endometriálneho karcinómu

Tereza Kuracinová

Ústav patologickej anatómie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave

Endometriálny karcinóm patrí medzi najčastejšie malignity u žien a jeho incidencia narastá s vekom. Významnú úlohu zohráva aj genetická predispozícia. V posledných rokoch sa diagnostika posunula od tradičnej histologickej klasifikácie k molekulárnej typizácii. Práve molekulárna typizácia umožňuje lepšie porozumieť biologickým mechanizmom a variabilite tohto ochorenia, čo prispieva k personalizovanej terapii a zlepšeniu klinických výsledkov. Glykány, ktoré sú súčasťou glykoproteínov a glykolipidov, hrajú významnú úlohu v nádorovej biológii. Ich modifikácie môžu ovplyvňovať bunkovú adhéziu, migráciu a invazivitu, čo priamo súvisí s metastázovaním nádorov. Zmeny v glykozylácii môžu tiež meniť vlastnosti nádorovo-asociovaných antigénov, čo má význam pre diagnostiku a monitorovanie progresie ochorenia. Lektíny sa využívajú na identifikáciu a charakterizáciu špecifických glykanových štruktúr na povrchu nádorových buniek. Tieto techniky umožňujú nielen lepšie pochopenie biologických vlastností nádorov, ale aj vývoj nových diagnostických nástrojov a terapeutických prístupov. Použitie lektínov poskytuje detailné informácie o glykozylačných zmenách spojených s endometriálnym karcinómom, čo môže viesť k identifikácii nových biomarkerov a terapeutických cieľov. Celkový prístup, ktorý zahŕňa molekulárnu klasifikáciu, štúdium glykánov a využitie lektínov, predstavuje sľubnú cestu pre zlepšenie diagnostiky a liečby endometriálneho karcinómu.

Kľúčové slová: nádory endometria, molekulárna typizácia, glykozylácia, glykokód

Characterization of new diagnostic targets for endometrial cancer

Summary

Endometrial carcinoma is one of the most common malignancies in women, with incidence increasing with age and obesity. Genetic predisposition also plays an important role. In recent years, diagnostic practice has shifted from traditional histological classification to molecular typing. Molecular typing enables a better understanding of the biological mechanisms and heterogeneity of this disease, thereby contributing to personalized therapy and improved clinical outcomes. Glycans, which are components of glycoproteins and glycolipids, play a crucial role in tumor biology. Their modifications can influence cell adhesion, migration, and invasiveness, processes directly related to tumor metastasis. Alterations in glycosylation may also affect the properties of tumor-associated antigens, which is important for diagnosis and monitoring of disease progression. Lectins are widely used to identify and characterize specific glycan structures on the surface of tumor cells. These techniques not only allow a deeper insight into the biological properties of tumors but also support the development of novel diagnostic tools and therapeutic approaches. The application of lectins provides detailed information on glycosylation changes associated with endometrial cancer, potentially leading to the identification of new biomarkers and therapeutic targets. An integrated approach combining molecular classification, glycan analysis, and lectin-based techniques represents a promising strategy for improving the diagnosis and treatment of endometrial carcinoma.

Keywords: endometrial tumours, molecular typing, glycosylation, glycode

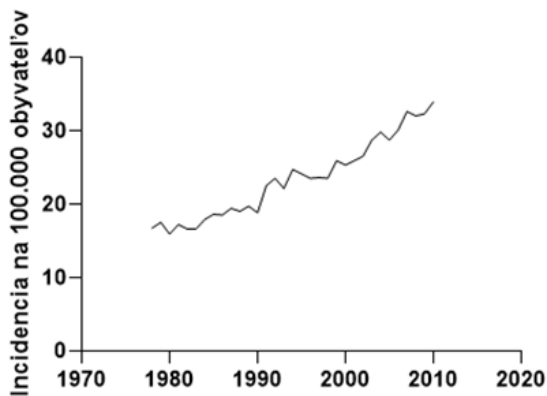
NewsLab, 2025, roč. 15 (2): 25-29

Úvod

Karcinóm endometria (EC) sa vyvíja z vnútornej epitelovej výstelky endometria a patrí medzi najčastejšie gynekologické malignity. Ide o šiestu najčastejšiu malignitu u žien na celom svete. Vek, nadváha, neskorá menopauza a genetické faktory sú hlavnými rizikovými faktormi pre vznik tohto ochorenia (1). Na Slovensku sa prípady karcinómu maternice zaznamenávajú už po tridsiatom roku života, čo je skôr než vo väčšine krajín. Podľa štatistík Global Cancer Statistics 2020 (GLOBOCAN) bolo v roku 2020 diagnostikovaných 417 367 nových prípadov a zaznamenaných 97 370 úmrtí. Najvyšší počet nových prípadov sa vyskytol v Severnej Amerike, východnej a

severnej Európe, pričom najviac úmrtí bolo vo východnej Európe. Podľa údajov Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) na Slovensku bolo v roku 2020 diagnostikovaných 990 nových prípadov nádorov endometria, pričom v roku 2021 ich počet vzrástol na 1101. V rámci Európskej únie je Slovensko na piatom mieste v počte prípadov rakoviny maternice, po Litve, Českej republike, Lotyšsku a Bulharsku, s kumulatívnou prevalenciou 487 prípadov na 100 000 obyvateľov. Výskyt rakoviny maternice na Slovensku neustále rastie a za posledných 30 rokov sa viac ako zdvojnásobil (Obr. 1). Vekovo štandardizovaná miera (ASR) vzrástla o 65 %, čo poukazuje na vysoký výskyt tohto ochorenia nezávisle od rozdielov v starnutí populácie v rámci EÚ (2, 3)

Kategorizácia karcinómu endometria je založená na histologickej klasifikácii podľa WHO, ktorá zohľadňuje histologické znaky aj klinické charakteristiky. V roku 1983 navrhol Bokhman dualistický model tumorigenézy v tkanive endometria na základe klinicko-patologických pozorovaní a rozdelil nádory na typ I (low-grade, LG) a typ II (high-grade, HG). LG skupina zahŕňa tumory, ktoré sú stimulované estrogénom a vznikajú z proliferujúceho hyperplastického endometria. Nadmerná prítomnosť estrogénu spôsobuje hyperpláziu bez atypií, pričom endometrium je funkčne normálne, ale reaguje na prebytok hormónu. Tieto bunky môžu mutovať do prekancerózných lézií s dysplastickými zmenami, ktoré sa ďalej klasifikujú ako atypická hyperplázia. Zvýšená hladina estrogénu v kombinácii s mutáciami vedie ku vzniku endometriálnej intraepiteliálnej neoplázie (EIN), u ktorej sa riziko vzniku karcinómu zvyšuje až na 40 %. Typ II je nezávislý od estrogénu a až v 90 % prípadov je charakteristickou prítomnou mutáciou TP53 (4).



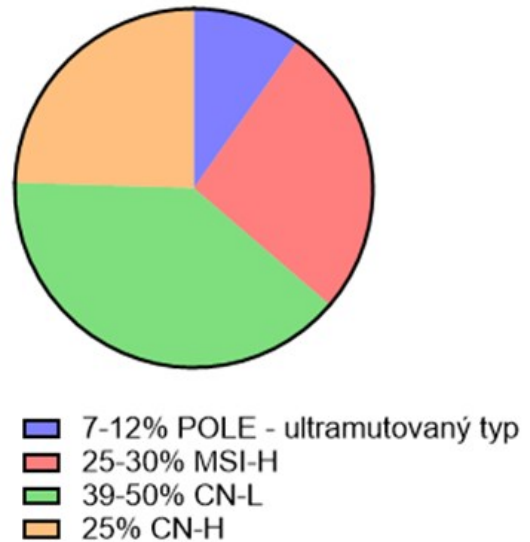
Obr. 1: Incidencia nádorov maternice sa v SR za posledných 30 rokov zdvojnásobila (ECIS, 2024)

Genetická klasifikácia nádorov endometria

Analýza The Cancer Genome Atlas (TCGA) charakterizovala endometriálny karcinóm (EC) pomocou sekvenovania a genomickej a proteomickej analýzy, pričom výsledky poskytli komplexné informácie o molekulárnych zmenách. Identifikované boli štyri prognosticky významné skupiny EC: s mutáciou polymerázy ϵ (POLE), s mikrosatelitovou nestabilitou (MSI – s poruchou v mismatch repair systéme), s nízkou variabilitou počtu kópií (CNL) a s vysokou variabilitou počtu kópií (CNH) (Obr. 2). Každá skupina má odlišné klinické, patologické a molekulárne charakteristiky, ktoré významne ovplyvňujú prognózu choroby. Identifikácia postihnutej molekulárnej dráhy je kľúčová pri určovaní správania sa tumoru, nezávisle od jeho histologického vzhľadu (5).

Pacientky s mutáciou POLE majú najlepšiu prognózu, dokonca aj pri vysokom grade nádoru, zatiaľ čo CNH (najčastejšie TP53-abnormálne) nádory majú najhoršiu prognózu. Skupiny MSI/MMR-deficientné a CNL majú intermediárnu prognózu (Obr. 3). Táto molekulárna

klasifikácia predstavuje zásadný nástroj pri výbere optimálnej terapie (6).



Obr. 2: Distribúcia molekulárnych typov EC

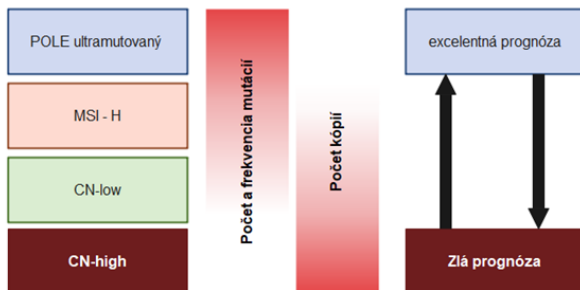
Prvá skupina, tzv. ultramutované nádory s mutáciou POLE, predstavuje najmenšiu skupinu v rámci molekulárnej typizácie. Väčšinu prípadov tvorí endometrioidný karcinóm, hoci sa môže vyskytovať aj serózný, svetlobunkový alebo zmiešaný typ. U väčšiny pacientok sa zachytávajú skoré štádiá s charakteristikami typickými pre nízkorizikové ochorenie (7, 8). Malá časť pacientok môže vykazovať high-grade histologické znaky, avšak celkovo POLE-ultramutované endometriálne karcinómy majú veľmi priaznivé klinické výsledky (7).

Druhá skupina s vyššou incidenciou zahŕňa nádory s mikrosatelitovou nestabilitou (MSI), ktorá vzniká v dôsledku defektu v systéme opravy nesprávne spárovaných báz (MMR – mismatch repair). MSI sa vyskytuje u 20–40 % prípadov EC a súvisí aj s hereditárnymi nádorovými syndrómami, predovšetkým s Lynchovým syndrómom, ktorý predstavuje až 25 % MSI prípadov. Somatické mutácie sa môžu vyskytovať v génoch MMR systému (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM), pričom najčastejším mechanizmom je hypermetylácia promotóra génu MLH1 (9). Nádory s defektným MMR sa vyznačujú vyššou mutačnou záťažou a majú intermediárnu prognózu s vyšším rizikom recidívy (10, 11).

Tretia skupina, tzv. copy-number low (CNL), nezahŕňa špecifický molekulárny profil. Tieto nádory nemajú mutáciu v géne POLE, ani abnormálnu expresiu TP53, ani defektný MMR. Ide predovšetkým o low-grade nádory s nižším mutačným zaťažením. Najčastejšie sa vyskytujú mutácie génov PTEN, CTNNB1, PIK3CA, ARID1A a KRAS (12).

Štvrtá skupina, tzv. copy-number high (CNH), zahŕňa serózný typ a high-grade endometrioidné karcinómy. Tieto

nádory sa vyznačujú mutáciami v géne TP53, neprítomnosťou mutácií POLE a mikrosatelitovou stabilitou. Majú nepriaznivé klinické výsledky, keďže väčšina pacientok má už v čase diagnózy diseminované mimomaternicové štádium s vysokým rizikom recidívy (13).



Obr. 3: Distribúcia rôznych molekulárnych typov EC v súvislosti s frekvenciou mutácií a prognózou

Postup pre zaradovanie endometriálneho karcinómu (EC) podľa molekulárnej klasifikácie sa označuje ako ProMisE (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer). Táto klasifikácia rozdeľuje pacientky s EC na základe postupného testovania mutácií a proteínovej expície, pričom výsledkom je presné zaradenie pacientky (14). Ukazuje sa však, že niektoré pacientky s EC majú mutácie vo viacerých molekulárnych znakoch, a tieto prípady unikajú odporúčanému zaradeniu, čo v praxi sťažuje molekulárnu klasifikáciu. Takéto prípady sa označujú ako EC s multiplícnym klasifikátorom (15).

Glykozylačné zmeny na nádorových bunkách

Sacharidy (glykány) sú prítomné na povrchu buniek a na väčšine sekretovaných aj membránovo viazaných proteínov a lípidov (16) a zohrávajú úlohu v niekoľkých kľúčových bunkových funkciách, ako sú vývoj, rast, udržiavanie a prežitie organizmu (17). Glykány tvoria glykokonjugáty, medzi ktoré patria glykoproteíny, glykolipidy, proteoglykány a glyko-sphingolipidy. Tieto vznikajú v endoplazmatickom retikule (ER) a Golgijho aparáte, ale aj v jadre, cytoplazme a mitochondriách (18). Glykoproteíny sa vytvárajú naviazaním proteínu na monosacharid prostredníctvom N- alebo O-väzby aminokyseliny (19).

Takto vzniknuté glykokonjugáty formujú na povrchu buniek glykokalyx, ktorý sprostredkúva interakcie medzi vnútrobunkovými a vonkajšími signálmi (20). Nádorové tkanivá majú výrazne zmenený glykokalyx, čo je výsledkom porušenej glykozylácie a vedie k expresii nádorovo asociovaných antigénov (21). Zmeny glykozylácie zahŕňajú nedostatočnú alebo nadmernú expresiu prirodzene sa vyskytujúcich glykánov, ako aj neoexpresiu glykánov obmedzených na embryonálne tkanivá (22).

Tieto zmeny v glykozylácií nádorových buniek sú spôsobené viacerými faktormi:

1. dysreguláciu na transkripčnej úrovni, čo vedie k pod- alebo nadmernej expresii glykozyltransferáz, k dysregulácii chaperónov a/alebo k zmene aktivity glykozidáz,
2. zmenami v terciárnej konformácii peptidovej kostry vznikajúceho glykánového reťazca,
3. variabilitou substrátov akceptorov, ako aj dostupnosťou a množstvom sacharidových nukleotidových donorov a kofaktorov,
4. zmenami v expresii glykánov v dôsledku alterovanej expície a lokalizácie relevantných glykozyltransferáz v Golgijho aparáte (23, 24).

Tumor-asociované glykány pozorované pri karcinóme endometria

Glykány na povrchu buniek sú priamo ovplyvňované procesom glykozylácie, pričom práve jej zmeny v nádorových bunkách sa podieľajú na zmenách biologického správania sa týchto buniek. Onkogénne zmeny v glykozylácií vedú k vzniku tumor-asociovaných glykánov, ktoré môžu slúžiť ako biomarkery pre rôzne typy nádorov (25).

MUC1 a CD44 menia štruktúru a funkciu glykoproteínov vrátane signálnych dráh podporujúcich nádorovú progresiu. MUC1 je vysoko glykozylovaný glykoproteín, ktorý zvyšuje signalizáciu cez EGFR a aktivuje MAPK a PI3K dráhy, čo vedie k proliferácii buniek. Zvýšená expresia EGFR v EC je asociovaná s horšou prognózou (26). CD44 je glykoproteín sprostredkujúci adhéziu medzi nádorovými a hostiteľskými bunkami a súčasne ovplyvňuje invazivitu a metastázovanie. Podľa štúdie z roku 2016 sa predpokladá, že vysoká hladina CD44 sa podieľa na vzniku endometriálneho karcinómu, pričom s progresiou ochorenia jeho hladina klesá, čo môže indikovať agresívnejší priebeh a horšiu prognózu (27).

Modifikácie glykozylácie ovplyvňujú nádorové bunky aj prostredníctvom regulácie metastáz-súvisiacich molekulárnych dráh. N-acetylgalaktosaminytransferáza 2 (GALNT2) reguluje iniciáciu O-glykozylácie a jej expresia v endometriálnej hyperplázii úzko súvisí s EGFR/Akt/ERK dráhou (28). Nguyen a kol. (29) preukázali asociáciu vysokej hladiny GalNAc-T6 s dobre diferencovanými, neinvazívnymi nádormi EC, teda s menej agresívnym fenotypom. Zmeny expície GalNAc-T6 ovplyvňujú migračnú a metastatickú kapacitu buniek, čo naznačuje jej možnú úlohu pri znižovaní agresivity nádoru.

Fukozylácia je ďalším mechanizmom podporujúcim metastázovanie. Enzym FUT8 katalyzuje prídanie fukózovej jednotky na GlcNAc na konci N-glykanov, čím zvyšuje invazivitu a migráciu reguláciou EGFR a Wnt/ β -katenínovej dráhy (30). Endometriálne nádory vykazujú zvýšený metabolizmus glukózy, ktorý ovplyvňuje biosyntézu hexozamínu a následne procesy O-glykozylácie. To vedie k bunkovej hyperglykémii a zvýšenej aktivite Wnt/ β -katenínovej dráhy (31).

Zmeny v glykozylácií môžu byť spojené aj so zmenenou produkciou NO v transformovanom tkanive endometria, a

to buď priamo prostredníctvom zmien exprese iNOS, alebo nepriamo cez zvýšenú aktivitu COX-2 a zmeny v angiogenéze (32).

Špecifické glykány používané ako glykoproteínové biomarkery vykazujú klinický potenciál. Vzhľadom na rozsiahle glykozylové zmeny môžu už aj malé poruchy v glykozylácii prispievať k vzniku nádorov.

Lektíny

Lektíny sú proteíny schopné viazať sa na glykokonjugáty. Využívajú sa na detekciu glykánových štruktúr a glykokonjugátov na povrchu buniek a v tkanivách. Lektíny dokážu rozlíšiť aj jemné zmeny v glykozylácii, a preto sú užitočné pri skúmaní glykozylačných zmien sprevádzajúcich transformáciu na malignitu a progresiu nádorov. Lektínová histochemia bola opísaná ako úspešná metóda typizácie molekulárnych zmien v endometriu počas nádorovej transformácie. Endometriálne karcinómy vykazovali vyššiu väzbovú variabilitu lektínov v porovnaní s normálnym endometriálnym tkanivom (33).

Literatúra:

1. Makker V., MacKay H., Ray-Coquard I., Levine D.A., Westin S.N., Aoki D., et al. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:88; doi: 10.1038/s41572-021-00324-8.
2. Steliarova-Foucher E., O'Callaghan M., Ferlay J., Masuyer E., Rosso S., Forman D., et al. The European Cancer Observatory: A new data resource. *Eur J Cancer*. 2015;51:1131–43; doi: 10.1016/j.ejca.2014.01.027.
3. ECIS - European Cancer Information System | ECIS - European Cancer Information System. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>.
4. Hemann Z.A., Lim W.Z., Kemp W.L. Educational Case: Endometrial carcinoma types I and II. *Acad Pathol*. 2022;9:100023; doi: 10.1016/j.acpath.2022.100023.
5. Yen T.-T., Wang T.-L., Fader A.N., Shih I.-M., Gaillard S. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2020;39:26–35; doi: 10.1097/PGP.0000000000000585.
6. Wu Q., Zhang N., Xie X. The clinicopathological characteristics of POLE-mutated/ultramutated endometrial carcinoma and prognostic value of POLE status: a meta-analysis based on 49 articles incorporating 12,120 patients. *BMC Cancer*. 2022;22:1157; doi: 10.1186/s12885-022-10267-2.
7. Casanova J., Duarte G.S., da Costa A.G., Catarino A., Nave M., Antunes T., et al. Prognosis of polymerase epsilon (POLE) mutation in high-grade endometrioid endometrial cancer: Systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2024;182:99–107; doi: 10.1016/j.ygyno.2024.01.018.
8. Yao X., Feng M., Wang W. The Clinical and Pathological Characteristics of POLE-Mutated Endometrial Cancer: A Comprehensive Review. *Cancer Manag Res*. 2024;16:117–25; doi: 10.2147/CMAR.S445055.

Záver

Karcinóm endometria predstavuje šiestu najčastejšiu malignitu u žien na celom svete. Histologická klasifikácia podľa WHO zaraďuje pacientky na základe morfológických znakov. Zavedenie molekulárnej klasifikácie podľa TCGA umožnilo presnejší manažment pacientok. Ani táto klasifikácia však nepokrýva všetky prípady EC, a to najmä pre existenciu pacientok s multiplicitným klasifikátorom, čo sťažuje jej uplatnenie v klinickej praxi. Použitie lektínov na testovanie prítomnosti glykánových štruktúr na povrchu buniek sa ukázalo ako vhodná metóda na hodnotenie glykánových profilov. Zatiaľ však chýbajú jednoznačne definované profily glykánových zmien asociovaných s jednotlivými molekulárnymi podskupinami endometriálneho karcinómu, ktoré by zároveň zohľadňovali ich klinický a prognostický význam.

Ďakovanie:

Táto publikácia vznikla vďaka podpore grantu UK 1155/2024

9. Kunitomi H., Banno K., Yanokura M., Takeda T., Iijima M., Nakamura K., et al. New use of microsatellite instability analysis in endometrial cancer. *Oncol Lett*. 2017;14:3297–301; doi: 10.3892/ol.2017.6640.
10. Leon-Castillo A., Horeweg N., Peters E.E.M., Rutten T., Ter Haar N., Smit V.T.H.B.M., et al. Prognostic relevance of the molecular classification in high-grade endometrial cancer for patients staged by lymphadenectomy and without adjuvant treatment. *Gynecol Oncol*. 2022;164:577–86; doi: 10.1016/j.ygyno.2022.01.007.
11. Addante F., d'Amati A., Santoro A., Angelico G., Inzani F., Arciuolo D., et al. Mismatch Repair Deficiency as a Predictive and Prognostic Biomarker in Endometrial Cancer: A Review on Immunohistochemistry Staining Patterns and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2024;25:1056; doi: 10.3390/ijms25021056.
12. Corr B., Cosgrove C., Spinosa D., Guntupalli S. Endometrial cancer: molecular classification and future treatments. *BMJ Med*. 2022;1:e000152; doi: 10.1136/bmjmed-2022-000152.
13. Momeni-Boroujeni A., Dahoud W., Vanderbilt C.M., Chiang S., Murali R., Rios-Doria E.V., et al. Clinicopathologic and Genomic Analysis of TP53-Mutated Endometrial Carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2021;27:2613–23; doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4436.
14. Talhouk A., McConechy M.K., Leung S., Yang W., Lum A., Senz J., et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017;123:802–13; doi: 10.1002/cncr.30496.
15. De Vitis L.A., Schivardi G., Caruso G., Fumagalli C., Vacirca D., Achilare M.T., et al. Clinicopathological characteristics of multiple-classifier endometrial cancers: a cohort study and systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2024;34:229–38; doi: 10.1136/ijgc-2023-004864.

16. Haab B.B. Using lectins in biomarker research: addressing the limitations of sensitivity and availability. *Proteomics Clin Appl.* 2012;6:346–50; doi: 10.1002/prca.201200014.
17. Varki A., Cummings R.D., Esko J.D., Stanley P., Hart G.W., Aebi M., et al., editors. *Essentials of Glycobiology*. 4th edition. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2022.
18. Thomas D., Rathinavel A.K., Radhakrishnan P. Altered glycosylation in cancer: A promising target for biomarkers and therapeutics. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021;1875:188464; doi: 10.1016/j.bbcan.2020.188464.
19. Reily C., Stewart T.J., Renfrow M.B., Novak J. Glycosylation in health and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:346–66; doi: 10.1038/s41581-019-0129-4.
20. Schjoldager K.T., Narimatsu Y., Joshi H.J., Clausen H. Global view of human protein glycosylation pathways and functions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21:729–49; doi: 10.1038/s41580-020-00294-x.
21. Dall'Olio F., Malagolini N., Trinchera M., Chiricolo M. Mechanisms of cancer-associated glycosylation changes. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2012;17:670–99; doi: 10.2741/3951.
22. Dube D.H., Bertozzi C.R. Glycans in cancer and inflammation--potential for therapeutics and diagnostics. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4:477–88; doi: 10.1038/nrd1751.
23. Kumamoto K., Goto Y., Sekikawa K., Takenoshita S., Ishida N., Kawakita M., et al. Increased expression of UDP-galactose transporter messenger RNA in human colon cancer tissues and its implication in synthesis of Thomsen-Friedenreich antigen and sialyl Lewis A/X determinants. *Cancer Res.* 2001;61:4620–7.
24. Kellokumpu S., Sormunen R., Kellokumpu I. Abnormal glycosylation and altered Golgi structure in colorectal cancer: dependence on intra-Golgi pH. *FEBS Lett.* 2002;516:217–24; doi: 10.1016/s0014-5793(02)02535-8.
25. Scott E., Elliott D.J., Munkley J. Tumour associated glycans: A route to boost immunotherapy? *Clin Chim Acta.* 2020;502:167–73; doi: 10.1016/j.cca.2019.12.015.
26. Engel B.J., Bowser J.L., Broaddus R.R., Carson D.D. MUC1 stimulates EGFR expression and function in endometrial cancer. *Oncotarget.* 2016;7:32796–809; doi: 10.18632/oncotarget.8743.
27. Elbasateeny S.S., Salem A.A., Abdelsalam W.A., Salem R.A. Immunohistochemical expression of cancer stem cell related markers CD44 and CD133 in endometrial cancer. *Pathol Res Pract.* 2016;212:10–6; doi: 10.1016/j.prp.2015.10.008.
28. Zhou X., Xu Y., Yin D., Zhao F., Hao Z., Zhong Y., et al. Type 2 diabetes mellitus facilitates endometrial hyperplasia progression by activating the proliferative function of mucin O-glycosylating enzyme GALNT2. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110764; doi: 10.1016/j.biopha.2020.110764.
29. Nguyen T.T., Kurita T., Koi C., Murakami M., Kagami S., Hachisuga T., et al. GalNAc-T6 in the relationship with invasion ability of endometrial carcinomas and prognostic significance. *Am J Cancer Res.* 2017;7:1188–97.
30. Shimoyama H., Shibata T.K., Ito M., Oda T., Itoh T., Mukai M., et al. Partial silencing of fucosyltransferase 8 gene expression inhibits proliferation of Ishikawa cells, a cell line of endometrial cancer. *Biochem Biophys Rep.* 2020;22:100740; doi: 10.1016/j.bbrep.2020.100740.
31. Zhou F., Huo J., Liu Y., Liu H., Liu G., Chen Y., et al. Elevated glucose levels impair the WNT/ β -catenin pathway via the activation of the hexosamine biosynthesis pathway in endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;159:19–25; doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.015.
32. Krajčirová K., Janega P., Cebová M. The role of nitric oxide in endometrial carcinoma. *Newslab.* 2022;13:87–91.
33. Aoki D., Nozawa S., Iizuka R., Kawakami H., Hirano H. Differences in lectin binding patterns of normal endometrium and endometrial adenocarcinoma, with special reference to staining with *Ulex europaeus* agglutinin 1 and peanut agglutinin. *Gynecol Oncol.* 1990;37:338–45; doi: 10.1016/0090-8258(90)90364-q.

Mgr. Tereza Kuracinová

Ústav patologickej anatómie, Lekárska fakulta
Univerzita Komenského v Bratislave
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
terezka.kuracinova@gmail.com