

Огляди

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.350

Роль трансформуючого фактора росту β у канцерогенезі та процесах метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних

Н.Я. Кобринська,
В.М. Пушкарьов,
Н.І. Левчук,
Є.А. Шелковой,
Б.Б. Гуда,
І.І. Комісаренко,
О.І. Ковзун,
М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Трансформуючий фактор росту (Transforming growth factor, TGF- β) має вирішальне значення для численних фізіологічних та патологічних процесів. Він впливає на ріст клітин, диференціацію, міграцію, апоптоз, імунну регуляцію та відновлення тканин через складні сигнальні шляхи, діючи як на здорові, так і на хворі клітини. Роль TGF- β у канцерогенезі є неоднозначною. Спочатку він діє через канонічний шлях як супресор пухлини, пригнічуючи ріст клітин, сприяючи апоптозу та підтримуючи генетичну стабільність. На пізніх стадіях раку сигналінг TGF- β стає потужним промотором злоякісності, сприяючи кільком ключовим процесам, що стимулюють прогресування раку та ускладнюють лікування. TGF- β відіграє вирішальну роль у розвитку метастазів, індукуючи епітеліально-мезенхімальний перехід (epithelial-mesenchymal transition, EMT) – процес, у якому епітеліальні клітини втрачають свої адгезивність та полярність, набуваючи міграційних та інвазивних характеристик, типових для мезенхімальних клітин. TGF- β став важливим біомаркером у діагностиці раку завдяки своїй ключовій ролі в біології пухлин. Як багатфункціональний цитокін, він бере участь у рості, диференціації та імунomodуляції клітин. Змінені експресія та активність TGF- β часто пов'язані з прогресуванням раку. Підвищені рівні TGF- β були виявлені в різних типах раку, включаючи рак щитоподібної залози (ЩЗ). TGF- β також сприяє ангиогенезу, дозріванню та стабілізації новоутворених кровоносних судин, що підтримує ріст пухлини та метастазування. TGF- β є перспективним маркером метастазування і фактором утворення резистентних до радіоїоду метастазів у карциномах ЩЗ. За нашими даними, концентрація TGF- β 1 у пухлинній тканині папілярної карциноми ЩЗ (ПКЩЗ) з метастазами була вищою, ніж в умовно нормальній тканині, майже в 5 разів та в 3 рази вищою, порівняно з тканиною ПКЩЗ без метастазів. Рівень TGF- β 1 у плазмі крові також був значно вищим у пацієнтів із ПКЩЗ та метастазами, ніж у здорових людей і пацієнтів ПКЩЗ без метастазів. Отже, TGF- β може бути важливим маркером метастатичного процесу в пухлинах ЩЗ у доопераційному періоді.

Ключові слова: папілярна карцинома щитоподібної залози, метастази, трансформуючий фактор росту- β .

Загальна характеристика TGF- β

Еволюційно консервативний сигнальний шлях TGF- β із 42 лігандами є одним із найскладніших шляхів у багатоклітинних організмах. Було ідентифіковано понад 60 членів сімейства TGF- β , при цьому щонайменше половина білків закодована в геномі людини [1, 2].

TGF- β має вирішальне значення для численних фізіологічних та патологічних процесів. Він впливає на ріст клітин, диференціацію, міграцію, апоптоз, імунну регуляцію та відновлення тканин через складні сигнальні шляхи, діючи як на здорові, так і на хворі клітини [3, 4]. TGF- β – це універсальний, плейотропний, багатofункціональний цитокін, який належить до надродини, що включає повсюдно поширені фактори росту, такі як активіни, кісткові морфогенетичні білки (bone morphogenetic proteins, BMPs), інгібіни, міостатин, Nodal, нейротрофічний фактор, отриманий із гліальної клітинної лінії та антимюллерів гормон. Він експресується в ссавців у трьох ізоформах: TGF- β I, II та III. TGF- β I вважається найпоширенішим та повсюдно експресованим у людини. Усі ізоформи демонструють 75% гомології. Сигнали TGF- β передаються канонічними або неканонічними шляхами. Рецепторний комплекс TGF- β , тетрамер, що складається з двох парних трансмембранних серин/треонінових протеїназ; 2 рецепторів трансформуючого фактора росту-бета-1 (T β RI або ALK (Activin Receptor-Like Kinases) 1, 5) та 2 T β RII. Бетаглікан – це третій тип рецептора TGF- β (T β RIII), який є низькоафінним, несигнальним корецептором, поширеним на різних клітинних поверхнях, зв'язуючи ліганди TGF- β із високоафінним комплексом рецепторів TGF- β . У випадку канонічних сигнальних шляхів TGF- β , спочатку активні ліганди TGF- β зв'язуються з T β RII. Це може викликати фосфорилування та рекрутування в T β RI [2, 5].

У ссавців TGF- β кодується трьома подібними генами: *TGF- β 1*, *TGF- β 2* та *TGF- β 3* [4]. Ці гени продукують білки-попередники, які процесуються на зрілі, активні форми шляхом протеолітичного розщеплення. Отримані ізоформи TGF- β – це невеликі, секретовані пептиди, які часто утворюють гомо- та гетеродимери, що підвищує їх функціональну різноманітність [4].

TGF- β – це великий, складний та неактивний білок-попередник, що синтезується в шорсткому ендоплазматичному ретикулумі. Він склада-

ється з сигнального пептиду, який включає: великий N-кінцевий продомен, відомий як пептид, пов'язаний із латентністю (LAP), що запобігає активації TGF- β та короткий зрілий пептид – C-кінцевий домен [6]. TGF- β та інші члени цієї надродини синтезуються у формі димерів. Потім продомен збирається в гомодимер за допомогою двох дисульфідних зв'язків, що з'єднують частини LAP, тоді як зрілі фрагменти TGF- β взаємодіють за допомогою одного дисульфідного зв'язку та утворюють малий латентний комплекс (SLC) шляхом нековалентного зв'язування з LAP. Сайт протеолітичного розщеплення міститься між продоменом і зрілим доменом. Зв'язок між продоменом LAP та коротким доменом розщеплюється за допомогою конвертази фурину в транспараті Гольджі [6, 7]. Потім білки LAP огортають зрілий домен, який утворює SLC за допомогою нековалентних зв'язків та захищає від зв'язування зрілого TGF- β з його рецепторами. SLC утворює великий, неактивний комплекс, взаємодіючи з латентною молекулою, яка є глікопротеїном, що зв'язує TGF- β (LTBP), за допомогою дисульфідного зв'язку, і діє як шаперон TGF- β та опосередковує його згортання, а також секретує його в позаклітинний матрикс (ECM) [5].

Після вивільнення та активації TGF- β зв'язується зі своїми рецепторами T β RII та T β RI (ALK), ініціюючи активацію низхідних каскадів. Шлях TGF- β переважно опосередковується канонічним SMAD-залежним сигналінгом, де рецепторний комплекс фосфорилує SMAD2 та SMAD3, які потім взаємодіють зі SMAD4, регулюючи транскрипцію генів. Крім того, неканонічні шляхи, що включають PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase)/Akt, MAPK/ERK (mitogen-activated protein kinases (MAPKs)/extracellular signal-regulated kinases) та Rho-подібні ГТФ-ази, відіграють значну роль у біології пухлини та імунній регуляції незалежно від білків SMAD [8].

Для зв'язування з рецептором латентний TGF- β має бути активований. Активація латентного TGF- β відбувається, коли зрілі частини TGF- β дисоціюють від частин LAP і включає протеолітичне розщеплення LAP за допомогою різних серинових протеаз позаклітинного матриксу - плазміну, LRRC33 (Leucine-rich repeat consisting protein 33), матриксних металопротеїназ (MMP), MMP9 та MMP14, катепсину D

Огляди

та тромбоспондину-1 (TSP-1), що вивільняють активний TGF- β [9]. Крім того, LTBP може бути пов'язаний із LAP шляхом ковалентного зв'язку, утворюючи великий латентний комплекс та депонуючи SLC у позаклітинному матриксі ЕСМ [7]. Потім великий латентний комплекс ковалентно зв'язується з білками ЕСМ (фібриліном та фібронектином) через LTBP у великому N-кінцевому домені. Крім того, LTBP пов'язаний із GARP (glycoprotein A repetition predominant protein), трансмембранним білком регуляторних Т клітин (Treg), ендотеліоцитів та тромбоцитів, які активують латентний TGF- β [10]. Епітеліальні інтегрини, які є білками рецепторів клітинної адгезії, і відіграють роль в інвазії, проліферації та міграції клітин, також активують латентний TGF- β [11]. Період пів життя активного TGF- β менший, ніж у латентного TGF- β , і за відсутності його рецептора, він може швидко виводитися з ЕСМ. Після активації латентного TGF- β він контролює час та місце передачі сигналів TGF- β [5].

Шлях TGF- β має три основні гілки: SMAD1/5/8, SMAD2/3 і TAB/ТАК. Є вісім білків SMAD: рецептор-регульовані SMAD (R-SMAD), що включають SMAD1/2/3/5/8, ко-медіатор SMAD4 (Co-SMAD) та інгібіторні SMAD6/7 (I-SMAD). Сигнал TGF- β ініціюється зв'язуванням димерів лігандів, гетеромерного комплексу I типу (ALK1-7) і трансмембранних серин/треонін-кіназних рецепторів II типу. Активовані T β RII фосфорилують кіназний домен T β RI [2]. Активовані T β RI (ALK1, 5) фосфорилують R-SMAD2 (SMAD2) або 3 (SMAD3) по двох С-кінцевих серинових залишках. Рецептори BMP I типу фосфорилують SMAD1/5/8. Після фосфорилування SMAD2/3 дисоціюють від T β RI та зазнають олігомеризації зі SMAD4, єдиним відомим спільним партнером SMAD, утворюючи комплекс. Усі білки SMAD мають спільні домени Mad Homology MH1 та MH2. Домен MH1 містить β -шпилькову структуру, яка опосередковує зв'язування з ДНК, а домен MH2 опосередковує олігомеризацію SMAD і встановлює специфічність сигналу, опосередковуючи належну взаємодію T β RI із партнерами по зв'язуванню з ДНК. Передача сигналів TGF- β /Activin/Nodal відбувається через ALK 4, 5 і 7 і SMAD2/3 [2]. Гетеромерний комплекс SMAD2/3-SMAD4 транслокується в ядро, де він зв'язується з різними транскрипційними

факторами, що регулюють транскрипційну репресію або активацію генів-мішеней [12, 13].

TGF- β також активує різні неканонічні (SMAD-незалежні) сигнальні шляхи в певних типах клітин шляхом активації рецептора TGF- β . У неканонічних шляхах регуляція змін актинового цитоскелета, що призводять до рухливості, адгезії та росту клітин, відбувається через шлях родопсину (Rho), міграцію клітин та щільні контакти через регулятори PAR6 [14], проліферацію, виживання та метастазування клітин через сигналінг ERK/MAPK та PI3K/Akt, міграцію клітин через шлях Rho/ROCK, уникнення імунної відповіді, виживання клітин та запалення через шлях NF- κ B. Ці шляхи можуть безпосередньо впливати на активність R-SMAD. Наприклад, у сигнальному шляху ERK SMAD2/3 активується шляхом фосфорилювання, тоді як у випадку сигнального шляху Akt – SMAD3 регулюється шляхом секвестрації в цитоплазмі. Сигнальний шлях TGF- β може бути активований у багатьох відомих типах раку людини; отже, він є активною темою досліджень [5].

Сигналінг TGF- β може інгібуватися автономно і неавтономно. Автономними інгібіторами є SMAD6 та SMAD7. SMAD6 негативно регулює сигналінг TGF- β шляхом пригнічення SMAD1/5, тоді як SMAD7 інгібує обидві сигнальні гілки TGF- β , блокуючи взаємодію SMAD зі SMAD4. Клітинними неавтономними інгібіторами TGF- β є Lefty-1/2, Cerberus, Follistatin, Chordin та Dm/Gremlin. Lefty 1 та 2 інгібують передачу сигналів TGF- β через SMAD2/3 шляхом зв'язування з Nodal або запобігаючи складанню рецепторного комплексу активін/Nodal. В ESC людини Gremlin інгібує BMP і GDF і блокує передачу сигналу TGF- β через гілку ALK2/3/6 – SMAD1/5/8 [1].

Участь TGF- β у канцерогенезі

Роль TGF- β у канцерогенезі є неоднозначною. Спочатку він діє через канонічний шлях як супресор пухлини, пригнічуючи ріст клітин, сприяючи загибелі клітин (індукція апоптозу) та підтримуючи генетичну стабільність. Однак у міру прогресування раку, на пізніших стадіях, пухлинні клітини часто розвивають механізми для уникнення інгібуючих ріст ефектів TGF- β . Щобільше, він може стимулювати ріст пухлини, сприяючи трансформації клітин, поширенню

пухлини, ангиогенезу та послаблюючи імунний захист організму від раку. TGF- β суттєво впливає на взаємодію ракових клітин із навколишнім середовищем, впливаючи на мікрооточення пухлини через тканинний фіброз, ангиогенез та механізми уникнення імунної відповіді. Його роль у трансформації клітин особливо важлива для здатності пухлини поширюватися в інші частини тіла. Крім того, зміни в сигналінгу рецептора TGF- β та абераційна функція SMAD додатково сприяють прогресуванню раку, інвазії та метастазуванню, а також резистентності до терапії [15, 16].

У результаті секвенування геному пухлин підтвердили, що компоненти надродини TGF- β та їх мутації є рушійними силами патогенезу раку. До них відносяться інактивуючі мутації в рецепторах T β RII та активіну 2A і низхідній сигнальній мішені – SMAD4. TGF- β і активін беруть участь у регуляції клітинної проліферації, диференціювання, міграції та апоптозу. TGF- β індукує секрецію активіну стромальними клітинами пухлини, що посилює міграцію клітин і EMT [17].

Цей перехід не є виключно переходом від канонічних (супресивних щодо пухлини) до неканонічних (стимулюючих пухлину) шляхів. Отримані дані свідчать, що навіть канонічний сигналінг SMAD2/3, особливо коли SMAD4 втрачено або пригнічено, може стимулювати пропухлинні процеси, що підкреслює необхідність більш вдосконалених терапевтичних стратегій. Цей перехід частково опосередковується залученням неканонічних шляхів, які керують такими процесами, як EMT, ухилення від імунної відповіді та ремоделювання строми. Розуміння балансу та взаємодії між канонічними та неканонічними сигнальними шляхами TGF- β має вирішальне значення для розробки терапевтичних стратегій [15].

Перехід від пухлиносупресивного до пухлностимулюючого сигналінгу TGF- β включає різні механізми. Генетичні мутації в компонентах шляху TGF- β , таких як SMAD4, можуть порушувати канонічний шлях, що призводить до неконтрольованого росту клітин та стійкості до апоптозу. Одночасно, неканонічні шляхи, включаючи MAPK/ERK, PI3K/Akt та Rho-подібну ГТФазу, підтримують виживання, рухливість та інвазивність ракових клітин. Ці шляхи також сприяють створенню сприятливого для пухли-

ни середовища, індукуючи ангиогенез, модулюючи імунні відповіді та перебудовуючи позаклітинний матрикс. Таргетування специфічних компонентів цих шляхів може пригнічувати пухлностимулюючі функції TGF- β , зберігаючи при цьому його пухлиносупресивні ефекти. Селективне інгібування неканонічних шляхів може запобігти прогресуванню раку та метастазуванню, не впливаючи на канонічний сигналінг TGF- β [4].

Численні дослідження підтверджують роль SRC в індукції переходу сигналінгу TGF- β від пухлинно-супресивного до онкогенного. Визначена роль сигнальної осі α v β 3/SRC/T β RII у промоції онкогенного сигналінгу TGF- β . Зокрема, β 3 взаємодіє з T β RII, що дозволяє SRC фосфорилувати рецептор по Y284, генеруючи сайт докінгу для доменів SH2 адапторних білків Grb2 та Shc [18].

Окрім прямого впливу на ракові клітини, TGF- β суттєво впливає на імунну відповідь у мікрооточенні пухлини. Вивільнення таких факторів, як TGF- β , фактора росту судинного ендотелію (VEGF), IL-10, простагландину E і Fas з ракових клітин сприяє створенню імуносупресивного середовища [19]. Ці фактори виділяються асоційованими з пухлиною клітинами через підвищену жорсткість первинних пухлин та їх мікрооточення. TGF- β діє шляхом пригнічення активації та функції цитотоксичних Т-клітин, природних кілерів (NK) та антиген-презентуючих клітин (APC), які мають вирішальне значення для імунного нагляду за пухлинами [20, 21]. Імуномодулююча роль TGF- β може бути опосередкована як його канонічними, так і неканонічними шляхами. Було показано, що канонічний шлях SMAD2/3, коли SMAD4 пригнічений, сприяє уникненню імунної відповіді, посилюючи агресивність деяких видів раку [15]. Отже, канонічний шлях не є суворо пухлиносупресивним і може впливати на імуномодуляцію таким чином, що сприяє розвитку пухлини. Крім того, TGF- β посилює генерацію та активність імуносупресивних Treg, які інгібують цитотоксичні Т-клітини та природні клітини-кілери, та мієлоїдних супресорних клітин (MDSC), що ще більше перешкоджає протипухлинному імунітету [9].

TGF- β також змінює цитокинове середовище в пухлині, створюючи умови, що сприяють імуносупресії та підтримують ріст і поширення пух-

Огляди

лини. Розуміння того, як TGF- β регулює імунну відповідь, має ключове значення для розробки стратегій зміцнення протипухлинного імунітету та покращення результатів лікування раку. Це включає вивчення терапевтичних підходів, таких як інгібітори TGF- β у поєднанні з інгібіторами імунних контрольних точок або адаптивна клітинна терапія для відновлення стійкого протипухлинного імунітету та досягнення кращих клінічних результатів [4].

Нарешті, TGF- β 1 індукує шляхом активації шляху SMAD3/TRIB3 утворення асоційованих із раком адипоцитів, сприяючи створенню пре-метастатичної ніші [22, 23].

Таким чином, на пізніх стадіях раку сигналінг TGF- β стає потужним промотором злоякісності, сприяючи кільком ключовим процесам, що стимулюють прогресування раку та ускладнюють лікування.

Участь TGF- β в ЕМТ

Процес ЕМТ включає значні морфологічні, транскрипційні та трансляційні зміни як в епітеліальних, так і в мезенхімальних клітинах. Зазвичай епітеліальні клітини мають форму бруківки з поляризованими структурами, що підтримують цілісність тканини. Під час ЕМТ форма та полярність цих клітин втрачаються, що призводить до посилення інвазії тканин.

TGF- β відіграє вирішальну роль у розвитку метастазів, індукуючи ЕМТ, процес, у якому епітеліальні клітини втрачають свої адгезивність та полярність, набуваючи міграційних та інвазивних характеристик, типових для мезенхімальних клітин [24]. Цей перехід здійснюється як за канонічними, так і неканонічними сигнальними шляхами TGF- β . Він активує транскрипційні фактори, пов'язані з ЕМТ, включаючи Snail (SNAI1), Slug (SNAI2), Twist1/2, ZEB1 та ZEB2 [25, 26]. Snail та Slug пригнічують експресію E-кадгерину, зв'язуючись із ділянками E-box у його промоторі, одночасно активуючи мезенхімальні гени. Втрата E-кадгерину, білка, що має вирішальне значення для підтримки міжклітинних контактів та структурної цілісності в епітеліальних клітинах, сприяє руйнуванню епітеліальної архітектури та переходу до більш інвазивного мезенхімального фенотипу. Індукція ЕМТ за допомогою TGF- β може відбуватися як через SMAD-залежні, так і SMAD-незалежні шляхи, що призводить до прогресування раку

через послідовні події: інвазія, циркуляція та колонізація. Білок Twist додатково сприяє ЕМТ, посилюючи експресію мезенхімальних маркерів та пригнічуючи епітеліальні. Фактори ZEB також відіграють вирішальну роль, пригнічуючи експресію E-кадгерину – ключового фактора для клітинної адгезії, водночас сприяючи розвитку мезенхімальних маркерів, таких як N-кадгерин та віментин, посилюючи рухливість клітин та взаємодіючи з іншими факторами транскрипції для посилення мезенхімального стану [27].

Сигналінг TGF- β індукує утворення міофібробластів, які секретують вищі рівні TGF- β , що підтримують ЕМТ у сусідніх клітинах карциноми. Окрім сигналіngu через цитокіни та фактори росту, пухлино-асоційовані фібробласти можуть змінювати патерни метилювання в генах, що регулюють ЕМТ, і індукують у клітинах подібні до мезенхімальних та ракових стовбурових клітин властивості. Показано, що в ракових стовбурових клітинах спостерігається збільшення кількості TGF- β 1 порівняно з більш диференційованими клітинами [18].

Біполярність сигналіngu TGF- β ускладнює його роль в ЕМТ. Потенціал канонічного шляху щодо розвитку пухлини, зокрема через активацію SMAD2/3 за відсутності SMAD4, підкреслює багатогранну природу цієї сигнальної осі. ЕМТ, індукований TGF- β , не тільки посилює клітинну адгезію та рухливість, але й надає раковим клітинам стовбуроподібних властивостей, підвищуючи їхню стійкість до традиційних методів лікування. Ці клітини демонструють підвищене самооновлення та виживання в агресивних мікросередовищах, що призводить до рецидиву пухлини та утворення метастазів. Взаємодія між сигналіngом TGF- β та ЕМТ ускладнює лікування, оскільки вона сприяє метастатичному потенціалу та впливає на ерадикацію ракових клітин. ЕМТ включає значне ремоделювання ЕСМ та взаємодію з мікрооточенням пухлини, де TGF- β стимулює секрецію ферментів, таких як MMP, сприяючи інвазії раку. Крім того, неканонічні шляхи, такі як MAPK/ERK та PI3K/Akt, також сприяють цьому процесу, демонструючи, що TGF- β -опосередкований ЕМТ є багатофакторним і включає значні перехресні зв'язки між канонічними та неканонічними ефекторами. TGF- β також впливає на стромальні, імунні та ендотеліальні клітини, сприяючи метастазуванню та ухиленню від імунної від-

повіді. Таргетування ЕМТ за допомогою низькомолекулярних інгібіторів, моноклональних антитіл та технологій RNAi має вирішальне значення для терапевтичного втручання, спрямованого на запобігання ЕМТ та підвищення ефективності лікування. Розуміння цих механізмів дозволяє розробляти точні методи терапії, що є вирішальним для ефективного лікування метастатичного раку [4].

TGF- β як біомаркер злоякісних пухлин

TGF- β став важливим біомаркером у діагностиці раку завдяки своїй ключовій ролі в біології пухлини. Як багатофункціональний цитокін, він бере участь у рості, диференціації та імуномодуляції клітин. Змінені експресія та активність TGF- β часто пов'язані з прогресуванням раку. Підвищені рівні TGF- β були виявлені в різних типах раку, включаючи рак молочної залози, простати, легень, ШЗ та підшлункової залози. Ці підвищені рівні можна виміряти в зразках тканин, крові та інших рідинах організму, що робить TGF- β цінним біомаркером для виявлення наявності раку [28]. Аберантна активація сигнальних шляхів TGF- β у пухлинах може дати уявлення про агресивність раку, допомагаючи в діагностиці та лікуванні. Крім того, роль TGF- β як діагностичного біомаркера виходить за рамки простого виявлення. Зв'язок між рівнями TGF- β та стадією захворювання вивчався в численних новоутвореннях і дослідження підтверджують його кореляцію як із прогнозом, так і з відповіддю на терапію. Високі рівні TGF- β часто означають більш запущене захворювання та гірші результати, що спонукає клініцистів розглядати більш агресивні стратегії лікування або цілеспрямовану терапію. Щобільше, поточні дослідження спрямовані на вдосконалення використання TGF- β у клінічних умовах, вивчаючи його потенціал у моніторингу відповідей на лікування та прогнозуванні рецидиву захворювання [29]. Потенціал TGF- β як прогностичного біомаркера особливо досліджується через його цінність у поєднанні з іншими молекулярними маркерами. Досягнення в мультиплексній діагностиці спрямовані на інтеграцію даних сигналіngu TGF- β у комплексній панелі раку для підвищення точності та клінічної значущості. Ізоформи, такі як TGF- β 1 та TGF- β 2, наприклад, тісніше пов'язані з механізмами уникнення імунної відповіді, що робить їх основними кан-

дидатами для стратифікації пацієнтів щодо імунотерапії. Використання TGF- β у мультиплексній діагностиці, що поєднує геномні, протеомні та візуалізаційні біомаркери, є новою галуззю досліджень, спрямованих на оптимізацію персоналізованих планів лікування. Ці досягнення спрямовані на раннє виявлення, покращення результатів лікування та зниження ймовірності рецидиву, що зрештою сприяє більш ефективному та індивідуалізованому підходу до лікування раку [4, 30].

Методи виявлення TGF- β включають імуноферментний аналіз для кількісного визначення TGF- β у зразках крові, імуногістохімію для візуалізації експресії TGF- β у біоптатах тканин та кількісну ПЛР для вимірювання рівнів мРНК TGF- β [30]. Поєднання цих методів із підходами секвенування наступного покоління та технологіями рідкої біопсії пропонує перспективний шлях для включення TGF- β до регулярних програм скринінгу, особливо для груп високого ризику. До того, нові методи візуалізації, такі як ПЕТ та МРТ, у поєднанні зі специфічними для TGF- β зондами, можуть візуалізувати ділянки з високою активністю TGF- β , що вказує на потенційні ділянки пухлини. Ці стратегії спрямовані на виявлення раку на стадії, коли він найбільш піддається лікуванню, тим самим покращуючи результати та знижуючи смертність [4].

TGF- β і пухлинний ангіогенез

Окрім ЕМТ, TGF- β також сприяє ангіогенезу, який підтримує ріст пухлини та метастазування. У міру розвитку пухлин їм потрібна розширена судинна мережа для постачання необхідних поживних речовин та кисню для проліферації та метастазування [31]. Сигналіng TGF- β посилює ангіогенез, впливаючи на поведінку ендотеліальних клітин, посилюючи їх проліферацію, міграцію та інвазію під час утворення нових кровоносних судин.

Сигналіng TGF- β індукує експресію проангіогенних факторів, зокрема, VEGF. Останній є стимулятором проліферації та міграції ендотеліальних клітин, які є важливими кроками у формуванні нових кровоносних судин. Це досягається шляхом активації SMAD-залежного та SMAD-незалежного шляхів, де він активує транскрипцію VEGF та інших ангіогенних генів у ядрі. Цей неканонічний сигнальний шлях бере участь у тонкому налаштуванні ангіогенних ре-

Огляди

акцій шляхом модуляції стабільності та трансляції мРНК VEGF. Крім того, сигналінг TGF- β може стимулювати вироблення інших ангіогенних факторів, фактора росту фібробластів та фактора росту тромбоцитів, які синергетично індуюють проліферацію ендотеліальних клітин та формування нових судин [5, 32].

TGF- β також сприяє дозріванню та стабілізації новоутворених кровоносних судин. Він регулює експресію інтегринів та інших молекул адгезії на ендотеліальних клітинах, сприяючи їх взаємодії з ЕСМ та перицитами [33]. Ця взаємодія має вирішальне значення для структурної цілісності та функціонального дозрівання кровоносних судин. Так, TGF- β індукуює експресію інтегрину $\alpha v \beta 3$, що додатково посилює адгезію ендотеліальних клітин та міграцію компонентів ЕСМ, тим самим підтримуючи формування стабільних судинних структур [5].

Роль TGF- β в ангіогенезі залежить від контексту і також може бути інгібуючою. У певних умовах, особливо у випадку високих рівнів цитокіна або в поєднанні з іншими сигнальними молекулами, TGF- β може індукувати антиангіогенні реакції. Це включає підвищення регуляції інгібіторів ангіогенезу, таких як тромбоспондин-1 (TSP-1), та пригнічення сигналінгу VEGF [34]. Інгібіторні ефекти TGF- β опосередковуються через SMAD-незалежні шляхи, як активація шляху p38 MAPK, що може посилювати експресію антиангіогенних генів і пригнічувати ріст, проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин.

Крім того, сигналінг TGF- β впливає на рекрутинг і диференціацію мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) та перицитів, які є важливими для стабілізації судин та запобігання надмірному ангіогенезу. Сприяючи диференціації МСК у перицити та гладком'язові клітини, TGF- β допомагає у структурній підтримці та функціональній регуляції новоутворених судин, забезпечуючи належне ремодельовання судин та гомеостаз [35]. У випадку патологічних станів подвійна роль TGF- β в ангіогенезі стає особливо очевидною. Пухлини використовують проангіогенні властивості TGF- β для сприяння васкуляризації і підтримки свого росту та метастазування. З іншого боку, терапевтичні стратегії щодо сигналінгу TGF- β , спрямовані на порушення його проангіогенних ефектів та пригнічення ангіогенезу пухлини [5].

TGF- β і метастазування в карциномах ШЦЗ

Характеристики агресивності та метастазів ПКЩЗ. Хоча ПКЩЗ повільно ростуть *in situ*, капсулярна інвазія, екстратиреоїдне поширення (ETE) та метастазування лімфатичних вузлів (LNM) часто зустрічаються в практиці. Наводяться такі відсотки випадків: капсулярна інвазія, 21–58%; ETE, 11–48%; LNM, 14–64%; та інвазія лімфатичних судин (LVI), 18–60%. Пацієнти з капсулярною інвазією мають підвищений ризик LVI та відносно високі коефіцієнти шансів щодо LNM [36]. ETE також є негативним фактором при прогнозуванні раку та метастазуванні і пов'язане зі значно більшою частотою рецидивів. Віддалені метастази, які становлять ~2,4% випадків і включають метастази в легені, кістки та мозок, пов'язані з високим рівнем смертності. Метастази в легені є основним типом віддалених метастазів і спостерігалися в 49,1% пацієнтів. Метастази в кістки та головний мозок зустрічаються рідше, однак їх злості не слід недооцінювати. Частота метастазів у кістки в пацієнтів із ПКЩЗ становить ~24% усіх віддалених метастазів. Крім того, 5- та 10-річна загальна виживаність після первинної діагностики метастазів у кістки в пацієнтів із диференційованими карциномами ШЦЗ становить 61% та 27% відповідно. Метастази в головний мозок становлять ~18% усіх метастазів ПКЩЗ із ще гіршим прогнозом та середньою загальною виживаністю від 7,1 до 33 місяців [37].

Метастази в лімфатичні вузли. LNM часто асоціюється з високим ризиком рецидиву ПКЩЗ та є показником поганого прогнозу. Метастази в шийні лімфатичні вузли є найпоширенішим типом LNM і вважаються життєво важливим показником для визначення стратегії лікування та прогнозування результатів виживання пацієнтів із ПКЩЗ. Шийні лімфатичні вузли складаються з восьми регіонів і метастази в центральному регіоні є найбільш поширеними. Метастазування в передгортанні лімфатичні вузли (DLNM), підтип метастазування в центральні лімфатичні вузли (CLNM), свідчить про більшу агресивність та поганий прогноз для ПКЩЗ. DLNM були пов'язані з вищою частотою та більшою кількістю метастазів у латеральні лімфатичні вузли (LLNM), а також із підвищеною ймовірністю ETE, лімфоваскулярної інвазії та вищими показниками метастазування в CLNM [38].

Агресивні варіанти ПКЩЗ. На основі патологічних досліджень, ПКЩЗ можна розділити на два підтипи: класичний та агресивний. Класичний варіант має сприятливий прогноз, тоді як агресивний пов'язаний із поганими результатами. Агресивні варіанти включають підтипи: дифузний склерозуючий варіант (DSV), висококлітинний варіант (TCV), циліндричний (стовпчастий) варіант (CCV), солідний/трабекулярний варіант (SV) та варіант із формою *hobnail* (HV) [39]. Основною гістологічною характеристикою DSV є дифузне ураження однієї або обох часток ЩЗ зі щільним склерозом, щільними лімфоцитарними інфільтраціями, рясними тільцями псамоми та великою плоскоклітинною метаплазією [40]. DSV демонструє агресивну поведінку, таку як високий рівень судинної інвазії, ETE, LNM та віддалених метастазів. TCV має характерну циліндричну форму клітин, і понад 50% клітин мають висоту, яка щонайменше втричі перевищує їхню ширину [40]. Крім того, TCV часто демонструють ETE. Гістологічно CCV визначається наявністю значної кількості циліндричних клітин, які мають псевдостратифіковані ядра, відсутністю розріджених колоїдів та тілець псамоми. Повідомлялося, що CCV пов'язаний з високою частотою ETE, LNM та віддалених метастазів. Підтип SV гістологічно характеризується наявністю солідних, трабекулярних та інсулярних гнізд. SV також пов'язаний із великим розміром пухлини та високою частотою LVI, LNM та екстракапсулярної інфільтрації. На відміну від цього, HV характеризується клітинами типу *hobnail*, мікропапілярною структурою, високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, втратою клітинної полярності та внутрішньоядерними включеннями і ядерними борозенками. ETE (58,3%), LVI (41,7%) та LNM (75%) часто виявляються при HV. Загалом, пацієнти з агресивними варіантами ПКЩЗ демонструють гіршу виживаність без захворювання і пов'язані з вищими показниками рецидивів та метастазування [39].

Роль TGF- β у формуванні метастазів та їх резистентності до радіоїоду при ПКЩЗ. Аберантний сигналінг TGF- β пов'язаний із багатьма захворюваннями, у тому числі і з патологіями ЩЗ. При злоякісних новоутвореннях ЩЗ людини регуляція TGF- β посилюється та служить потужним промотором утворення пухлин та метастазування. TGF- β 1 сприяє інвазії та міграції клі-

тин ПКЩЗ, через різноманітні механізми, такі як експресія некодуючих РНК (lncRNA-NEF) [41], пригнічення білка відстеження плюс-кінця мікротрубочок CLIP170 [42] та MED16 (Mediator complex subunit 16) [43]. Сигнальний шлях TGF- β відіграє вирішальну роль в ініціації ЕМТ у ПКЩЗ. SIX1 (sine oculis homeobox homologue 1) сприяє цьому шляху, полегшуючи набуття клітинами ПКЩЗ рухливості та міграційних здібностей для проникнення через базальну мембрану та вторгнення в сусідні тканини, що зрештою призводить до віддалених метастазів [37, 44].

При ПКЩЗ мутація BRAF^{V600E} стимулює активність TGF- β 1, ініціюючи аутокринну петлю, індуковану TGF- β – один із механізмів, що спричиняє радіоїод-резистентність метастазів ЩЗ. Ця мутація також підвищує рівні як загального, так і фосфорильованого SMAD3 [45-48].

Відомо, що в розвиток ПКЩЗ залучені кілька шляхів, серед яких для онкогенезу та прогресування раку необхідна активація PI3K/Akt та MAPK/ERK. Згідно з геномним аналізом ПКЩЗ, понад 70% пацієнтів мають надмірну активацію MAPK через мутації BRAF та Ras. Шлях TGF- β тісно пов'язаний із цими двома шляхами. Регуляторний вплив сигналіngu TGF- β на експресію NIS привернув увагу через його критичну участь у поглинанні йоду, що потенційно впливає на ефективність лікування радіоїодом у пацієнтів із ПКЩЗ. Показано, що сигналінг TGF- β значно активується в інвазивній ділянці пухлини та негативно регулює експресію симпортера натрію/йодиду (NIS), що тісно корелює з чутливістю до променевої терапії при ПКЩЗ. TGF- β активує SMAD3 та пригнічує зв'язування PAX8 з NRE (NIS upstream enhancer), значно знижуючи експресію мРНК NIS у клітинах ЩЗ [49]. Таким чином, активація TGF- β може призвести до зниження здатності пухлинних клітин поглинати йод і, зрештою, до терапевтичної толерантності до RAI.

Також ініціація сигнального шляху TGF- β /SMAD посилює експресію гена НАДФН-оксидази 4, який, своєю чергою, утворює гетеродимерний комплекс із p22phox, регуляторною субодиницею НАДФН-оксидази. Цей комплекс регулює каскад TGF- β /SMAD3, генеруючи активні форми кисню. Останні генеруються NOX4 і діють як вторинні месенджери, пригнічуючи прогресування ПКЩЗ, особливо експресію NIS, що призводить до стійкості до терапії радіоїо-

Огляди

дом [45, 47], одночасно сприяючи проліферації та метастазуванню [50, 51].

Таким чином, на індукований BRAF^{V600E} RAIР-ПКЩЗ суттєво впливає сигнальний шлях TGF- β /SMAD [52, 53]. Експресія TG і NIS інгібується обробкою TGF- β 1 у клітинах ПКЩЗ [48]. Пригнічення шляхів SMAD призводить до посилення поглинання RAI раковими клітинами. SMAD2/3 зв'язується з PAX8 і порушує трансактивацію гена *SLC5A5* (NIS), яка змінюється експресією SMAD7.

Раннє виявлення раку має вирішальне значення для покращення прогнозу та виживання пацієнтів із ПКЩЗ. Нами визначена низка факторів, які можуть слугувати маркерами процесу метастазування та агресивності ПКЩЗ [54-59]. TGF- β має потенціал бути частиною стратегій раннього виявлення завдяки своїй участі на початкових стадіях розвитку пухлини. Кількість TGF- β 1 може бути одним із маркерів метастазування і фактором утворення резистентних до радіоїоду метастазів. За нашими даними, рівень TGF- β 1 у тканині фолікулярної аденоми, вузлового зоба та ПКЩЗ перевищував рівні в умовно-нормальній тканині. Концентрація TGF- β 1 у пухлинній тканині ПКЩЗ із метастазами була вищою, ніж в умовно нормальній тканині, майже в 5 разів та в 3 рази вищою, ніж у тканинах ПКЩЗ без метастазів. Концентрація TGF- β 1 в умовно нормальній тканині ПКЩЗ

вища, ніж у нормальній тканині зоба та аденоми, що свідчить про вплив пухлини на сусідні тканини [56]. Рівень TGF- β 1 у плазмі крові також був значно вищим у пацієнтів із ПКЩЗ із метастазами, ніж у здорових людей та пацієнтів ПКЩЗ без метастазів (табл.).

Це означає, що кількість фактора в крові може бути важливим діагностичним показником у доопераційному періоді [58].

Висновки

Роль трансформуючого фактора росту- β у канцерогенезі є двоїстою: від супресивних щодо пухлини на початкових стадіях до стимулюючих пухлину ефектів на пізніх етапах розвитку пухлини.

1. Трансформуючий фактор росту- β є ключовим фактором ЕМТ.

2. Трансформуючий фактор росту- β бере участь у пухлинному ангиогенезі, створенні імуносупресивного середовища навколо пухлини та формуванні преметастатичних ніш.

3. Трансформуючий фактор росту- β є раннім маркером канцерогенезу.

4. Трансформуючий фактор росту- β може бути важливим маркером метастатичного процесу в пухлинах щитоподібної залози в доопераційному періоді.

Таблиця. Кількість TGF- β 1 у тканині ЩЗ пацієнтів із ПКЩЗ, фолікулярною аденомою та зобом (пг/мкг загального білка)

Table. TGF- β 1 amount in thyroid tissue of patients with papillary thyroid carcinoma, follicular adenoma, and goiter (pg/ μ g total protein)

Тканина Tissue	Фолікулярна аденома Follicular adenoma (n=8)	Вузловий зоб Nodular goiter (n=8)	Багатовузловий зоб Multinodular goiter (n=8)	ПКЩЗ без метастазів Papillary thyroid carcinoma without metastases (n=12)	ПКЩЗ з метастазами Papillary thyroid carcinoma with metastases (n=24)
Умовно нормальна (гістологічно незмінена) тканина Conditionally normal (histologically unchanged) tissue	14,7 \pm 1,31	15,55 \pm 2,95	16,68 \pm 4,67	27,91 \pm 2,36	30,43 \pm 4,38
Пухлинна тканина Tumor tissue	27,51 \pm 1,3 [*]	34,32 \pm 7,67 [*]	17,44 \pm 2,56	45,38 \pm 9,81 [*]	142,85 \pm 69,81 [*]
Тканина метастазів Metastases tissue	-	-	-	-	52,22 \pm 8,6 ^{*+}

Примітка. ^{*} – вірогідно відрізняється від умовно нормальної тканини, $p < 0,05$; ⁺ – вірогідно відрізняється від усіх інших зразків, $p < 0,05$ [58].

Note. ^{*} – significantly different from conditionally normal tissue, $p < 0.05$; ⁺ – significantly different from all other samples, $p < 0.05$ [58].

Список використаної літератури

- Cymbalyuk VI, Tronko MD, Kovzun OI, Orlenko VL, Pushkarov VM, Sokolova LK, et al. *Стовбурові клітини при лікуванні ендокринної патології*. К.: Видавничий дім Медкнига; 2025. 386 с. (Tsybalyuk VI, Tronko MD, Kovzun OI, Orlenko VL, Pushkarev VM, Sokolova LK, et al. *Stem cells in the treatment of endocrine pathology*. K.: Medknyga Publishing House; 2025. 386 p. Ukrainian).
- Yang J, Jiang W. The role of SMAD2/3 in human embryonic stem cells. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Jul 21;8:653. doi: 10.3389/fcell.2020.00653.
- Deng Z, Fan T, Xiao C, Tian H, Zheng Y, Li C, et al. TGF- β signaling in health, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Mar 22;9(1):61. doi: 10.1038/s41392-024-01764-w.
- Garg P, Pareek S, Kulkarni P, Horne D, Salgia R, Singhal SS. Exploring the potential of TGF β as a diagnostic marker and therapeutic target against cancer. *Biochem Pharmacol*. 2025 Jan;231:116646. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116646.
- Sheikh KA, Amjad M, Irfan MT, Anjum S, Majeed T, Riaz MU, et al. Exploring TGF- β signaling in cancer progression: prospects and therapeutic strategies. *Oncotargets Ther*. 2025 Feb 18;18:233-62. doi: 10.2147/OTT.S493643.
- Chen SY, Mamai O, Akhurst RJ. TGF β : signaling blockade for cancer immunotherapy. *Annu Rev Cancer Biol*. 2022;6(1):123-46. doi: 10.1146/annurev-cancerbio-070620-103554.
- Robertson IB, Horiguchi M, Zilberberg L, Dabovic B, Hadjiolova K, Rifkin DB. Latent TGF- β -binding proteins. *Matrix Biol*. 2015 Sep;47:44-53. doi:10.1016/j.matbio.2015.05.005.
- Yang Y, Ye WL, Zhang RN, He XS, Wang JR, Liu YX, et al. The role of TGF- β signaling pathways in cancer and its potential as a therapeutic target. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021 Jul 22;2021:6675208. doi: 10.1155/2021/6675208.
- Batlle E, Massagué J. Transforming growth factor- β signaling in immunity and cancer. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):924-40. doi:10.1016/j.immuni.2019.03.024.
- Liénard S, Merceron R, Vanderaa C, Lambert F, Colau D, Stockis J, et al. Structural basis of latent TGF- β 1 presentation and activation by GARP on human regulatory T cells. *Science*. 2018 Nov 23;362(6417):952-6. doi: 10.1126/science.aau2909.
- Bachmann M, Kukkurainen S, Hytönen VP, Wehrle-Haller B. Cell adhesion by integrins. *Physiol Rev*. 2019 Oct 1;99(4):1655-99. doi:10.1152/physrev.00036.2018.
- Kim B-G, Malek E, Choi SH, Ignatz-Hoover JJ, Driscoll JJ. Novel therapies emerging in oncology to target the TGF- β pathway. *J Hematol Oncol*. 2021 Apr 6;14(1):55. doi:10.1186/s13045-021-01053-x.
- Liu S, Ren J, Ten Dijke P. Targeting TGF β signal transduction for cancer therapy. *Signal Transduction Targeted Ther*. 2021 Jan 8;6(1):8. doi:10.1038/s41392-020-00436-9.
- Miyazawa K, Miyazono K. Regulation of TGF- β family signaling by inhibitory Smads. *Cold Spring Harbor Perspect Biol*. 2017 Mar 1;9(3):a022095. doi:10.1101/cshperspect.a022095.
- Bertrand-Chapel A, Caligaris C, Fenouil T, Savary C, Aires S, Martel S, et al. SMAD2/3 mediate oncogenic effects of TGF- β in the absence of SMAD4. *Commun Biol*. 2022 Oct 7;5(1):1068. doi: 10.1038/s42003-022-03994-6.
- Giarratana AO, Prendergast CM, Salvatore MM, Capaccione KM. TGF- β signaling: critical nexus of fibrogenesis and cancer. *J Transl Med*. 2024 Jun 26;22(1):594. doi: 10.1186/s12967-024-05411-4.
- Emon B, Bauer J, Jain Y, Jung B, Saif T. Biophysics of tumor microenvironment and cancer metastasis – a mini review. *Comput Struct Biotechnol J*. 2018 Jul 27;16:279-87. doi: 10.1016/j.csbj.2018.07.003.
- Ortiz MA, Mikhailova T, Li X, Porter BA, Bah A, Kotula L. Src family kinases, adaptor proteins and the actin cytoskeleton in epithelial-to-mesenchymal transition. *Cell Commun Signal*. 2021 Jun 30;19(1):67. doi: 10.1186/s12964-021-00750-x.
- Mierke CT. Phenotypic heterogeneity, bidirectionality, universal cues, plasticity, mechanics, and the tumor microenvironment drive cancer metastasis. *Biomolecules*. 2024 Feb 3;14(2):184. doi: 10.3390/biom14020184.
- Chan MK, Chan EL, Ji ZZ, Chan AS, Li C, Leung KT, et al. Transforming growth factor- β signaling: from tumor microenvironment to anticancer therapy. *Explor Target Antitumor Ther*. 2023 Apr 28;4(2):316-43. doi: 10.37349/etat.2023.00137.
- Kuburich NA, Sabapathy T, Demestichas BR, Maddela JJ, den Hollander P, Mani SA. Proactive and reactive roles of TGF- β in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2023 Oct;95:120-39. doi: 10.1016/j.semcancer.2023.08.002.
- Peinado H, Zhang H, Matei IR, Costa-Silva B, Hoshino A, Rodrigues G, et al. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nat Rev Cancer*. 2017 May;17(5):302-17. doi: 10.1038/nrc.2017.6.
- Gao T, Li J, Cheng T, Wang X, Wang M, Xu Z, et al. Ovarian cancer-derived TGF- β 1 induces cancer-associated adipocytes formation by activating SMAD3/TRIB3 pathway to establish pre-metastatic niche. *Cell Death Dis*. 2024 Dec 24;15(12):930. doi: 10.1038/s41419-024-07311-3.
- Massagué J, Sheppard D. TGF- β signaling in health and disease. *Cell*. 2023 Sep 14;186(19):4007-37. doi:10.1016/j.cell.2023.07.036.
- Rodari MM, Cerf-Bensussan N, Parlato M. Dysregulation of the immune response in TGF- β signalopathies. *Front Immunol*. 2022 Dec 9;13:1066375. doi:10.3389/fimmu.2022.1066375.
- Zinych PP, Pushkarev VM, Levchuk NI, Tronko MD. ZEB1 as a marker of metastasis in thyroid carcinomas: review of literature and own data. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(7):517-28. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0721.20.7.2024.1451.
- Van den Bulk J, de Miranda NF, Ten Dijke P. Therapeutic targeting of TGF- β in cancer: hacking a master switch of immune suppression. *Clin Sci*. 2021 Jan 15;135(1):35-52. doi:10.1042/CS20201236.
- Ramundo V, Palazzo ML, Aldieri E. TGF- β as predictive marker and pharmacological target in lung cancer approach. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 14;15(8):2295. doi: 10.3390/cancers15082295.
- Devan AR, Pavithran K, Nair B, Murali M, Nath LR. Deciphering the role of transforming growth factor-beta 1 as a diagnostic-prognostic-therapeutic candidate against hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2022 Sep 28;28(36):5250-64. doi: 10.3748/wjg.v28.i36.5250.
- FerreiraRR, WaghbiMC, BaillyS, FeigeJJ, Hasslocher-MorenoAM, Saraiva RM, et al. The search for biomarkers and treatments in chagas disease: insights from tgfbeta studies and immunogenetics. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Feb 2;11:767576. doi: 10.3389/fcimb.2021.767576.
- Xue VW, Chung JY, Córdoba CAG, Cheung AH, Kang W, Lam EW, et al. Transforming growth factor- β : a multifunctional regulator of cancer immunity. *Cancers (Basel)*. 2020 Oct 23;12(11):3099. doi: 10.3390/cancers12113099.
- Li X, Xie R, Luo Y, Shi R, Ling Y, Zhao X, et al. Cooperation of TGF- β and FGF signalling pathways in skin development. *Cell Prolif*. 2023 Nov;56(11):e13489. doi: 10.1111/cpr.13489.
- Liu Z-L, Chen H-H, Zheng L-L, Sun L-P, Shi L. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer. *Signal Transduction Targeted Ther*. 2023 May 11;8(1):198. doi:10.1038/s41392-023-01460-1.
- Murphy-Ullrich JE, Suto MJ. Thrombospondin-1 regulation of latent TGF- β activation: a therapeutic target for fibrotic disease. *Matrix Biol*. 2018 Aug;68:28-43. doi:10.1016/j.matbio.2017.12.009.
- Grafe I, Alexander S, Peterson JR, Snider TN, Levi B, Lee B, et al. TGF- β family signaling in mesenchymal differentiation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 May 1;10(5):a022202. doi: 10.1101/cshperspect.a022202.
- Mao J, Zhang Q, Zhang H, Zheng K, Wang R, Wang G. Risk factors for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 May 15;11:265. doi: 10.3389/fendo.2020.00265.
- Zhang J, Xu S. High aggressiveness of papillary thyroid cancer: from clinical evidence to regulatory cellular networks. *Cell Death Discov*. 2024 Aug 26;10(1):378. doi: 10.1038/s41420-024-02157-2.
- Yan Y, Wang Y, Liu N, Duan Y, Chen X, Ye B, et al. Predictive value of the Delphian lymph node in cervical lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Jul;47(7):1727-33. doi: 10.1016/j.ejso.2021.02.010.
- Coca-Pelaz A, Shah JP, Hernandez-Prera JC, Ghossein RA, Rodrigo JP, Hartl DM, et al. Papillary thyroid cancer-aggressive variants and impact on management: a narrative review. *Adv Ther*. 2020 Jul;37(7):3112-28. doi: 10.1007/s12325-020-01391-1.
- Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J (eds). *WHO classification of tumours of endocrine organs*. 4th ed. Vol. 10. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. Available from: <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/>

Огляди

- Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Endocrine-Organs-2017. [Accessed 16th July 2025].
41. Xie J, Liu Y, Du X, Wu Y. TGF- β 1 promotes the invasion and migration of papillary thyroid carcinoma cells by inhibiting the expression of lncRNA-NEF. *Oncol Lett.* 2019 Mar;17(3):3125-32. doi: 10.3892/ol.2019.9947.
 42. Ma B, Xu Y, Gao H, Yang Y, Pan Y, You C. CLIP170 inhibits the metastasis and EMT of papillary thyroid cancer through the TGF- β pathway. *Med Oncol.* 2024 May 5;41(6):137. doi: 10.1007/s12032-024-02355-z.
 43. Gao H, Bai P, Xiao L, Shen M, Yu Q, Lei Y, et al. Mediator complex subunit 16 is down-regulated in papillary thyroid cancer, leading to increased transforming growth factor- β signaling and radioiodine resistance. *J Biol Chem.* 2020 Jul 31;295(31):10726-40. doi: 10.1074/jbc.RA119.012404.
 44. Min WP, Wei XF. Silencing SIX1 inhibits epithelial mesenchymal transition through regulating TGF- β /Smad2/3 signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Auris Nasus Larynx.* 2021 Jun;48(3):487-95. doi: 10.1016/j.anl.2020.10.002.
 45. Cappola AR, Mandel SJ. Molecular testing in thyroid cancer: BRAF mutation status and mortality. *JAMA.* 2013 Apr 10;309(14):1529-30. doi: 10.1001/jama.2013.3620.
 46. Oh JM, Ahn BC. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: Impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS. *Theranostics.* 2021 Apr 15;11(13):6251-6277. doi: 10.7150/thno.57689.
 47. Voinea IA, Petrova E, Dumitru N, Cocoloş A, Ioachim D, Goldstein AL, et al. Pathogenesis and management strategies in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: from molecular mechanisms toward therapeutic approaches: a comprehensive review. *J Clin Med.* 2024 Nov 26;13(23):7161. doi: 10.3390/jcm13237161.
 48. López-Márquez A, Carrasco-López C, Martínez-Cano A, Lemoine P, Pierreux CE, Santisteban P. Sox9 is involved in the thyroid differentiation program and is regulated by crosstalk between TSH, TGF β and thyroid transcription factors. *Sci Rep.* 2022 Feb 9;12(1):2144. doi: 10.1038/s41598-022-06004-1.
 49. Liu J, Liu Y, Lin Y, Liang J. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and redifferentiation therapy. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2019 Sep;34(3):215-25. doi: 10.3803/EnM.2019.34.3.215.
 50. Azouzi N, Cailloux J, Cazarin JM, Knauf JA, Cracchiolo J, Al Ghuzlan A, et al. NADPH oxidase NOX4 is a critical mediator of BRAF^{V600E}-induced downregulation of the sodium/iodide symporter in papillary thyroid carcinomas. *Antioxid Redox Signal.* 2017 May 20;26(15):864-77. doi: 10.1089/ars.2015.6616.
 51. Dang H, Sheng J, Tang P, Peng X, Zhang R, Zhao X, et al. The role and mechanism of NADPH oxidase in the development and progression of thyroid carcinoma. *Am J Cancer Res.* 2023 Sep 15;13(9):4366-75.
 52. Liu J, Xiao Q, Xiao J, Niu C, Li Y, Zhang X, et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Jan 3;7(1):3. doi: 10.1038/s41392-021-00762-6.
 53. Shen H, Zhu R, Liu Y, Hong Y, Ge J, Xuan J, et al. Radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: molecular mechanisms and therapeutic strategies for radioiodine resistance. *Drug Resist Updat.* 2024 Jan;72:101013. doi: 10.1016/j.drug.2023.101013.
 54. Guda BB, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovalenko A Ye, Taraschenko YM, Kovzun OI, et al. The expression and activation of extracellular signal-regulated kinase-1/2 and proliferating cell nuclear antigen content in normal tissue and human thyroid tumors. *SM J Endocrinol. Metab.* 2015 Oct 16;1(1):1002.
 55. Гуда ББ, Пушкарёв ВВ, Ковзун ОІ, Пушкарёв ВМ, Тронько МД. Експресія PCNA як маркера проліферації у доброякісних та високодиференційованих злоякісних пухлинах щитоподібної залози людини (огляд літератури та власні дані). *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2019;15(4):339-43 (Guda BB, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. PCNA expression as a marker of proliferation in benign and highly differentiated malignant tumors of the human thyroid gland (literature review and clinical case). *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2019;15(4):339-43. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.15.4.2019.174822.
 56. Garifulin OM, Filonenko VV, Bdzhola AV, Pushkarev VV, Zinich PP, Pushkarev VM, et al. Expression of Ribosomal Protein Kinase S6 (S6K1) Isoforms in Different Types of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cytology and Genetics.* 2023;57(4):305-311.
 57. Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kovzun OI, Komisarenko II, Guda BB, Tronko MD. Matrix Metalloproteinase 2 level in blood plasma, thyroid tumors and metastases. *Endokrynologia.* 2025;30(2):119-23. doi:10.31793/1680-1466.2025.30-2.119.
 58. Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kovzun OI, Komisarenko II, Guda BB, Tronko MD. TGF- β 1 level in differentiated thyroid tumors, metastases and blood plasma. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2025;21(4):364-7. doi:10.22141/2224-0721.21.4.2025.1560.
 59. Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kovzun OI, Komisarenko II, Guda BB, Tronko MD. Hypoxia-inducible factor-1 α level in blood plasma, thyroid tumors and metastases. *Проблеми ендокринної патології.* 2025;364-7. 2025;(4):14-18. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2025.4.02>

Список скорочень

- EMT** – епітеліально-мезенхімальний перехід
ПКШЗ – папілярна карцинома щитоподібної залози
ЩЗ – щитоподібна залоза
ALK – Activin Receptor-Like Kinases (кінази, подібні до рецептора активіну)
ECM – extracellular matrix (позаклітинний матрикс)
ETE – extrathyroidal extension (екстратиреоїдне поширення)
ERK – extracellular signal-regulated kinase (позаклітинна сигнал-регульована кіназа)
LAP – Latency-Associated Peptide (пептид, пов'язаний із латентністю)
LNM – lymph node (LN) metastasis (метастазування лімфатичних вузлів)
SLC – Small Latent Complex (малий латентний комплекс)
МАРК – mitogen-activated protein kinases (мітоген-активована протеїнкіназа)
NIS – sodium/iodide symporter (симпортер натрію/йодиду)
РІЗК – phosphatidylinositol-3-kinase (фосфатидилінозитол-3-кіназа)
TGF- β – Transforming Growth Factor- β (трансформуючий фактор росту- β)
T β RI, II, III – Transforming Growth Factor Beta Receptor I, II, III (рецептори TGF- β типу I, II і III)
VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor (фактор росту судинного ендотелію)

The role of transforming growth factor beta in carcinogenesis and metastasis processes in thyroid carcinomas. A review of the literature and our own data

N.Ya. Kobrynska, V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk, Ye.A. Shelkovoy, B.B. Guda, II Komisarenko, O.I. Kovzun, M.D. Tronko

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Transforming growth factor beta (TGF- β) is critical for numerous physiological and pathological processes. It influences cell growth, differentiation, migration, apoptosis, immune regulation, and tissue repair through complex signaling pathways, acting on both healthy and diseased cells. The role of TGF- β in carcinogenesis is ambiguous. Initially, it acts through the canonical pathway as a

tumor suppressor, inhibiting cell growth, promoting apoptosis, and maintaining genetic stability. In advanced stages of cancer, TGF- β signaling becomes a potent promoter of malignancy, contributing to several key processes which stimulate cancer progression and complicate treatment. TGF- β plays a crucial role in the development of metastases by inducing EMT, a process in which epithelial cells lose their adhesiveness and polarity, acquiring migratory and invasive characteristics typical for mesenchymal cells. TGF- β has become an important biomarker in cancer diagnosis due to its key role in tumor biology. As a multifunctional cytokine, it is involved in cell growth, differentiation, and immunomodulation. Altered expression and activity of TGF- β are often associated with cancer progression. Elevated levels of TGF- β have been found in various types of cancer, including thyroid cancer. TGF- β also promotes angiogenesis, maturation, and stabilization of newly formed blood vessels, which supports tumor growth and metastasis. TGF- β 1 is a promising marker of metastasis and a factor in the formation of radioiodine-resistant metastases in thyroid carcinomas. According to our data, the TGF- β 1 concentration in tumor tissue of papillary thyroid carcinoma (PTC) with metastases was almost 5-fold higher than in conditionally normal tissue and 3-fold higher than in PTC tissues without metastases. Plasma TGF- β 1 levels were also significantly higher in patients with PTC and metastases than in healthy individuals and PTC patients without metastases. Therefore, TGF- β may be an important marker of metastatic process in thyroid tumors in the preoperative period.

Keywords: papillary thyroid cancer, metastases, transforming growth factor- β .

Для цитування: Кобринська НЯ, Пушкарьов ВМ, Левчук Ні, Шелковой ЄА, Гуда ББ, Комісаренко ІІ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Роль трансформуючого фактора росту β у канцерогенезі та процесах метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних. *Ендокринологія*. 2025;30(4):350-361. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.350.

Адреса для листування: Кобринська Наталія Яремівна, Kobnattttaa@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Кобринська Наталія Яремівна, канд. мед. наук, завідувачка консультативно-поліклінічного відділення, ORCID: 0000-0001-8698-9793; Пушкарьов Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Левчук Наталія Іванівна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., провідна наукова співробітниця відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Шелковой Євген Анатолійович, лікар ультразвукової діагностики, молодший науковий співробітник відділу репродуктивної ендокринології, ORCID: 0009-0005-2255-5773; Гуда Богдан Богданович, д-р мед. наук, керівник науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Комісаренко Ігор Ігорьович, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Ковзун Олена Ігорівна, д-рка біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступниця директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН України, акад.

НАМН України, завідувач відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, в.о. директора Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Особистий внесок: Кобринська Н.Я., Комісаренко І.І., Гуда Б.Б. – збір зразків пухлинної тканини; Кобринська Н.Я., Шелковой Є.А., Левчук Н.І., Пушкарьов В.М. – проведення експериментів; аналіз даних, аналіз літературних джерел, написання тексту; Ковзун О.І. – редагування тексту; Тронько М.Д. – консультації під час редагування статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 11.08.2025 р.; перероблена 29.09.2025 р.; прийнята до друку 25.11.2025 р.; надрукована 30.12.2025 р.

Forcitation: Kobrynska N.Ya., Pushkarev V.M., Levchuk N.I., Shelkovoy Ye.A., Guda B.B., Komisarenko I.I., Kovzun O.I., Tronko M.D. The role of transforming growth factor beta in carcinogenesis and metastasis processes in thyroid carcinomas. A review of the literature and our own data. *Endokrynologia*. 2025;30(4):350-361. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.350.

Correspondence address: Kobrynska Nataliya Yaremivna, Kobnattttaa@gmail.com. State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69, Vyshgorodska St., Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Kobrynska Nataliya Yaremivna, Cand. Sci. (Medicine), Head of the consulting polyclinic department, ORCID: 0000-0001-8698-9793; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Researcher of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Levchuk Nataliia Ivanivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Leading Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Shelkovoy Yevhen Anatoliyovych, Ultrasound Diagnostic Doctor, Junior Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, ORCID: 0009-0005-2255-5773; Guda Bohdan Bohdanovich, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Scientific and Practical Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Komisarenko Ihor Ihorovych, Cand. Sci. (Medicine), Research Fellow of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Kovzun Olena Ihorivna, Dr. of Sci. (Biology), Prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. of Sci. (Medicine), Prof., Corresponding Member of NAS of Ukraine, Academician of NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, the acting Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Personal contribution: Kobrynska N.Ya., Komisarenko I.I., Guda B.B. – 306 collection of tumor tissues; Kobrynska N.Ya., Shelkovoy Ye.A., Levchuk N.I., Pushkarev V.M. – conducting experiments; data analysis, writing the text; Kovzun O.I. – analysis of literary sources, editing the text; Tronko M.D. – consultations during editing the article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Declaration of ethics: the authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received August 11, 2025; revised September 29, 2025; accepted November 25, 2025; published December 30, 2025.