

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog677746>

EDN: ZZZDKZ



Трансмембранный рецептор ROR1 как мишень для терапии рака эндометрия

В.С. Скосырский, И.И. Гильмутдинова, М.С. Бут, П.И. Зеленченкова, В.В. Кимуцадзе, В.В. Кимуцадзе, Е.А. Свидинская, М.Б. Агеев, Е.А. Соснова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Рак эндометрия остаётся одним из наиболее распространённых злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Несмотря на достижения в диагностике и терапии, агрессивные подтипы заболевания характеризуются высокой частотой метастазирования, рецидивов и сниженной общей выживаемостью, что подчёркивает необходимость поиска новых терапевтических мишеней. Одним из таких перспективных молекулярных факторов является тирозинкиназоподобный орфанный рецептор 1 (ROR1), который в норме экспрессируется преимущественно в эмбриональных тканях, но реактивируется при различных формах рака, включая рак эндометрия.

ROR1 принимает участие в активации ключевых сигнальных каскадов, таких как PI3K/Akt/mTOR, MAPK и Wnt/ β -катенин, регулируя процессы пролиферации, апоптоза, инвазии и эпителиально-мезенхимального перехода. Высокая экспрессия ROR1 коррелирует с неблагоприятными клинико-патологическими характеристиками, включая высокую степень злокачественности, поздние стадии по FIGO и снижение общей выживаемости. Кроме того, ROR1 способствует формированию химиорезистентности за счёт активации антиапоптотических белков семейства Bcl-2 и поддержания воспалительного микросредового сигнала.

В статье подробно рассмотрены молекулярные механизмы действия ROR1, его участие в онкогенезе и прогрессии рака эндометрия, а также потенциал ROR1 как прогностического биомаркера и терапевтической мишени. Освещены современные подходы к таргетной терапии, включая применение антитело-конъюгатов, таких как зиловертамаб ведотин, и перспективы их внедрения в клиническую практику. С учётом значимости ROR1 в патогенезе рака эндометрия его ингибирование может стать основой для персонализированных стратегий лечения, направленных на преодоление резистентности и улучшение прогноза у пациенток с агрессивными формами рака эндометрия.

Ключевые слова: рак эндометрия; ROR1; зиловертамаб; сигнальные пути PI3K/Akt/mTOR; химиорезистентность при раке эндометрия; таргетная терапия рака эндометрия.

Как цитировать:

Скосырский В.С., Гильмутдинова И.И., Бут М.С., Зеленченкова П.И., Кимуцадзе В.В., Кимуцадзе В.В., Свидинская Е.А., Агеев М.Б., Соснова Е.А. Трансмембранный рецептор ROR1 как мишень для терапии рака эндометрия // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2025. Т. 12, № 3. С. 285–294. DOI: 10.17816/aog677746 EDN: ZZZDKZ

Transmembrane Receptor ROR1 as a Therapeutic Target in Endometrial Cancer

Vladislav S. Skossyrskiy, Ilsina I. Gilmutdinova, Maxim S. Boot, Polina I. Zelenchenkova, Valeriia V. Kimutsadze, Veronika V. Kimutsadze, Evgeniia A. Svidinskaya, Mikhail B. Ageev, Elena A. Sosnova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Endometrial cancer remains one of the most prevalent malignant neoplasms of the female reproductive system. Despite advancements in diagnostics and treatment, aggressive subtypes of the disease are characterized by high rates of metastasis, recurrence, and decreased overall survival, underscoring the need for novel therapeutic targets. One such promising molecular factor is the receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1 (ROR1), which is normally expressed predominantly in embryonic tissues but reactivates in various malignancies, including endometrial cancer.

ROR1 plays a role in the activation of key signaling pathways such as PI3K/Akt/mTOR, MAPK, and Wnt/ β -catenin, regulating processes like cell proliferation, apoptosis, invasion, and epithelial-mesenchymal transition. High ROR1 expression correlates with unfavorable clinicopathological features, including high tumor grade, advanced FIGO stages, and decreased overall survival. Moreover, ROR1 contributes to chemoresistance by activating anti-apoptotic Bcl-2 family proteins and supporting inflammatory microenvironment signaling.

This article provides a comprehensive review of the molecular mechanisms involving ROR1, its role in oncogenesis and endometrial cancer progression, and its potential as both a prognostic biomarker and therapeutic target. Current approaches to targeted therapy are discussed, including the application of antibody–drug conjugates such as zilovetamab vedotin, and their prospects for clinical implementation. Given the significance of ROR1 in endometrial cancer pathogenesis, its inhibition may serve as the basis for personalized treatment strategies aimed at overcoming resistance and improving prognosis in patients with aggressive forms of endometrial cancer.

Keywords: endometrial neoplasms; receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1 (ror1); antibody-drug conjugates zilovetamab; pi3k/akt/mtor signaling pathway; drug resistance; targeted therapy.

To cite this article:

Skossyrskiy VS, Gilmutdinova II, Boot MS, Zelenchenkova PI, Kimutsadze VV, Kimutsadze VV, Svidinskaya EA, Ageev MB, Sosnova EA. Transmembrane receptor ROR1 as a therapeutic target in endometrial cancer. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2025;12(3):285–294. DOI: 10.17816/aog677746 EDN: ZZZDKZ

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog677746>

EDN: ZZZDKZ

ROR1跨膜受体作为子宫内膜癌治疗靶点

Vladislav S. Skossyrskiy, Ilsa I. Gilmutdinova, Maxim S. Boot, Polina I. Zelenchenkova, Valeriia V. Kimutsadze, Veronika V. Kimutsadze, Evgeniia A. Svidinskaya, Mikhail B. Ageev, Elena A. Sosnova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

摘要

子宫内膜癌仍是女性生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一。尽管诊断和治疗手段不断进步，但该病的侵袭性亚型仍表现出较高的转移率、复发率及较低的总生存率，这凸显了探索新型治疗靶点的必要性。其中一种具有前景的分子靶点是酪氨酸激酶样孤儿受体1（receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1 (ROR1)），该受体通常仅在胚胎组织中表达，但在多种癌症中（包括子宫内膜癌）被重新激活。

ROR1参与PI3K/Akt/mTOR, MAPK, Wnt/ β -catenin等关键信号通路的激活，调控细胞增殖、凋亡、侵袭以及上皮-间质转化。ROR1的高表达与不良的临床病理特征相关，包括较高的肿瘤分级、晚期FIGO分期以及总生存率下降。此外，ROR1通过激活Bcl-2家族的抗凋亡蛋白并维持炎性微环境信号，有助于化疗耐药性的形成。

本文详细探讨了ROR1的分子作用机制、其在子宫内膜癌发生与进展中的作用，以及其作为预后生物标志物和治疗靶点的潜力。同时介绍了靶向治疗的最新进展，包括抗体偶联药物如Zilovetamab vedotin的应用及其在临床实践中的前景。鉴于ROR1在子宫内膜癌发病机制中的关键作用，对其进行抑制可能成为克服耐药性、改善侵袭性子宫内膜癌患者预后的个体化治疗策略的基础。

关键词：子宫内膜癌；ROR1；Zilovetamab；PI3K/Akt/mTOR信号通路；子宫内膜癌化疗耐药；子宫内膜癌靶向治疗。

引用本文：

Skossyrskiy VS, Gilmutdinova II, Boot MS, Zelenchenkova PI, Kimutsadze VV, Kimutsadze VV, Svidinskaya EA, Ageev MB, Sosnova EA. ROR1跨膜受体作为子宫内膜癌治疗靶点. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2025;12(3):285–294. DOI: 10.17816/aog677746 EDN: ZZZDKZ

收到: 25.03.2025

接受: 24.04.2025

发布日期: 17.08.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Рак эндометрия (РЭ) представляет собой злокачественное новообразование внутренней эпителиальной оболочки матки и является вторым по распространённости гинекологическим злокачественным новообразованием. Заболеваемость РЭ демонстрирует устойчивую тенденцию к росту во всём мире [1, 2].

Многофакторный патогенез РЭ включает генетические, гормональные и средовые факторы. Одним из ключевых генетических факторов является связь РЭ с синдромом Линча, который характеризуется наследственной предрасположенностью к ряду злокачественных новообразований [3].

К числу факторов риска, увеличивающих вероятность развития данного заболевания, относят высокий индекс массы тела, он связан с повышением риска развития РЭ. Каждое повышение индекса массы тела на 5 кг/м² ассоциируется с повышением риска РЭ на 50% [4]. Применение тамоксифена, используемого для лечения рака молочной железы, увеличивает риск развития РЭ в 4 раза [5]. Бесплодие, на фоне хронической ановуляции также является фактором риска развития РЭ [6].

Традиционно выделяют 2 патогенетических типа РЭ [2, 7].

- **I тип (эстроген-зависимый):** чаще всего представлен эндометриоидной карциномой и составляет около 80% случаев РЭ [2]. Данный тип часто связан с ожирением, гиперлипидемией и гиперэстрогенией: ановуляторные маточные кровотечения, бесплодие, позднее наступление менопаузы и гиперплазия стромы яичников и эндометрия. I тип характеризуется высоко и умеренно дифференцированными опухолями (82,3% Grade 1 и Grade 2), поверхностной инвазией в миометрии (69,4%), высокой чувствительностью к прогестогенам (80,2%) и благоприятным прогнозом (5-летняя выживаемость составляет 85,6%) [7].
- **II тип (эстроген-независимый):** развивается у женщин, которые не имеют вышеуказанных признаков или эти признаки не ярко выражены. Чаще всего связан с низкодифференцированными опухолями (62,5% Grade 3), наблюдается тенденция к глубокой инвазии в миометрий (65,7%), высокая частота метастатического поражения лимфатических узлов (27,8%), снижение чувствительности к прогестогенам (42,5%) и сомнительный прогноз 5-летней выживаемости (58,8%) [2].

Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, показатели выживаемости на поздних стадиях и при агрессивных подтипах РЭ остаются низкими, что подчёркивает необходимость новых исследований и инновационных подходов к терапии.

В контексте РЭ особое внимание уделяется поиску и анализу биомаркеров, которые могут служить индикаторами прогрессирования заболевания, эффективности

терапии и прогноза выживаемости. В качестве такого биомаркера рассматривается тирозинкиназоподобный орфанный (сиротский) рецептор 1 (ROR1), который привлекает внимание исследователей благодаря своей связи с агрессивными формами рака и потенциалу в качестве мишени для таргетной терапии.

ТИРОЗИНКИНАЗОПОДОБНЫЙ ОРФАННЫЙ РЕЦЕПТОР ТИПА 1 (ROR1)

ROR1 играет ключевую роль в эмбриогенезе, а также в развитии и прогрессировании РЭ. Этот белок участвует в регуляции метастазирования, пролиферации и химио-резистентности раковых клеток, включая раковые стволовые клетки [8–10].

ROR1 демонстрирует значимую роль в онкогенезе через модуляцию сигнального пути EGFR. Данные, полученные в исследованиях карциномы лёгкого, свидетельствуют о потенцировании сигнализации EGFR через ROR1, что коррелирует с повышенной клеточной вариабельностью и может способствовать резистентности к противоопухолевым препаратам. Установлено, что ROR1 участвует в активации ключевых сигнальных каскадов, таких как PI3K/Akt и MAPK, которые играют центральную роль в регуляции клеточного цикла и апоптоза. Кроме того, ROR1 способен подавлять противоапоптотическую активность пути p38, что дополнительно усиливает выживаемость клеток [11].

Изучение ROR1 имеет значение не только для понимания механизмов резистентности, но и предоставляет основу для разработки новых терапевтических стратегий. Несмотря на то что большинство данных получено в исследованиях рака лёгкого, есть мнение, что эти механизмы универсальны и могут быть экстраполированы на другие формы рака, включая РЭ. Однако для подтверждения этих взаимосвязей в контексте РЭ требуются дополнительные исследования, направленные на изучение специфических взаимодействий ROR1 и EGFR [11].

ВЛИЯНИЕ НА СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ mTOR

Сигнальный путь mTOR (молекулярная цель рапамицина) играет ключевую роль в регуляции клеточного роста, метаболизма и выживания клеток. Его активация подавляет аутофагию, способствуя пролиферации и росту клеток, что критично для онкогенеза. В контексте рака ROR1 может способствовать прогрессии опухоли через активацию пути PI3K/Akt/mTOR, который является одним из основных регуляторов клеточной пролиферации и инвазии [11].

Кроме того, ROR1 влияет на процесс эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), который необходим для инвазии и метастазирования опухолевых клеток. Это делает его важным элементом в изучении механизмов прогрессирования рака [12].

Во время ЭМП происходит ряд изменений. Снижается уровень Е-кадгерина, что приводит к уменьшению межклеточной адгезии и облегчает миграцию клеток [13, 14]. Клетки приобретают мезенхимальные свойства, включая повышенную экспрессию виментина и факторов транскрипции, таких как SNAIL-1/2 и ZEB-1, что делает их более подвижными и способствует инвазии и метастазированию [13, 15, 16]. Изменяется клеточная пластичность, благодаря чему клетки становятся менее специализированными и более адаптивными к различным условиям окружающей среды [13, 15]. Морфология клеток трансформируется из эпителиальной в волокнистую, что дополнительно способствует их мобильности [16].

Эти изменения в совокупности способствуют усилению инвазивного потенциала и метастатической активности опухолевых клеток, что играет ключевую роль в прогрессии раковых заболеваний и их устойчивости к терапии.

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ WNT

Сигнальный путь Wnt представляет собой систему клеточной коммуникации, которая выполняет ключевые функции в регуляции эмбрионального развития, поддержании функционального состояния стволовых клеток, включая их способность к самообновлению, пролиферации и дифференцировке, а также гомеостазе тканей. Нарушения в работе этого сигнального каскада влекут за собой развитие различных патологий, включая онкологические заболевания, в том числе и РЗ [17].

В нормальных условиях Wnt-сигнальный путь подразделяется на два основных типа: канонический (β -катенин-зависимый) и неканонический (β -катенин-независимый). Канонический путь регулирует экспрессию генов, ответственных за клеточную пролиферацию и дифференцировку, посредством стабилизации β -катенина и его последующего перемещения в ядро клетки. Неканонические пути, такие как планарная клеточная полярность (PCP) и Wnt/ Ca^{2+} , участвуют в контроле клеточной подвижности и полярности [18].

При нормальном функционировании канонического Wnt-пути в отсутствие Wnt-лигандов β -катенин удерживается в цитоплазме в комплексе с белками APC и GSK3, что приводит к его деградации. При связывании Wnt-лигандов с рецепторами Frizzled и ко-рецепторами LRP5/6 происходит ингибирование комплекса деградации, что позволяет β -катенину накапливаться и транслоцироваться в ядро, где он взаимодействует с факторами транскрипции TCF/LEF, активируя экспрессию целевых генов [19].

Канонический Wnt/ β -катениновый путь является ключевым регулятором клеточной пролиферации и дифференцировки. В нормальных условиях β -катенин образует комплекс с белками AXIN, APC, GSK-3 β и CK1 α , что приводит к его фосфорилированию и последующей деградации [20]. Среди них особое значение имеют гены, кодирующие

циклин D1 и с-Мус, которые являются важными регуляторами клеточного цикла и роста [21].

Wnt5a, относящийся к неканоническим лигандам Wnt-сигнального пути, играет значительную роль в патогенезе РЗ, модулируя различные клеточные процессы, включая миграцию, инвазию и выживаемость опухолевых клеток. При РЗ Wnt5a активно участвует в активации неканонических сигнальных путей, таких как Wnt/PCP и Wnt/ Ca^{2+} , которые регулируют цитоскелетные перестройки и клеточную подвижность. Эти изменения способствуют инвазии опухолевых клеток и их метастазированию. Ключевым механизмом влияния Wnt5a является активация Rho и Rac GTPаз, которые играют важную роль в реорганизации цитоскелета и обеспечении клеточной миграции. Дополнительно Wnt5a может стимулировать сигнальный путь через JNK (c-Jun N-terminal kinase), что усиливает экспрессию генов, связанных с инвазией и выживаемостью клеток. Эти каскады способствуют ЭМП [22].

Н. Zhang и соавт. [9] изучили роль ROR1 в пролиферации клеток РЗ: ROR1 оказался важным регулятором сигнального пути Wnt, который играет ключевую роль в развитии и прогрессировании РЗ. В условиях *in vitro* было показано, что повышенные уровни ROR1 способствуют увеличению экспрессии Wnt5a, а также циклина D1 и с-Мус, что усиливает активность сигнального пути Wnt/ β -catenin. Это в свою очередь стимулирует пролиферацию клеток РЗ за счёт активации Wnt5a и последующего вовлечения β -катенина в транскрипционную регуляцию. В рамках эксперимента *in vivo* влияние ROR1 на пролиферацию клеток эндометрия исследовали на мышах породы BALB/c. Животные были разделены на группы, где у одних наблюдалась сверхэкспрессия ROR1, а у других уровни этого рецептора снижались. Результаты показали, что опухоли, образованные клетками со сверхэкспрессией ROR1, были значительно больше по сравнению с опухолями из контрольных клеток. Это подтверждает ключевую роль ROR1 в ускорении роста опухоли за счёт модуляции сигнальных путей, связанных с Wnt.

Рецептор тирозинкиназоподобный орфанный 2 (ROR2) играет значительную роль в патогенезе РЗ. Исследования показывают, что ROR2 может выполнять функцию супрессора опухолевого роста, в частности, гиперметилирование промотора гена ROR2 приводит к снижению его экспрессии, что коррелирует с более агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом для пациентов [8, 23]. Кроме того, различия в экспрессии ROR1 и ROR2 в клетках РЗ указывают на их противоположные функции: ROR1 способствует прогрессии опухоли, тогда как ROR2 действует как супрессор. Такие различия открывают возможности для разработки таргетных терапий, направленных на модуляцию активности этих рецепторов в зависимости от их роли в конкретном типе опухоли [10].

Исследования, посвящённые другим видам рака, демонстрируют, что высокая экспрессия ROR1 связана с усилением активности сигнального пути PI3K/AKT/mTOR,

что приводит к повышенной пролиферации и снижению апоптоза опухолевых клеток [24]. Поскольку гиперактивация этого пути также характерна для РЗ [25], можно предположить, что ROR1 играет аналогичную роль в патогенезе данного заболевания.

В исследовании D. Liu и соавт. [8], проведённом в 2020 г., была проанализирована когорта из 499 пациенток, из которых у 360 наблюдалась высокая экспрессия ROR1. Результаты показали, что высокая экспрессия ROR1 достоверно ассоциировалась со степенью злокачественности опухоли ($p=0,013$), прогрессирующей стадией по классификации FIGO ($p=0,030$), снижением общей выживаемости ($p=0,049$), повышенным риском рецидивов ($p=0,021$).

В исследовании С.Е. Henry и соавт. [10] проанализированы данные 87 пациенток. Результаты показали, что высокая экспрессия ROR1 была связана с худшей общей выживаемостью ($p=0,0169$), ингибирование ROR1 приводило к снижению пролиферации опухолевых клеток ($p=0,047$).

А.М. Abdelbary и соавт. [26] изучили данные 100 пациенток с карциномой эндометрия. Установлено, что экспрессия ROR1 значимо коррелировала с высокой степенью злокачественности ($p < 0,001$), прогрессирующей стадией по FIGO ($p=0,002$), снижением общей выживаемости ($p < 0,001$; табл. 1).

Исследования показали, что повышенная активность Wnt-5a усиливает экспрессию ЦОГ-2 в нейронах гиппокампа [27] и стимулирует выработку воспалительных цитокинов и ЦОГ-2/PGE2 [28] экспрессия которых играет роль в канцерогенезе [29] и химиорезистентности при различных раковых состояниях [29–34].

Повышенная экспрессия ROR1 активирует несколько ключевых сигнальных путей, включая ERK, PI3K/AKT, mTOR и CREB [35]. Одновременно CREB, активируемый через ROR1, усиливает экспрессию COX-2, что приводит к увеличению синтеза PGE2 [36]. PGE2 формирует порочный круг, поддерживая хроническое воспаление, стимулируя канцерогенез и способствуя развитию химиорезистентности при различных типах рака [29–34].

Активация PI3K/AKT приводит к стимуляции mTOR, который подавляет аутофагию и способствует клеточному делению и росту опухолевых клеток [37–40].

При этом активация неканонического Wnt-сигналинга через Wnt5a/ROR1 может также вовлекать RhoA, белок семейства GTPаз, который действует как молекулярный переключатель и способствует реорганизации цитоскелета, усиливает выживаемость опухолевых клеток, особенно в контексте устойчивости к терапии (например, при остром лимфобластном лейкозе) [41].

Параллельно сигнальный путь WNT/ROR регулирует миграцию и инвазию опухолевых клеток. Это происходит через активацию нисходящих эффекторов — JNK, JUN и ATF2. Активированный ATF2 индуцирует экспрессию генов, связанных с реорганизацией цитоскелета и клеточной подвижностью, что усиливает способность опухолевых клеток к метастазированию. Визуализация данного пути представлена на рис. 1 [32–46].

Наблюдается совместная экспрессия ROR1 и Bcl-2 [47]. Исследования показывают, что активность ROR1 стимулирует Wnt5a, что повышает экспрессию антиапоптотических белков, таких как Bcl-2, усиливая устойчивость клеток к терапии. Было замечено, что блокирование ROR1 подавляло экспрессию двух антиапоптотических белков, Bcl-Xl и Bcl-2, при одновременном увеличении экспрессии проапоптотического белка Bak, каспазы-3 и каспазы-7 [41, 48, 49].

Эти данные подтверждают участие экспрессии ROR1 и Bcl-2 в резистентности к терапии, что делает Bcl-2 потенциальной дополнительной мишенью наряду с ROR1.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Антитела против ROR1 впервые были применены в лечении хронического лимфоцитарного лейкоза [50]. В частности, иммуноконъюгаты, содержащие антитела к ROR1, показали эффективность в подавлении роста опухолевых клеток при данном заболевании. Результаты показали отсутствие дозозависимой токсичности, длительный период

Таблица 1. Ассоциация экспрессии ROR1 с клинико-патологическими характеристиками и прогнозом у пациенток с раком эндометрия

Источник исследования	Количество пациентов	Исследуемый параметр (ассоциация ROR1 с нижеприведёнными параметрами)	p-value
D. Liu et al. [8]	360	Степень злокачественности	0,013
		Стадия по FIGO	0,030
		Общая выживаемость	0,049
		Рецидивы	0,021
А.М. Abdelbary et al. [26]	100	Степень злокачественности	<0,001
		Стадия по FIGO	0,002
		Общая выживаемость	<0,001
С.Е. Henry et al. [10]	87	Худшая общая выживаемость	0,0169

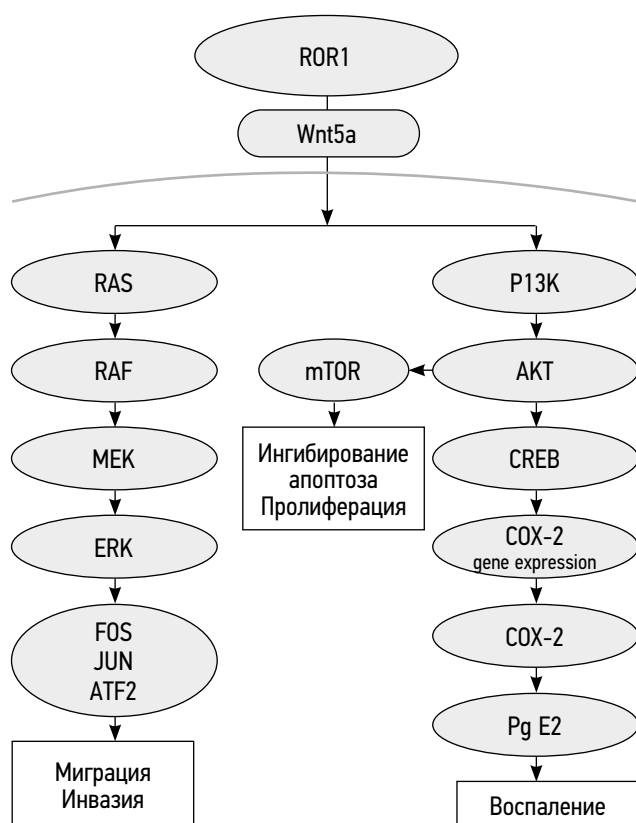


Рис. 1. Схема патогенеза и сигнальных путей, активируемых ROR1.

полувыведения и ингибирование экспрессии стволовых клеток при хроническом лимфолейкозе [51].

В контексте РЗ исследования показали, что терапевтические подходы, нацеленные на ROR1, рассматриваются как перспективные для лечения РЗ. Одним из таких препаратов является зилвертамаб ведотин — анти тело-конъюгат, сочетающий моноклональное антитело против ROR1 с цитотоксическим агентом монометилауристатином E. Этот препарат продемонстрировал противоопухолевую активность в доклинических моделях и в клинических исследованиях при различных видах рака. В 2022 г. D. Liu и соавт. [52] оценивали влияние моноклонального антитела zilvertamab на клеточные линии рака яичников и эндометрия. Антитело было направлено против ROR1. Исследование сосредоточено на высокодифференцированных серозных клетках рака яичников (HGSOC), включая модели с платиновой резистентностью и дефицитом гомологичной рекомбинации (CaOV3, CaOV3CisR, PE01 и PE04), а также на клеточных линиях РЗ (Ishikawa и KLE). Zilvertamab самостоятельно ингибировал пролиферацию клеток HGSOC и EC *in vitro*, включая модели с платиновой резистентностью и дефицитом гомологичной рекомбинации. Однако эффективность комбинации с традиционными химиотерапевтическими препаратами была ниже, чем при монотерапии зилвертамабом, но в недавнем исследовании NCT02776917, фазы 1b, была оценена безопасность и переносимость zilvertamab и паклитаксела у пациентов с локально распространённым, неоперабельным

или метастатическим HER2-негативным раком молочной железы. Результаты показали, что у 16 (38%) пациентов, прошедших лечение, имелся частичный ответ, ещё 6 (38%) пациентов имели стабильный ответ на опухоль [53]. Вероятно, ответ будет варьировать в зависимости от типа опухоли и клеточной линии.

Эти данные подчёркивают потенциал зилвертамаба и других ROR1-направленных терапий в лечении РЗ. Необходимы дальнейшие исследования для оценки их эффективности и безопасности в клинических условиях, а также для определения оптимальных схем комбинированной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования демонстрируют, что тирозинкиназоподобный орфанный рецептор ROR1 играет ключевую роль в развитии и прогрессировании РЗ. ROR1 участвует в активации ряда сигнальных путей, включая PI3K/Akt/mTOR, Wnt/β-катенин и MAPK, которые регулируют процессы пролиферации, апоптоза, инвазии и метастазирования опухолевых клеток. Кроме того, ROR1 способствует ЭМП, усиливая миграцию и инвазию клеток, а также повышая их устойчивость к терапии. Высокая экспрессия ROR1 коррелирует с агрессивным течением заболевания, увеличением опухолевого роста и химиорезистентностью. Экспрессия ROR1 также связана с активацией антиапоптотических механизмов, таких как повышенная экспрессия белков семейства Bcl-2. Это подтверждает его значимость как биомаркера и его роль в качестве потенциальной мишени для терапии. Терапевтические стратегии, нацеленные на ROR1, включая использование анти тело-конъюгатов, таких как зилвертамаб, показали многообещающие результаты в доклинических и ранних клинических исследованиях. Однако их эффективность требует дальнейших исследований в контексте РЗ. Будущие исследования должны быть сосредоточены на изучении взаимодействий ROR1 с другими сигнальными каскадами, характерными для РЗ, а также на разработке комбинированных терапий, направленных на преодоление химиорезистентности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.С. Скосырский — определение концепции, анализ данных, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; И.И. Гильмутдинова — анализ данных, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; М.С. Бут — анализ данных, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи; П.И. Зеленченкова — администрирование проекта, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи; В.В. Кимуцадзе — разработка методологии, анализ данных, написание черновика рукописи; В.В. Кимуцадзе — разработка методологии, анализ данных, написание черновика рукописи; Е.А. Сви́динская — определение концепции, анализ данных, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; М.Б. Агеев — определение концепции, руководство исследованием, пересмотр и редактирование

рукописи; Е.А. Соснова — пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Доступ к данным, полученным в настоящем исследовании, закрыт.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два рецензента, член редакционной коллегии и главный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: V.S. Skossyrskiy: conceptualization, formal analysis, visualization, writing—original draft, writing—review & editing;

I.I. Gilmutdinova: formal analysis, visualization, writing—original draft, writing—review & editing; M.S. Boot: formal analysis, visualization, writing—review & editing; P.I. Zelenchenkova: project administration, formal analysis, writing—review and editing; V.V. Kimutsadze, V.V. Kimutsadze: methodology, formal analysis, writing—original draft; E.A. Svidinskaya: conceptualization, formal analysis, writing—original draft, writing—review & editing; M.B. Ageev: conceptualization, supervision, writing—review & editing; E.A. Sosnova: writing—review & editing. All authors approved the version of the manuscript to be published and agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: Access to the data obtained in this study is restricted.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 2022;399(10333):1412–1428. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00323-3
- Zhang G, Nie F, Zhao W, et al. Comparison of clinical characteristics and prognosis in endometrial carcinoma with different pathological types: a retrospective population-based study. *World J Surg Oncol*. 2023;21(1):357. doi: 10.1186/s12957-023-03241-0
- Resnick KE, Hampel H, Fishel R, Cohn DE. Current and emerging trends in Lynch syndrome identification in women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;114(1):128–134. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.03.003
- Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS, et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1635–1648. doi: 10.1093/annonc/mdv142
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(22):1652–1662. doi: 10.1093/jnci/dji372
- Escobedo LG, Lee NC, Peterson HB, Wingo PA. Infertility-associated endometrial cancer risk may be limited to specific subgroups of infertile women. *Obstet Gynecol*. 1991;77(1):124–128.
- Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10–17. doi: 10.1016/0090-8258(83)90111-7
- Liu D, Gunther K, Enriquez LA, et al. ROR1 is upregulated in endometrial cancer and represents a novel therapeutic target. *Sci Rep*. 2020;10(1):13906. doi: 10.1038/s41598-020-70924-z
- Zhang H, Yan X, Ke J, et al. ROR1 promotes the proliferation of endometrial cancer cells. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(10):10603–10610.
- Henry CE, Llamas E, Daniels B, et al. ROR1 and ROR2 play distinct and opposing roles in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2018;148(3):576–584. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.01.025
- Karachaliou N, Gimenez-Capitan A, Drozdowskyj A, et al. ROR1 as a novel therapeutic target for EGFR-mutant non-small-cell lung cancer patients with the EGFR T790M mutation. *Transl Lung Cancer Res*. 2014;3(3):122–130. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2014.03.02
- Borcherding N, Kusner D, Liu GH, Zhang W. ROR1, an embryonic protein with an emerging role in cancer biology. *Protein Cell*. 2014;5(7):496–502. doi: 10.1007/s13238-014-0059-7
- Dudas J, Ladanyi A, Ingruber J, et al. Epithelial to mesenchymal transition: a mechanism that fuels cancer radio/chemoresistance. *Cells*. 2020;9(2):428. doi: 10.3390/cells9020428
- Celià-Terrassa T, Kang Y. How important is EMT for cancer metastasis? *PLoS Biol*. 2024;22(2):e3002487. doi: 10.1371/journal.pbio.3002487
- Yang J, Antin P, Berx G, et al. Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(6):341–352. doi: 10.1038/s41580-020-0237-9
- Syed MA, Bhat B, Wali A, et al. Epithelial to mesenchymal transition in mammary gland tissue fibrosis and insights into drug therapeutics. *PeerJ*. 2023;11:e15207. doi: 10.7717/peerj.15207
- Fatima I, Barman S, Rai R, et al. Targeting Wnt signaling in endometrial cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(10):2351. doi: 10.3390/cancers13102351
- McMellen A, Woodruff ER, Corr BR, et al. Wnt signaling in gynecologic malignancies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4272. doi: 10.3390/ijms21124272
- Liu J, Xiao Q, Xiao J, et al. Wnt/β-catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):3. doi: 10.1038/s41392-021-00762-6
- Li C, Furth EE, Rustgi AK, Klein PS. When you come to a fork in the road, take it: Wnt signaling activates multiple pathways through the APC/Axin/GSK-3 complex. *Cells*. 2023;12(18):2256. doi: 10.3390/cells12182256
- Lecarpentier Y, Schussler O, Hébert JL, Vallée A. Multiple targets of the canonical WNT/β-Catenin signaling in cancers. *Front Oncol*. 2019;9:1248. doi: 10.3389/fonc.2019.01248
- Asem MS, Buechler S, Wates RB, et al. Wnt5a signaling in cancer. *Cancers (Basel)*. 2016;8(9):79. doi: 10.3390/cancers8090079
- Liu D, Enriquez L, Ford CE. ROR2 is epigenetically regulated in endometrial cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):383. doi: 10.3390/cancers13030383
- Liu Y, Yang H, Chen T, et al. Silencing of receptor tyrosine kinase ROR1 inhibits tumor-cell proliferation via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in lung adenocarcinoma. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127092. doi: 10.1371/journal.pone.0127092
- Slomovitz BM, Coleman RL. The PI3K/AKT/mTOR pathway as a therapeutic target in endometrial cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18(21):5856–5864. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0662

26. Abdelbary AM, Kaf RM, Lashin ME, et al. RON, ROR1 and SUSD2 expression in tissues of endometrial carcinoma patients. Clinicopathological and prognostic implications. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2022;26(2):109–122. doi: 10.5114/wo.2022.118245
27. Codocedo JF, Inestrosa NC. Wnt-5a-regulated miR-101b controls COX2 expression in hippocampal neurons. *Biol Res*. 2016;49:9. doi: 10.1186/s40659-016-0071-x
28. Zhao C, Bu X, Wang W, et al. GEC-derived SFRP5 inhibits Wnt5a-induced macrophage chemotaxis and activation. *PLoS One*. 2014;9(1):e85058. doi: 10.1371/journal.pone.0085058
29. Hashemi Goradel N, Najafi M, Salehi E, et al. Cyclooxygenase-2 in cancer: A review. *J Cell Physiol*. 2019;234(5):5683–5699. doi: 10.1002/jcp.27411
30. Lombardi F, Augello FR, Artone S, et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression by temozolomide (TMZ) in human glioblastoma (GBM) Cell Lines. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1545. doi: 10.3390/ijms23031545
31. Mori N, Mironchik Y, Wildes F, et al. HIF and COX-2 expression in triple negative breast cancer cells with hypoxia and 5-fluorouracil. *Curr Cancer Rep*. 2020;2(1):54–63.
32. Li M, Li M, Wei Y, Xu H. Prognostic and clinical significance of cyclooxygenase-2 overexpression in endometrial cancer: a meta-analysis. *Front Oncol*. 2020;10:1202. doi: 10.3389/fonc.2020.01202
33. Lyndin M, Kravtsova O, Sikora K, et al. COX2 Effects on endometrial carcinomas progression. *Pathol Res Pract*. 2022;238:154082. doi: 10.1016/j.prp.2022.154082
34. Karvonen H, Barker H, Kaleva L, et al. Molecular Mechanisms Associated with ROR1-Mediated Drug Resistance: Crosstalk with Hippo-YAP/TAZ and BMI-1 Pathways. *Cells*. 2019;8(8):812. doi: 10.3390/cells8080812
35. Menck K, Heinrichs S, Baden C, Bleckmann A. The WNT/ROR Pathway in Cancer: From Signaling to Therapeutic Intervention. *Cells*. 2021;10(1):142. doi: 10.3390/cells10010142
36. Yang J, Wang X, Gao Y, et al. Inhibition of PI3K-AKT Signaling Blocks PGE2-Induced COX-2 Expression in Lung Adenocarcinoma. *Oncotargets Ther*. 2020;13:8197–8208. doi: 10.2147/OTT.S263977
37. Wang Y, Zhang H. Regulation of Autophagy by mTOR Signaling Pathway. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1206:67–83. doi: 10.1007/978-981-15-0602-4_3
38. Kim YC, Guan KL. mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation. *J Clin Invest*. 2015;125(1):25–32. doi: 10.1172/JCI73939
39. Adamyan LV, Gevorgyan AP. Autophagy as a new link in the mechanism of development of reproductive system disorders (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(5):6–14. doi: 10.17116/repro2019250516
40. Zia A, Farkhondeh T, Pourbagher-Shahri AM, Samarghandian S. The role of curcumin in aging and senescence: Molecular mechanisms. *Biomed Pharmacother*. 2021;134:111119. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111119
41. Karvonen H, Perttilä R, Niinen W, et al. Wnt5a and ROR1 activate non-canonical Wnt signaling via RhoA in TCF3-PBX1 acute lymphoblastic leukemia and highlight new treatment strategies via Bcl-2 co-targeting. *Oncogene*. 2019;38(17):3288–3300. doi: 10.1038/s41388-018-0670-9
42. Samadder S, Paul P, De A. Crosstalk between cell fate and survival pathways during uterine cervical carcinoma progression: a molecular and clinical perspective. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*. 2023;9:30. doi: 10.20517/2394-4722.2023.21
43. Huang J, Shi Y, Li H, et al. Knockdown of receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2 inhibits cell proliferation and colony formation in osteosarcoma cells by inducing arrest in cell cycle progression. *Oncol Lett*. 2015;10(6):3705–3711. doi: 10.3892/ol.2015.3797
44. Bleckmann A, Conradi LC, Menck K, et al. β -catenin-independent WNT signaling and Ki67 in contrast to the estrogen receptor status are prognostic and associated with poor prognosis in breast cancer liver metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2016;33(4):309–323. doi: 10.1007/s10585-016-9780-3
45. Lopez-Bergami P, Lau E, Ronai Z. Emerging roles of ATF2 and the dynamic AP1 network in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(1):65–76. doi: 10.1038/nrc2681
46. Piki E, Dini A, Raivola J, et al. ROR1-STAT3 signaling contributes to ovarian cancer intra-tumor heterogeneity. *Cell Death Discov*. 2023;9(1):222. doi: 10.1038/s41420-023-01527-6
47. Wang WZ, Shilo K, Amann JM, et al. Predicting ROR1/BCL2 combination targeted therapy of small cell carcinoma of the lung. *Cell Death Dis*. 2021;12(6):577. doi: 10.1038/s41419-021-03855-w
48. Zhou Q, Zhou S, Wang H, et al. Stable silencing of ROR1 regulates cell cycle, apoptosis, and autophagy in a lung adenocarcinoma cell line. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020;13(5):1108–1120.
49. Lee KJ, Kim NH, Kim HS, et al. The Role of ROR1 in Chemoresistance and EMT in Endometrial Cancer Cells. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(5):994. doi: 10.3390/medicina59050994
50. Sievers EL, Senter PD. Antibody-drug conjugates in cancer therapy. *Annu Rev Med*. 2013;64:15–29. doi: 10.1146/annurev-med-050311-201823
51. Choi MY, Widhopf GF 2nd, Ghia EM, et al. Phase I trial: cirmetuzumab inhibits ror1 signaling and stemness signatures in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cell Stem Cell*. 2018;22(6):951–959.e3. doi: 10.1016/j.stem.2018.05.018
52. Liu D, Kaufmann GF, Breitmeyer JB, et al. The anti-ROR1 monoclonal antibody zilovertamab Inhibits the proliferation of ovarian and endometrial cancer cells. *Pharmaceutics*. 2022;14(4):837. doi: 10.3390/pharmaceutics14040837
53. Shatsky RA, Batra-Sharma H, Helsten T, et al. A phase 1b study of zilovertamab in combination with paclitaxel for locally advanced/unresectable or metastatic Her2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2024;26(1):32. doi: 10.1186/s13058-024-01782-0

ОБ АВТОРАХ

* **Свидинская Евгения Александровна**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: 0000-0002-2368-1932;
eLibrary SPIN: 3002-6388;
e-mail: svidinskaya@gmail.com

Скосырский Владислав Сергеевич;
ORCID: 0000-0002-3417-2359;
eLibrary SPIN: 6910-0652;
e-mail: onco.vlad@gmail.com

Гильмутдинова Ильдана Ильсуровна;
ORCID: 0000-0002-7215-5066;
e-mail: ilsinagilmutdinova815@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Evgeniia A. Svidinskaya**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 8 Trubetskaya st, bldg 2, Moscow, Russia, 119991;
ORCID: 0000-0002-2368-1932;
eLibrary SPIN: 3002-6388;
e-mail: svidinskaya@gmail.com

Vladislav S. Skossyrskiy;
ORCID: 0000-0002-3417-2359;
eLibrary SPIN: 6910-0652;
e-mail: onco.vlad@gmail.com

Ilsina I. Gilmudtinova;
ORCID: 0000-0002-7215-5066;
e-mail: ilsinagilmudtinova815@gmail.com

Бут Максим Сергеевич;

ORCID: 0009-0000-8468-2106;

eLibrary SPIN: 1292-2693;

e-mail: but_mc@mail.ru

Зеленченкова Полина Игоревна;

ORCID: 0000-0002-9491-318X;

eLibrary SPIN: 8553-3232;

e-mail: zelenchenkovapi@yandex.ru

Кимуцадзе Валерия Витальевна;

ORCID: 0009-0001-4084-3921;

e-mail: lerunya-999@mail.ru

Кимуцадзе Вероника Витальевна;

ORCID: 0009-0006-7791-4881;

e-mail: veronika_kimutsadze@mail.ru

Агеев Михаил Борисович, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-6603-804X;

eLibrary SPIN: 3122-7420;

e-mail: mikhaageev@yandex.ru

Соснова Елена Алексеевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-1732-6870;

eLibrary SPIN: 6313-9959;

e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Maxim S. Boot;

ORCID: 0009-0000-8468-2106;

eLibrary SPIN: 1292-2693;

e-mail: but_mc@mail.ru

Polina I. Zelenchenkova;

ORCID: 0000-0002-9491-318X;

eLibrary SPIN: 8553-3232;

e-mail: zelenchenkovapi@yandex.ru

Valeriia V. Kimutsadze;

ORCID: 0009-0001-4084-3921;

e-mail: lerunya-999@mail.ru

Veronika V. Kimutsadze;

ORCID: 0009-0006-7791-4881;

e-mail: veronika_kimutsadze@mail.ru

Mikhail B. Ageev, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;

ORCID: 0000-0002-6603-804X;

eLibrary SPIN: 3122-7420;

e-mail: mikhaageev@yandex.ru

Elena A. Sosnova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-1732-6870;

eLibrary SPIN: 6313-9959;

e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author