



Значение нектина-4 при злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы: обзор современных данных

Е.Г. Романов¹, К.А. Кокурина¹, А.А. Федотова¹, Ж.Э.А.К. Массолу¹, А.И. Андреева¹, Т.С. Христофорова¹, Р.А. Иванова¹, К.В. Тарасова¹, М.А. Иванов¹, А.Э. Клюкина², М.А. Шарафан³, Е.В. Медведько³, М.П. Моденова³

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»; Россия, 428015 Чебоксары, Московский проспект, д. 15;

²ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 390026 Рязань, Высоковольтная ул., д. 9;

³ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Для контактов: Егор Геннадьевич Романов, e-mail: romanov10a3@gmail.com

Резюме

Введение. Нектин-4, молекула клеточной адгезии из суперсемейства иммуноглобулинов (англ. immunoglobulin superfamily, IgSF), активно изучается в контексте онкологических заболеваний. Нектин-4 принимает участие в формировании межклеточных соединений и способствует усилинию пролиферации, миграции и устойчивости опухолевых клеток. Повышенная экспрессия нектина-4 выявлена при различных злокачественных новообразованиях, включая опухоли женской репродуктивной системы – рак яичников, эндометрия, шейки матки, а также редкие опухоли вульвы, влагалища и фалlopиевых труб.

Цель: обобщить современные данные о роли нектина-4 в патогенезе, диагностике, прогнозировании и терапии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, а также оценить перспективы его клинического применения в рамках персонализированной медицины.

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

Материалы и методы. Произведен поиск публикаций в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase и eLibrary.ru за период с января 2000 г. по декабрь 2024 г. Критерии включения охватывали оригинальные и обзорные статьи, посвященные нектину-4 в гинекологической онкологии. Использованы ключевые слова на русском и английском языках, булевы операторы, а также проведена фильтрация по полнотекстовости, тематике и качеству исследований. Из 3955 идентифицированных публикаций в обзор включены 65 работ.

Результаты. Экспрессия нектина-4 ассоциирована с усиленной пролиферацией, миграцией и устойчивостью опухолевых клеток, а его участие в формировании плотных межклеточных соединений способствует развитию химиорезистентных сфероидов. При раке яичников повышенные уровни матричной РНК (мРНК) и сывороточного нектина-4 показали высокую диагностическую и прогностическую значимость, особенно в сочетании с традиционными маркерами, такими как раковый антиген 125 (англ. cancer antigen 125, CA-125). При раке эндометрия экспрессия нектина-4 коррелирует с дефицитом генов системы репарации несоответствий (англ. mismatch repair system genes, MMR genes) *MSH2/MSH6* и снижением выживаемости без прогрессирования. При карциноме шейки матки нектин-4 связан с лекарственной устойчивостью, что делает его привлекательной мишенью для таргетной терапии. Рассматриваются новые подходы к лечению с использованиемnanoхинакрина и антитело-лекарственных конъюгатов (англ. antibody-drug conjugates, ADCs), таких как 9MW2821 и ADRX-0706, находящихся на стадии клинических испытаний. Также обсуждаются данные о роли нектина-4 при доброкачественных репродуктивных заболеваниях, таких как эндометриоз и преэклампсия.

Заключение. Нектин-4 демонстрирует высокую клиническую значимость как диагностический и прогностический маркер при гинекологических злокачественных опухолях. Его экспрессия ассоциируется с агрессивным течением болезни и лекарственной устойчивостью, особенно при раке яичников, эндометрия и шейки матки. Ведутся клинические испытания таргетных препаратов, нацеленных на нектин-4, включая ADCs. Таким образом, нектин-4 представляет собой перспективную мишень для разработки персонализированных стратегий диагностики и лечения в онкогинекологии.

Ключевые слова: нектин-4, гинекологический рак, рак яичников, рак эндометрия, рак шейки матки, тераностический биомаркер, клеточная адгезия, моноклональные антитела, раковый антиген 125, CA-125, антитело-лекарственные конъюгаты, ADCs, метастазирование, химиорезистентность, эндометриоз, преэклампсия, персонализированная медицина

Для цитирования: Романов Е.Г., Кокурина К.А., Федотова А.А., Массолу Ж.Э.А.К., Андреева А.И., Христофорова Т.С., Иванова Р.А., Тарасова К.В., Иванов М.А., Клюкина

А.Э., Шарафан М.А., Медведько Е.В., Моденова М.П. Значение нектина-4 при злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы: обзор современных данных. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2025;[принятая рукопись]. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.634>.

Nectin-4 significance in malignant neoplasms of the female reproductive system: a review of current data

Egor G. Romanov¹, Ksenia A. Kokurina¹, Anzhelika A. Fedotova¹, Zhustu E.A.K. Massolu¹, Anastasia I. Andreeva¹, Tatyana S. Khristoforova¹, Regina A. Ivanova¹, Ksenia V. Tarasova¹, Marat A. Ivanov¹, Alina E. Klyukina², Margarita A. Sharafan³, Elizaveta V. Medvedko³, Maria P. Modenova³

¹Ulyanov Chuvash State University; 15 Moskovsky Avenue, Cheboksary 428015, Russia;

²Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
9 Vysokovoltnaya Str., Ryazan 390026, Russia;

³Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
4 Mitrofana Sedina Str., Krasnodar 350063, Russia

Corresponding author: Egor G. Romanov, e-mail: romanov10a3@gmail.com

Introduction. Nectin-4, a cell adhesion molecule of the immunoglobulin superfamily (IgSF), has been extensively studied in oncological diseases. Nectin-4 is involved in the formation of intercellular connections and promotes tumor cell proliferation, migration and chemoresistance. Upregulated nectin-4 expression has been detected in various malignant neoplasms, including tumors of the female reproductive system – ovarian, endometrial, cervical cancer, as well as rare tumors of the vulva, vagina and fallopian tubes.

Aim: to summarize current data on nectin-4 role in the pathogenesis, diagnostics, prognosis and therapy of malignant tumors of the female reproductive system, and to assess the prospects for its clinical use in personalized medicine.

Materials and Methods. A search for relevant publications was conducted in the PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase and eLibrary.ru databases beginning from January 2000 to December 2024. The inclusion criteria covered original and review articles devoted to nectin-4 in gynecological oncology. Key words in Russian and English, Boolean operators, and filtering by full-text, subject matter, and quality of research were used. From the 3955 identified publications, 65 were included in the review.

Results. Nectin-4 expression is associated with enhanced tumor cell proliferation, migration, and chemoresistance, whereas its involvement in generating tight intercellular junctions promotes the development of chemoresistant spheroids. In ovarian cancer, upregulated levels of nectin-4

messenger RNA (mRNA) and serum protein demonstrated high diagnostic and prognostic significance, especially in combination with traditional markers such as cancer antigen 125 (CA-125). In endometrial cancer, nectin-4 expression correlates with a deficiency of the mismatch repair system (*MMR* genes) *MSH2/MSH6* genes and lowered progression-free survival. In cervical carcinoma, nectin-4 is related to drug resistance, thereby positioning it as a promising target for novel treatment strategies. The latter using nanoquinacrine and antibody-drug conjugates (ADCs) such as 9MW2821 and ADRX-0706, are currently undergoing clinical trials. Additionally, nectin-4 has shown relevance in non-malignant reproductive disorders such as endometriosis and preeclampsia.

Conclusion. Nectin-4 demonstrates high clinical significance as a diagnostic and prognostic marker in gynecological malignancies. Its expression is associated with aggressive disease progression and drug resistance, especially in ovarian, endometrial and cervical cancers. Clinical trials with nectin-4-targeted drugs, including ADCs, are underway. Thus, nectin-4 represents a promising target for the development of personalized diagnostic and therapeutic strategies in gynecological oncology.

Keywords: nectin-4, gynecologic cancer, ovarian cancer, endometrial cancer, cervical cancer, theranostic biomarker, cell adhesion, monoclonal antibodies, cancer antigen 125, CA-125, antibody-drug conjugates, ADCs, metastasis, chemoresistance, endometriosis, preeclampsia, personalized medicine

For citation: Romanov E.G., Kokurina K.A., Fedotova A.A., Massolu Zh.E.A.K., Andreeva A.I., Khristoforova T.S., Ivanova R.A., Tarasova K.V., Ivanov M.A., Klyukina A.E., Sharafan M.A., M.A. Medvedko M.A., Modenova M.P. Nectin-4 significance in malignant neoplasms of the female reproductive system: a review of current data. *Akusherstvo, Ginekologija i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2025;[accepted manuscript]. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.634>.

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about this subject? Nectin-4 является молекулой клеточной адгезии из суперсемейства иммуноглобулинов, участвующей в формировании межклеточных соединений и миграции клеток. Он широко изучается как опухолеассоциированный биомаркер при различных эпителиальных новообразованиях.
Экспрессия нектина-4 повышена при ряде солидных опухолей, включая рак молочной железы, легких и мочевого пузыря. Он может способствовать ангиогенезу, метастазированию и лекарственной устойчивости опухолевых клеток.	Nectin-4 expression is elevated in several solid tumors, including breast, lung, and bladder cancers. It is implicated in promoting angiogenesis, metastasis, and resistance to anticancer therapies.
В гинекологической онкологии нектин-4 рассматривается как перспективная диагностическая и терапевтическая мишень, особенно при серозной карциноме яичников и	In gynecologic oncology, nectin-4 is regarded as a promising diagnostic and therapeutic target, particularly in high-grade serous ovarian carcinoma and cervical cancer; however, its role in rare tumors

раке шейки матки, однако его роль в редких опухолях и доброкачественных состояниях исследована недостаточно.	and benign conditions remains poorly understood and under investigated.
Что нового дает статья?	What are the new findings?
Установлена связь между экспрессией нектина-4 и дефицитом недостаточности системы репарации несоответствий при раке эндометрия, что ассоциируется с более коротким периодом выживаемости без прогрессирования. Это подтверждает его прогностическую значимость в молекулярной стратификации опухолей.	An association between nectin-4 expression and mismatch repair deficiency in endometrial cancer has been established, which correlates with shorter progression-free survival. This supports nectin-4 prognostic significance in tumor molecular stratification.
Показана высокая чувствительность и специфичность сывороточного и тканевого уровня нектина-4 при серозном раке яичников, особенно у пациенток с нормальными показателями CA-125. Это обосновывает его использование как независимого биомаркера ранней диагностики.	High sensitivity and specificity of both serum and tissue nectin-4 levels have been demonstrated in serous ovarian cancer, particularly in patients with normal CA-125 range. This justifies nectin-4 use as an independent biomarker for early diagnostics.
Продемонстрирована экспериментальная эффективность ингибиторов нектина-4 (NQC, 9MW2821, ADRX-0706) при раке шейки матки и яичников, включая устойчивые к химиотерапии формы, что подтверждает его потенциал как терапевтической мишени в рамках персонализированного подхода.	The experimental efficacy of nectin-4 inhibitors (NQC, 9MW2821, ADRX-0706) has been shown in cervical and ovarian cancers, including chemoresistant counterparts, confirming its potential as a therapeutic target for personalized medicine.
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?
Нектин-4 может быть внедрен в состав диагностических панелей для раннего выявления рака яичников, особенно у пациенток с нормальным уровнем CA-125, тем самым улучшая чувствительность скрининга и снижая долю запущенных стадий.	Nectin-4 could be integrated into diagnostic panels for early detection of ovarian cancer, particularly in patients with normal CA-125 levels, thereby improving screening sensitivity and reducing percentage of advanced-stage cases.
Учитывая прогностическую значимость нектина-4 при опухолях с дефицитом систем репарации несоответствий, его экспрессия может использоваться для выбора тактики лечения и определения показаний к более агрессивной терапии или включению в клинические испытания.	Given a prognostic value in mismatch repair-deficient tumors, nectin-4 expression may guide therapeutic decision-making and help identify candidates for intensified treatment or enrollment in clinical trials.
Разработка таргетных препаратов, направленных на нектин-4, открывает возможность использования персонализированной терапии при раке шейки матки и яичников, в том числе в рефрактерных случаях, что может повысить эффективность лечения и снизить токсичность.	The development of nectin-4-targeted agents opens up an avenue for personalized therapy in cervical and ovarian cancers, including chemoresistant cases, potentially enhancing treatment efficacy while minimizing systemic toxicity

Введение / Introduction

Злокачественные новообразования (ЗНО) женской репродуктивной системы, такие как рак шейки матки (РШМ), рак тела матки и рак яичников (РЯ) являются значимой медико-социальной проблемой в Российской Федерации [1]. Согласно эпидемиологическим данным, к основным формам гинекологического рака, ранжированным по частоте

встречаемости, относятся рак эндометрия (РЭ) или рак тела матки [2], РЯ (включая карциному фаллопиевых труб и первичный перитонеальный рак) [3], РШМ [4], а также значительно реже встречающиеся опухоли влагалища и вульвы [5].

Высокие показатели заболеваемости и смертности обуславливают необходимость комплексного научного и клинического подхода к данной группе злокачественных опухолей. Поскольку потенциальный риск гинекологического рака присутствует у всех женщин и прогрессивно возрастает с увеличением возраста [6], важным направлением современной онкогинекологии остается углубленное изучение патофизиологических механизмов опухолевого процесса, совершенствование программ скрининга, а также внедрение инновационных диагностических, прогностических и лечебных стратегий [7].

Особое внимание в последние годы уделяется развитию таргетной (целевой) терапии, основанной на использовании молекул, избирательно воздействующих на опухолевые клетки. В этом контексте перспективными представляются препараты из группы ингибиторов фермента поли(аденозиндифосфат-рибоза) полимеразы (англ. poly(ADP-ribose) polymerase, PARP) – PARP-ингибиторы, а также моноклональные антитела, которые демонстрируют эффективность при сниженной инвазивности по сравнению с традиционными хирургическими методами [8].

Одним из актуальных направлений фундаментальных и прикладных исследований является изучение молекул клеточной адгезии (англ. cell adhesion molecules, CAMs), в частности нектина-4, рассматриваемого в настоящее время в качестве потенциального прогностического биомаркера и терапевтической мишени при различных формах гинекологических злокачественных опухолей [9, 10].

Цель: обобщить современные данные о роли нектина-4 в патогенезе, диагностике, прогнозировании и терапии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, а также оценить перспективы его клинического применения в рамках персонализированной медицины.

Материалы и методы / Materials and Methods

Поиск научной литературы проводился в 5 ключевых международных и национальных электронных базах данных: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase и eLibrary.ru. Временной интервал охвата публикаций составил с января 2000 г. по декабрь 2024 г. Языковыми ограничениями не пользовались, однако преимущественное внимание уделялось статьям на русском и английском языках.

Для поиска релевантных публикаций использовали заранее определенные ключевые слова и словосочетания, включающие как официальные наименования исследуемой молекулы, так и терминологию, отражающую тематику гинекологических злокачественных

новообразований: «нектин-4», «гинекологический рак», «рак яичников», «рак эндометрия», «рак шейки матки», «рак матки», «биомаркер», «терапевтическая мишень», «антитело-лекарственные конъюгаты», «химиорезистентность», «прогноз», «nectin-4», «gynecological cancer», «ovarian cancer», «endometrial cancer», «cervical cancer», «uterine cancer», «biomarker», «therapeutic target», «antibody-drug conjugates», «chemoresistance», «prognosis». Булевые операторы (AND, OR) использовались для расширения охвата и уточнения поисковых запросов.

Критериями включения являлись:

- полнотекстовые научные публикации, прошедшие экспертное рецензирование;
- оригинальные исследования (*in vitro*, *in vivo*, клинические), обзоры, систематические обзоры и метаанализы;
- статьи, содержащие данные о роли нектина-4 в патогенезе, диагностике, прогнозировании или терапии опухолей женской репродуктивной системы.

Исключались из анализа публикации, не соответствующие тематике, краткие сообщения, материалы конференций, письма в редакцию, а также статьи без доступа к полному тексту. Повторяющиеся записи (дубликаты) удалялись на этапе предварительного скрининга.

Первоначально было идентифицировано 3955 публикаций. После удаления дубликатов и первичной оценки по заголовкам и аннотациям к полному анализу было отобрано 3275 работ. Из них, после подробного прочтения и оценки на соответствие критериям включения, в финальный пул вошли 65 статей, данные которых обобщены в настоящем обзоре. Схема процесса отбора представлена в виде блок-схемы PRISMA (рис. 1).

В процессе подготовки настоящей рукописи частично использовался инструмент искусственного интеллекта (ИИ) ChatGPT (модель GPT-4, разработка компании OpenAI). ИИ использовался исключительно на этапе корректуры и стилистической редактуры. Все результаты, сгенерированные при помощи ИИ, были верифицированы и доработаны авторами вручную. ИИ не применялся для интерпретации научных данных или проведения анализа включенных публикаций.

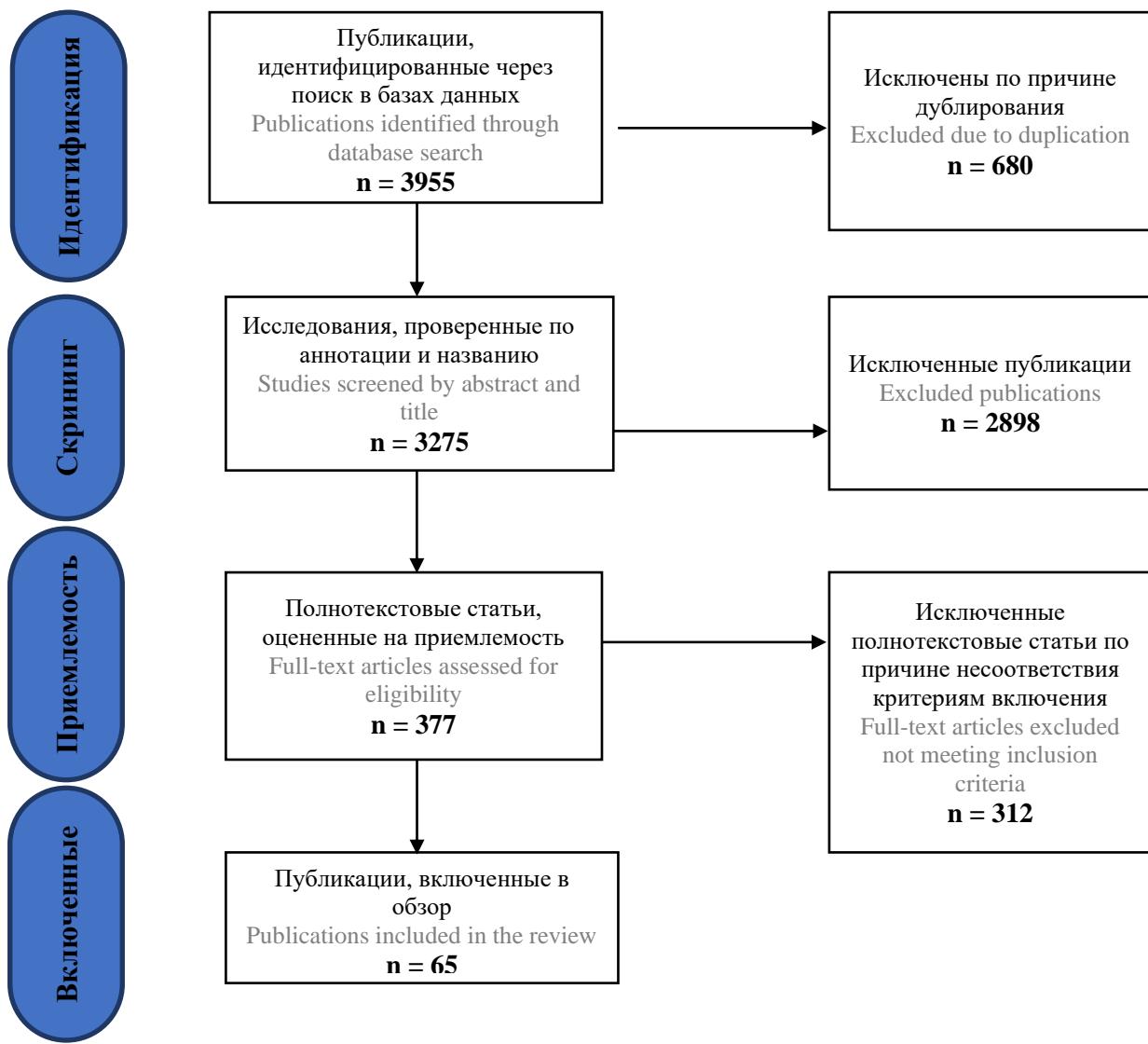


Рисунок 1. Алгоритм поиска публикаций.

Figure 1. Publications search algorithm.

Результаты / Results

Нектин-4: молекулярно-биологические аспекты и перспективы клинического применения / Nectin-4: molecular biological aspects and prospects for clinical application

Молекулы клеточной адгезии представляют значительный интерес как в контексте поиска новых опухолевых биомаркеров, так и в разработке стратегий таргетной терапии. Особое внимание в этом направлении привлекает нектин-4 – представитель суперсемейства иммуноглобулинов (англ. immunoglobulin superfamily, IgSF), которое является наиболее крупной и функционально разнообразной группой CAMs [11, 12].

Молекулы клеточной адгезии подразделяются на 4 основные категории: кадгерины, селектины, интегрины и молекулы IgSF. Внутри последней группы особую роль играют нектины, также известные как белки, связанные с рецепторами полиовируса (англ. the human poliovirus receptor, PVR). Эти молекулы опосредуют межклеточные взаимодействия посредством Ca^{2+} -независимой адгезии, реализуемой как через гомофильные, так и гетерофильные связи [13].

Семейство нектинов включает 4 основных члена – нектин-1, -2, -3 и -4, каждый из которых обладает сходной структурной организацией [12]. Молекула нектина состоит из 3 внеклеточных иммуноглобулин-подобных доменов, трансмембранный области и цитоплазматического С-концевого домена, взаимодействующего с афадином – каркасным белком актиновых филаментов. Через афадин нектины формируют связи с другими цитозольными белками, включая α -катенин, способствуя формированию адгезивных комплексов [12, 14, 15].

Указанная молекулярная связь обеспечивает цис-димеризацию нектинов, которая, в свою очередь, позволяет осуществлять транс-взаимодействия – как гомофильные (между идентичными молекулами), так и гетерофильные (между различными нектинами) [12]. Например, нектин-1 способен взаимодействовать с нектином-3 и нектином-4, а нектин-2 образует связи с нектином-3. Такие взаимодействия усиливают клеточную агрегацию, играя ключевую роль в формировании межклеточных соединений, включая плотные и адгезивные контакты [12, 14].

В отличие от кадгеринов, ограниченных гомофильной адгезией, нектины проявляют способность к гетеротипическим взаимодействиям, что повышает их адгезионную избирательность и функциональную гибкость. При этом для каждого нектина характерны уникальные взаимодействия, обусловленные как разнообразием изоформ вследствие альтернативного сплайсинга (до 3 вариантов на молекулу), так и их тканеспецифической экспрессией [12].

Нектины-1–3 широко экспрессируются в нормальных тканях взрослого организма. В частности, нектин-1 и нектин-2 обнаруживаются в органах иммунной системы (тимус, лимфатические узлы, костный мозг, селезенка), тогда как нектин-3 – преимущественно в сперматозоидах и плаценте [16]. Нектин-4, напротив, характеризуется ограниченной экспрессией и в норме преимущественно обнаруживается в эмбриональных и плацентарных тканях. Эта молекула массой 55,5 кДа состоит из 510 аминокислотных остатков и демонстрирует типичную для семейства нектинов доменную структуру [17].

Известны 2 изоформных варианта нектина-4 – α и β . При этом α -форма обладает значительно более высокой экспрессией и именно она чаще упоминается в научной литературе, посвященной онкологическим аспектам [15].

Совокупность вышеуказанных структурно-функциональных особенностей обуславливает ключевую роль нектина-4 в физиологии и патологии эпителиальных тканей, а его атипичная экспрессия в ряде злокачественных новообразований делает данную молекулу перспективной как для диагностических, так и для терапевтических целей в онкогинекологии.

Нектин-4 как опухолеассоциированный биомаркер и перспективная терапевтическая мишень / Nectin-4 as a tumor-associated biomarker and a promising therapeutic target

Нектин-4, член семейства молекул клеточной адгезии, в последние годы привлек значительное внимание как потенциальный биомаркер ЗНО и объект таргетной терапии. Ранее было установлено, что гиперэкспрессия нектина-4 связана с онкогенными процессами в различных органах, включая молочную железу, костную ткань, пищевод, легкие, уротелий, толстую и прямую кишку, поджелудочную железу и яичники [16, 18–22].

Крупномасштабное исследование, проведенное P.M. Challita-Eid с соавт., охватившее более 2000 образцов опухолевой ткани, продемонстрировало наличие положительной имmunогистохимической экспрессии нектина-4 примерно в $\frac{2}{3}$ случаев, что подтверждает его широкое вовлечение в патогенез различных типов рака [23]. На клеточном уровне нектин-4 способствует усилинию пролиферативного потенциала опухолевых клеток, повышению их подвижности и выживаемости за счет активации ангиогенеза внутри опухолевого микроокружения [16].

Работа S. Nishiwada с соавт. показала, что в клетках аденокарциномы поджелудочной железы подавление экспрессии нектина-4 приводит к снижению пролиферации, в то время как его гиперэкспрессия коррелирует с усиленной продукцией фактора роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) и более высокой плотностью кровеносных сосудов, указывая на роль нектина-4 в стимулировании неоангиогенеза [22].

Особенность нектина-4 заключается в его способности опосредовать адгезию опухолевых клеток без обязательного прикрепления к внеклеточному матриксу, что способствует формированию кластеров опухолевых клеток, обладающих повышенной инвазивностью. Взаимодействие нектина-4 с нектином-1 индуцирует агрегацию клеток в компактные сфероидные образования, которые демонстрируют устойчивость к химиотерапии за счет ограничения проникновения цитотоксических агентов в их центральные зоны [24]. Такая особенность придает опухоли устойчивость к

медикаментозному лечению и делает более актуальной разработку таргетных стратегий, в частности, основанных на моноклональных антителах [14].

Исследования N.N. Pavlova с соавт. показали, что в нормальной ткани молочной железы экспрессия гена *NECTIN4* минимальна, тогда как при злокачественной трансформации он демонстрирует значительное увеличение, аналогично обнаруживаемое при опухолях легких и яичников [10]. Геномный анализ также выявил частые локальные амплификации или увеличение копийности гена *NECTIN4* в опухолевой ткани, что подтверждает его участие в онкогенезе.

Предполагается, что внутриклеточный домен нектина-4 взаимодействует с белком импортином- α_2 , который транслоцируется в ядро и активирует клеточный рост посредством стимуляции механизмов репарации ДНК, что предположительно лежит в основе ускоренного опухолевого роста [25]. Таким образом, нектин-4 становится не только структурным элементом клеточной адгезии, но и активным участником внутриклеточной сигнальной трансдукции, влияющей на злокачественную трансформацию.

Клиническая значимость нектина-4 подтверждена в контексте прогноза заболевания. При раке молочной железы (РМЖ) сывороточные уровни нектина-4 демонстрируют достоверную положительную корреляцию с количеством отдаленных метастазов [18], тогда как в других исследованиях его экспрессия ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом при опухолях легких и молочной железы [22].

Современные терапевтические разработки также опираются на нектин-4 как ключевую мишень. Препарат энфортумаб ведотин – конъюгат антитела и лекарственного средства (англ. antibody-drug conjugate, ADC), направленный против нектина-4, стал первым средством, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration, FDA) для лечения рефрактерного уротелиального рака [26]. В настоящее время продолжаются клинические исследования эффективности моноклональных антител к нектину-4 в терапии других ЗНО [27].

Экспериментальные модели *in vivo* подтверждают терапевтический потенциал таких антител: введение специфических антител против нектина-4 приводит к подавлению роста опухолей у лабораторных животных без вовлечения Fc-рецептор-опосредованных механизмов, что указывает на прямое блокирование функционального взаимодействия между нектином-4 и нектином-1 [10].

Несмотря на активное внедрение нектина-4 в клиническую онкологию, его применение в диагностике, прогнозировании и терапии гинекологических ЗНО остается недостаточно изученным. В связи с этим систематизированное исследование его роли в

патогенезе и потенциальной клинической ценности при РЯ, РЭ и РШМ представляет собой важное направление современной онкогинекологии.

Нектин-4 как мишень при раке яичников / Nectin 4 as a target in ovarian cancer

Рак яичников, обладая высокой распространностью и летальностью среди всех гинекологических злокачественных новообразований, продолжает оставаться одной из наиболее труднодиагностируемых и терапевтически сложных форм рака. В этой связи все большее внимание исследователей привлекает молекулярный профиль опухолевых клеток, в том числе потенциальные мишени, среди которых особое место начинает занимать нектин-4.

Серозная карцинома яичников высокой степени злокачественности (англ. high-grade serous ovarian carcinoma, HGSOC) представляет собой наиболее агрессивный и часто встречающийся подтип данного заболевания [28]. В исследовании, проведенном С. Bekos с соавт., для выявления потенциальных терапевтических мишеней при HGSOC была применена методология построения сети коассоциированной экспрессии генов (англ. gene co-expression network analysis). В качестве источника для транскриптомного анализа использовались изолированные опухолевые клетки (англ. isolated tumor cells, ITC), выделенные как из твердых опухолевых тканей, так и из асцитической жидкости пациентов с милиарной и немилиарной формами HGSOC [29].

Основной задачей работы являлась идентификация генетических кластеров, ассоциированных с внутрибрюшинным распространением опухолевого процесса – прогностически значимого маркера прогрессирующего течения заболевания [29, 30]. В ходе анализа была установлена положительная экспрессия *NECTIN4* в 53 % образцов опухолей поздней стадии HGSOC. Однако клинически значимое влияние на выживаемость пациентов наблюдалось лишь в 13 % случаев при условии, что опухолевые клетки демонстрировали доминирующее экспрессирование нектина-4 [29].

Интересной особенностью данного исследования стало выявление отрицательной коассоциации между уровнем экспрессии нектина-4 и экспрессией генов главного комплекса гистосовместимости класса I (англ. major histocompatibility complex/human leucocyte antigens, MHC-I/HLA). Эти данные могут свидетельствовать о механизмах иммунного уклонения опухолевых клеток, в рамках которых снижение представления опухолевых антигенов на поверхности клеток сопровождается повышением экспрессии молекул клеточной адгезии, в том числе нектина-4, что способствует их агрегации и миграции [29].

Дополнительные данные показали, что экспрессия *NECTIN4* коррелирует с наличием делеции локуса 22q11-12 – второй по частоте хромосомной потери при HGSOC [29]. Это может указывать на геномную нестабильность как на фон для активации нектина-4 в опухолевом процессе. Более того, экспрессия нектина-4 демонстрировала достоверную

положительную связь с уровнем транскрипции калликреинов (англ. kallikrein, KLK) KLK6 и KLK11 – сериновых протеаз, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом и усиленной метастатической активностью опухоли [29, 31, 32].

Нектин-4 все чаще рассматривается как ключевая молекула, играющая роль не только в формировании опухолевых ниш, но и в прогрессировании эпителиального РЯ. В работе K.L. Boylan с соавт. была предпринята попытка охарактеризовать онкогенные свойства нектина-4 с использованием клеточной модели [33]. При создании линии COAV3 (англ. human ovarian cancer cell line with *NECTIN4* knockout) – генетически модифицированной культуры клеток РЯ с нокаутом гена *NECTIN4* – было установлено, что такие клетки демонстрируют существенно меньшую способность к формированию плотных сфероидов и характеризуются сниженной миграционной активностью по сравнению с контрольными клетками. Эти данные имеют высокую клиническую значимость, поскольку сфероидные структуры ассоциированы с устойчивостью к химиотерапии, а повышенная миграция – с метастатическим потенциалом.

Хотя при физиологических условиях экспрессия нектина-4 ограничивается, в основном, плацентарной тканью, его высокая экспрессия была обнаружена на поверхности опухолевых клеток и в сыворотке крови пациентов с карциномой молочной железы и немелкоклеточным раком легкого, что предположительно применимо и к эпителиальному РЯ [18, 21]. Исследование M.S. Derycke с соавт. было направлено на установление уровня экспрессии нектина-4 в тканях РЯ и его клинической значимости [14]. С применением методов ОТ-ПЦР (метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией), вестерн-блоттинга и проточной цитометрии была выявлена повышенная экспрессия как матричной РНК (мРНК), так и белка нектина-4 в опухолевых образцах. В частности, мРНК нектина-4 была обнаружена во всех 5 исследованных образцах серозной карциномы яичников и отсутствовала в 7 образцах нормальной ткани. В 5 из 13 протестированных клеточных линий РЯ была зафиксирована устойчивая экспрессия *NECTIN4* на уровне транскрипции, а проточная цитометрия подтвердила наличие белка на мембране в клеточных линиях adenокарциномы яичника человека (англ. human ovary adenocarcinoma cell line, OVCAR5), цисплатин-устойчивого клона-13 (англ. cisplatin-resistant clone 13, C13) и яичникового 2008 (англ. ovarian 2008, OV2008) [14].

Также была подтверждена экспрессия нектина-1 – партнера по трансдимеризации – в 2 из 3 клеточных линий, что указывает на возможность межклеточных взаимодействий между нектином-1 и нектином-4 в пределах опухолевых кластеров. Интересным аспектом стало выявление активности дизинтегрин-подобной металлопротеазы типа 17 (англ. a disintegrin and metalloproteinase domain 17, ADAM17), фермента, способного расщеплять

внеклеточный домен нектина-4 и формировать его растворимую форму, обнаруживаемую в биологических жидкостях [14].

В обширной когорте из 500 опухолевых образцов, исследованных методом иммуногистохимии, нектин-4 экспрессировался в 48,6 % случаев. Наиболее выраженная экспрессия была выявлена при эндометриоидном (57,6 %) и серозном (50,5 %) типах карцином, тогда как при муцинозных (29,0 %) и светлоклеточных (41,7 %) формах экспрессия была менее выраженной. У 53 % пациенток с серозной карциномой нектин-4 был обнаружен в сыворотке крови, тогда как при светлоклеточном раке – лишь у 29 %, а при доброкачественных гинекологических заболеваниях – у 16 % пациенток. Примечательно, что у пациенток с опухолями низкого злокачественного потенциала (англ. low malignant potential, LMP) уровень нектина-4 был незначительным или отсутствовал вовсе. Средняя концентрация нектина-4 в сыворотке при серозном раке достигала 3,7 нг/мл, тогда как при доброкачественных процессах – лишь 0,6 нг/мл [14].

Показатели чувствительности и специфичности при анализе ROC-кривой (англ. receiver operating characteristic) также свидетельствовали о диагностической значимости маркера: чувствительность составила 53 %, положительная прогностическая ценность (англ. positive prognostic value, PPV) – 77 %, специфичность – 84 %, а отрицательная прогностическая ценность (англ. negative prognostic value, NPV) – 64 %. Интересно, что более интенсивная экспрессия нектина-4 наблюдалась при опухолях низкой степени злокачественности, однако при бинарной оценке (наличие/отсутствие окрашивания) достоверных различий по стадиям заболевания и гистологическим подтипам не зафиксировано. Более высокая концентрация нектина-4 в асцитной жидкости по сравнению с сывороткой позволяет предположить, что асцит может служить более информативной биологической средой для оценки уровня данного биомаркера [14].

Результаты исследования E.S. Nabih с соавт., включившего 39 пациенток с РЯ, подтвердили диагностическую и прогностическую ценность нектина-4 [34]. В сравнении с контрольными группами (здоровыми и доброкачественными), уровень экспрессии *NECTIN4* (на уровне мРНК и растворимого белка) был статистически значимо выше ($p < 0,001$). На поздних стадиях заболевания экспрессия была значительно выше как по уровню мРНК, так и по сывороточному белку ($p < 0,0001$). Комбинированный анализ с раковым антигеном CA-125 (англ. cancer antigen 125, CA-125), показал, что нектин-4 повышает диагностическую чувствительность. Более того, при высоких уровнях CA-125 в сыворотке крови и наличии доброкачественных патологий нектин-4 отсутствовал, что повышает его селективность в рамках онкомаркерной панели [14].

D. Klinkebiel с соавт. подчеркнули, что HGSOC может происходить из серозной интраэпителиальной карциномы фаллопиевой трубы (англ. serous tubal intraepithelial carcinoma, STIC) [35], что дает основания предполагать диагностическую ценность нектина-4 и для выявления ранних форм тубарного рака [36]. C. Rogmans с соавт. обнаружили, что 84 % пациенток с низким уровнем CA-125 при HGSOC имели повышенные уровни нектина-4, что демонстрирует его перспективность как независимого биомаркера [37].

Таким образом, текущие клинико-экспериментальные данные свидетельствуют о высокой прогностической и диагностической значимости нектина-4 при РЯ. Его сочетание с CA-125 позволяет не только повысить специфичность диагностики, но и достоверно дифференцировать доброкачественные и злокачественные процессы. Нектин-4 представляет интерес не только как биомаркер, но и как потенциальная мишень для таргетной терапии, направленной на подавление межклеточной адгезии и выживаемости опухолевых клеток. Перспективные результаты открывают новые горизонты для персонализированного подхода к лечению злокачественных новообразований яичников (**табл. 1**).

Таблица 1. Нектин-4 как мишень при раке яичников.

Table 1. Nectin-4 as a therapeutic target in ovarian cancer.

Источник Reference	Методология Methodology	Основные результаты Key findings	Клиническое значение Clinical significance
Bekos C. et al., 2019 [29]	Анализ коэкспрессии генов (RNA-seq) у пациентов с HGSOC Gene co-expression analysis (RNA-seq) in patients with HGSOC	Экспрессия нектина-4 в 53 % опухолей; ассоциация с иммунным уклонением и экспрессией KLK6/11 Nectin-4 expression in 53 % of tumors; associated with immune evasion and KLK6/11 expression	Перспективная мишень и биомаркер для подтипа HGSOC Promising target and biomarker for the HGSOC subtype
Boylan K.L.M et al., 2020 [24]	Генетически модифицированные клеточныелинии COAV3 (нокаут NECTIN4) Genetically modified COAV3 cell lines (NECTIN4 knockout)	Отсутствие сфероидов и снижение миграции при нокауте NECTIN4 Loss of spheroid formation and reduced migration in NECTIN4 knockout	Формирование устойчивых к терапии сфероидов; вклад в метастазирование Formation of therapy-resistant spheroids; involvement in metastasis
Derycke M.S. et al., 2010 [14]	ОТ-ПЦР, вестерн-блоттинг, проточная цитометрия RT-PCR, Western blotting, flow cytometry	Повышенная экспрессия нектина-4 в серозных опухолях; высокая чувствительность/ специфичность Elevated nectin-4 expression in serous tumors; high sensitivity/specificity	Диагностика серозного рака яичников и стратификация риска Diagnostics of serous ovarian cancer and risk stratification
Nabih E.S. et al., 2021 [34]	ОТ-ПЦР и ELISA на тканях и в сыворотке	Высокая экспрессия нектина-4 на поздних стадиях; высокая диагностическая значимость	Улучшенная специфичность в комбинации с CA-125

	RT-PCR and ELISA using tissue and serum samples	High nectin-expression in advanced stages; strong diagnostic relevance	Enhanced specificity when combined with CA-125
Rogmans C. et al., 2023 [37]	Оценка уровня нектина-4 у пациентов с низким уровнем CA-125 Assessment of nectin-4 levels in patients with low CA-125 level	84 % пациентов с низким CA-125 имели повышенный уровень нектина-4 84 % of patients with low CA-125 level showed upregulated nectin-4	Независимый диагностический маркер при низком уровне CA-125 Independent diagnostic marker in cases with low CA-125 level

Примечание: HGSOC – серозный рак яичников высокой степени злокачественности; RNA-seq – секвенирование РНК; COAV3 – клеточная линия рака яичников с нокаутом *NECTIN4*; RT-ПЦР – обратная транскриптазная полимеразная цепная реакция; ELISA иммуноферментный анализ; CA-125 – раковый антиген 125; KLK6/11 – калликреины 6 и 11, сериновые протеазы, ассоциированные с метастазированием.

Note: HGSOC – high-grade serous ovarian cancer; RNA-seq – RNA sequencing; COAV3 – *NECTIN4* knockout ovarian cancer cell line; RT-PCR – reverse transcriptase polymerase chain reaction; ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; CA-125 – cancer antigen 125; KLK6/11 – kallikreins 6 and 11, serine proteases associated with metastasis.

Нектин-4 при раке шейки матки: от молекулярных механизмов к клиническим перспективам / Nectin-4 in cervical cancer: from molecular mechanisms to clinical perspectives

Несмотря на значительный прогресс в области профилактики РШМ за счет внедрения вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ) и регулярного скрининга (в частности, мазка по Папаниколау), это заболевание продолжает оставаться одной из ведущих причин онкологической смертности у женщин [4].

Несмотря на то что роль нектина-4 при РШМ изучена менее глубоко, чем при опухолях яичников, последние исследования выявили его участие в пролиферации, ангиогенезе, устойчивости к терапии и злокачественном поведении стволовых опухолевых клеток.

Исследование A. Nayak с соавт. продемонстрировало, что ингибирование нектина-4 с использованием наноформулированного хинакрина (англ. nanoformulated quinacrine, NQC) значительно снижает пролиферативную активность и усиливает повреждение ДНК в стволовых клетках РШМ [38]. Экспрессия фосфорилированной формы гистона H2AX (англ. phosphorylated form of histone H2AX, γH2AX) – маркера двухцепочечного разрыва ДНК – оказалась повышенной, что указывает на участие нектина-4 в репарации ДНК и выживаемости опухолевых клеток. Особенно примечательно, что гиперэкспрессия нектина-4 была характерна для наиболее агрессивных субпопуляций клеток.

Установлено, что нектин-4 активирует базовый путь эксцизионной репарации (англ. base excision repair, BER), критически важный для поддержания геномной стабильности в

опухолевых клетках. Его ингибирование приводит к активации апоптотического каскада и гибели опухолевых клеток [38]. В работе S. Chatterjee с соавт. была уточнена функциональная значимость отдельных доменов нектина-4: цитоплазматический эндодомен преимущественно локализуется в ядре, где он способствует BER-регуляции; эктодомен участвует в ангиогенезе; а функция трансмембранныго домена остается менее определенной [25]. Подобные функции были ранее описаны и для опухолей полости рта [39].

Выявлена также роль нектина-4 в формировании лекарственной резистентности. Его гиперэкспрессия коррелирует с устойчивостью к 5-фторурацилу (5-ФУ), часто используемому химиотерапевтическому агенту при РШМ и колоректальном раке. Линии клеток, устойчивых к 5-ФУ, демонстрировали повышенную инвазивность, подвижность и метастатический потенциал [40].

Хинакрин, ингибирующий активность ADAM17 (англ. tumor necrosis factor- α converting enzyme, TACE), фермента, расщепляющего эктодомен нектина-4, а также активатора сигнального пути NOTCH, показал способность снижать экспрессию нектина-4 более чем в 6 раз в устойчивых к 5-ФУ клетках. При этом отмечалось снижение инвазии, миграции, способности к сфероидному росту и пролиферации опухолевых клеток. Кроме того, блокада транслокации эндодомена в ядро препятствовала репарации ДНК и росту опухолевой массы [38].

В последующем исследовании A. Nayak с соавт. было показано, что нанохинакрин обладает повышенной избирательной токсичностью в отношении злокачественных, но не нормальных клеток, индуцируя апоптоз путем ингибирования сигнального пути гомолог 1 онкогена, ассоцииированного с глиомой (англ. glioma-associated oncogene homolog 1, GLI-1) – важного регулятора сохранения опухолевых стволовых клеток [41]. Экспрессия компонентов этого каскада (в том числе GLI) снижалась в дозозависимой манере, указывая на системное подавление клеточной репарации и роста.

Параллельно с исследованиями маломолекулярных ингибиторов в фокусе внимания оказываются и подходы на основе моноклональных антител. В Китае была инициирована I/II фаза клинических испытаний препарата 9MW2821 – первого в мире ADC, специфичного к нектину-4, разработанного для терапии РШМ. Препарат продемонстрировал высокую эффективность и удовлетворительный профиль безопасности, что позволило в феврале 2024 г. присвоить ему статус ускоренного одобрения FDA для лечения метастатического или рецидивирующего плоскоклеточного рака пищевода [42, 43].

Помимо 9MW2821, в США в Комплексном онкологическом центре Университета Южной Калифорнии (Norris Cancer Center) проводится первая фаза клинических испытаний препарата ADRX-0706 – ADC, нацеленного на нектин-4, для лечения различных солидных

опухолей, включая уротелиальную карциному, РШМ, РЯ, РМЖ и немелкоклеточный рак легкого [44].

С учетом глобальной распространенности РШМ и проблем резистентности к существующей терапии, разработка и внедрение новых таргетных подходов, включая NQC, 9MW2821 и ADRX-0706, представляется крайне актуальной. Хотя пока необходимы дополнительные клинические исследования для окончательной валидации этих методов, данные последних лет убедительно демонстрируют значимость нектина-4 как ключевого биомаркера злокачественной трансформации и как перспективной терапевтической мишени (табл. 2). До тех пор важнейшими стратегиями профилактики заболевания остаются широкое распространение вакцинации против ВПЧ и доступ к программам регулярного скрининга, обеспечивающим снижение заболеваемости и смертности от РШМ во всем мире.

Таблица 2. Основные терапевтические стратегии, направленные на нектин-4 при раке шейки матки.

Table 2. Main therapeutic strategies targeting nectin-4 in cervical cancer.

Препарат Drug	Терапия Therapy	Мишень(и) Target(s)	Механизм действия Mechanism of action	Стадия клинических испытаний Clinical trial phase	Источник Reference
NQC	Маломолекулярный ингибитор Small molecule inhibitor	Нектин-4, ADAM17, NOTCH, Hedgehog-GLI Nectin-4 ADAM17, NOTCH, Hedgehog-GLI	Ингибирует расщепление нектина-4, подавляет ангиогенез, ДНК-репарацию и сигнальные пути роста Inhibits nectin-4 cleavage, suppresses angiogenesis, DNA repair, and growth signaling pathways	Преклинические/ лабораторные исследования Preclinical/laboratory studies	[38, 41]
9MW2821	ADC	Нектин-4 Nectin-4	Специфическое связывание с нектином-4 и доставка цитотоксического агента в опухоловую клетку Specific binding to nectin-4 and delivery of a cytotoxic agent into the tumor cell	Фаза I/II Phase I/II	[42, 43]
ADRX-0706	ADC	Нектин-4 Nectin-4	Таргетная доставка токсического агента через антитело к нектину-4 Targeted delivery of a toxic agent via anti-	Фаза I Phase I	[44]

			Nectin-4antibody		
Батимастат, маримастат Batimastat, marimastat	Ингибиторы металлопротеиназ Metalloproteina se inhibitors	ADAM17 (неспецифично) ADAM17 (non-specific)	Подавление активности ADAM17, препятствуя активации нектина-4 и других белков Inhibition of ADAM17 activity, preventing activation of nectin-4 and other proteins	Ранее исследовались, но не эффективны при РШМ Previously studied but not effective in CC	[38]

Примечание: NQC – наноформулированный хинакрин; ADC – антитело-лекарственный конъюгат; ADAM17 – металлопротеиназа, активирующая нектин-4; NOTCH – сигнальный путь, связанный с клеточной пролиферацией и дифференцировкой; Hedgehog-GLI – сигнальный путь, регулирующий развитие и сохранение опухолевых стволовых клеток; РШМ – рак шейки матки.

Note: NQC – nanoformulated quinacrine; ADC – antibody-drug conjugate; ADAM17 – nectin-4-activating metalloproteinase; NOTCH – signaling pathway associated with cell proliferation and differentiation; Hedgehog-GLI – signaling pathway regulating the development and maintenance of tumor stem cells; CC – cervical cancer.

Нектин-4 при раке эндометрия: молекулярные механизмы и клинико-диагностические перспективы / Nectin-4 in endometrial cancer: molecular mechanisms and clinical and diagnostic prospects

Рак эндометрия (или рак тела матки) представляет собой наиболее распространенное гинекологическое злокачественное новообразование. В России за последние 18 лет произошло увеличение количества случаев РЭ на 62,5 %, рост заболеваемости – на 57,9 % и распространенности – на 72,8 % [2]. Подавляющее большинство случаев обусловлено опухолями, происходящими из эпителия эндометрия – внутреннего слизистого слоя матки [45]. Главным фактором риска для женщин без наследственной предрасположенности является хроническое воздействие повышенных концентраций эстрогенов, приводящее к неконтролируемой пролиферации эндометриальных клеток [46].

К экзогенным источникам эстрогенов относятся препараты, содержащие эстрогены без прогестагенов, – оральные контрацептивы, в частности препараты, относящиеся к селективным модуляторам эстрогеновых рецепторов, такие как тамоксифен, обладают пролиферативным действием на эндометрий [46]. Эндогенное повышение уровня эстрогенов может быть следствием ожирения, ановуляторных циклов (например, при синдроме поликистозных яичников), опухолей, секретирующих эстроген, нарушений менструального цикла (раннее менархе, поздняя менопауза), а также отсутствия родов. При ожирении синтез эстрогенов увеличивается за счет ароматизации андрогенов в жировой ткани, а гиперинсулинемия снижает концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны, что увеличивает уровень свободного эстрогена [47, 48].

Хотя прямая связь между нектином-4 и эстрогеновыми рецепторами в ткани эндометрия пока не подтверждена. Исследование L. Wang с соавт. на модели рака желчного пузыря показало, что активация эстроген-связанного рецептора альфа (англ. estrogen-related receptor alpha, ER α) индуцирует экспрессию *NECTIN4* [49]. Нокаут гена *ER α* сопровождался снижением уровня экспрессии нектина-4, а подавление самого нектина-4 блокировало пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток, вызванную активированным ER α . Поскольку ER α также вовлечен в пролиферацию клеток при карциноме эндометрия [50], можно предположить аналогичный каскад в тканях эндометрия. Для уточнения этой гипотезы требуются дополнительные исследования.

H.K. Chang с соавт. провели исследование, целью которого было оценить потенциал нектина-4 как диагностического маркера РЭ [51]. Авторы сравнили экспрессию нектина-4 в опухолевой ткани и прилежащих нормальных тканях, установив высокие диагностические характеристики: чувствительность – 82,81 %, специфичность – 95,4 %. Это свидетельствует о возможности использования *NECTIN4* в качестве высоконформативного молекулярного маркера при верификации диагноза.

Кроме того, авторы исследовали связь экспрессии нектина-4 с различными молекулярными и гистологическими параметрами, включая дефицит систем репарации несоответствий (англ. mismatch repair, MMR), мутации в генах-супрессорах опухолей (p53, p16), гормональный рецепторный статус, инвазию в лимфоваскулярное пространство (англ. lymphovascular invasion, LVSI) и микросателлитную нестабильность (англ. microsatellite instability, MSI). Наиболее значимая корреляция была обнаружена между гиперэкспрессией нектина-4 и дефицитом белков MSH2 и MSH6 – компонентов системы MMR [51]. Связь между нарушением MMR и экспрессией нектина-4 ранее была показана при уротелиальных карциномах [52, 53], а настоящее исследование расширяет область действия этого молекулярного механизма на карциному эндометрия.

H.K. Chang с соавт. также продемонстрировали, что у пациенток с дефицитом MSH2/MSH6 высокая экспрессия нектина-4 ассоциировалась со снижением выживаемости без прогрессирования заболевания (англ. progression-free survival, PFS) (отношение рисков = 9,025; $p = 0,0286$), что позволяет рассматривать нектин-4 в качестве прогностического маркера в данной подгруппе [51].

Дополнительную роль нектина-4 в патогенезе эндометриального рака подтверждает работа G. Dixit с соавт., в которой рассмотрено участие металлопротеиназы ADAM17 в активации сигнального пути NOTCH и индукции биоактивных форм нектина-4 [54]. Установлено, что мутации-драйверы в рецепторе фактора роста фибробластов 2 (англ. fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2) активируют ADAM17, что приводит к увеличению

продукции EGFR (англ. epidermal growth factor receptor)-лигандов, усилиению аутокринной стимуляции и росту опухоли. При этом дефицит ADAM17 коррелировал с пониженным уровнем маркера пролиферативной активности опухолевой клетки пролиферации Ki-67, что свидетельствует о его ключевой роли в клеточной динамике опухолей. Эти данные дополнительно подчеркивают участие нектина-4 в сигнальных путях, критически значимых для прогрессирования карциномы эндометрия.

Таким образом, совокупность доступных данных свидетельствует о многофакторной роли нектина-4 в канцерогенезе РЭ (табл. 3). Он обладает как диагностическим, так и прогностическим потенциалом, особенно в подгруппах с нарушением системы репарации несоответствий. В связи с этим представляется целесообразным продолжение исследований, направленных на оценку эффективности ингибирования нектина-4 как таргетной терапии, а также на разработку комбинированных панелей молекулярных маркеров, включая нектин-4, для персонализированного подхода к диагностике и лечению опухолей тела матки.

Таблица 3. Исследования, касающиеся роли нектина-4 при раке эндометрия.

Table 3. Studies on nectin-4 role in endometrial cancer.

Тип исследования Type of study	Основные выводы Key findings	Связь с нектином-4 Association with nectin-4	Источник Reference
Исследование на ткани рака желчного пузыря Study on gallbladder cancer tissue	Активация ER α усиливает экспрессию нектина-4 Activation of ER α upregulates nectin-4 expression	Косвенная связь с эстрогеновыми рецепторами Indirect association with estrogen receptors	[49]
Клиническое исследование на образцах ткани эндометрия Clinical study on endometrial tissue samples	Нектин-4 дифференцирует опухоль от здоровой ткани с чувствительностью 82,81 % и специфичностью 95,4 % Nectin-4 distinguishes tumor from healthy tissue with 82.81 % sensitivity and 95.4 % specificity	Высокая экспрессия при дефиците MSH2/MSH6, связана с худшей PFS High expression in MSH2/MSH6 deficiency, associated with worse PFS	[51]
Анализ молекулярных корреляций Molecular correlation analysis	Нет связис p53, p16, ER, PR, MSI; есть связь с дефицитом MSH2/MSH6 No association with p53, p16, ER, PR, or MSI; associated with MSH2/MSH6 deficiency	Диагностическая и прогностическая значимость Diagnostic and prognostic significance	[51]
Экспериментальное исследование на клеточных линиях	Мутации FGFR2 активируют ADAM-17, усиливая онкогенез через нектин-4	ADAM-17 регулирует активную форму нектина-4	[54]

Experimental study in sell lines	FGFR2 mutations activate ADAM-17, enhancing oncogenesis via nectin-4	ADAM-17 regulates nectin-4 active counterpart	
-------------------------------------	--	--	--

Примечание: ER α – эстроген-связанный рецептор альфа; ER – рецептор эстрогена; PR – рецептор прогестерона; PFS – выживаемость без прогрессирования заболевания; MMR – система репарации несоответствий ДНК; MSH2/MSH6 – гены системы MMR; MSI – микросателлитная нестабильность; p53, p16 – гены-супрессоры опухолей; FGFR2 – рецептор фактора роста фибробластов 2; ADAM17 – металлопротеиназа, участвующая в активации нектина-4 и сигнального пути NOTCH.

Note: ER α – estrogen-related receptor alpha; ER – estrogen receptor; PR – progesterone receptor; PFS – progression-free survival; MMR – DNA mismatch repair system; MSH2/MSH6 – MMR system genes; MSI – microsatellite instability; p53, p16 – tumor suppressor genes; FGFR2 – fibroblast growth factor receptor 2; ADAM17 – metalloproteinase involved in activation of nectin-4 and NOTCH signaling pathway.

Нектин-4 при опухолях влагалища, вульвы и фаллопиевых труб: перспективы изучения редких форм гинекологического рака / Nectin-4 in vaginal, vulvar and fallopian tube tumors: prospects for studying rare forms of gynecological cancer

Несмотря на существенные успехи в изучении молекулярных маркеров при распространенных формах гинекологических ЗНО, роль нектина-4 при раке влагалища, вульвы и маточных (фаллопиевых) труб до настоящего времени остается практически неисследованной. Это связано, в первую очередь, с крайне низкой частотой встречаемости данных заболеваний в популяции, что существенно ограничивает объем клинических и молекулярно-генетических наблюдений.

Так, первичный рак фаллопиевых труб составляет лишь 0,1–1,8 % от общего числа гинекологических злокачественных новообразований [55], в то время как доля опухолей вульвы и влагалища оценивается соответственно в пределах 2–5 % [56]. Эти патологии, как правило, характеризуются неспецифической клинической симптоматикой, включающей ациклические кровотечения, патологические выделения и тазовую боль, что часто приводит к диагностике уже на стадии распространения заболевания. На момент постановки диагноза у части пациенток метастатический процесс может уже захватывать шейку матки, яичники, эндометрий и даже отдаленные органы – толстую кишку, молочную железу, поджелудочную железу [57].

Особенно сложной является предоперационная диагностика первичного рака маточных труб. По данным литературы, диагностическая точность на этапе до хирургического вмешательства варьирует от 0 до 10 %, что делает своевременное выявление заболевания практически невозможным [55]. В отношении карциномы влагалища также отмечается высокая доля бессимптомных течений: около 20 % случаев выявляются случайно – при профилактическом гинекологическом осмотре или в рамках скрининга на РШМ [57].

С учетом трудностей верификации диагноза и отсутствия специфических биомаркеров, нектин-4 может представлять интерес как молекула, обладающая диагностическим потенциалом для раннего обнаружения этих редких форм гинекологического рака. Однако на сегодняшний день опубликованные данные, непосредственно подтверждающие участие нектина-4 в патогенезе или диагностике рака влагалища и вульвы, отсутствуют.

Отдельное внимание уделяется возможной роли нектина-4 в первичных опухолях фаллопиевых труб. В этом контексте изучается его потенциальная взаимосвязь с СА-125 – широко используемым биомаркером РЯ, который также демонстрирует повышенные уровни при опухолях трубного и перитонеального происхождения. Однако важным ограничением СА-125 остается его низкая специфичность: повышение уровня этого антигена возможно и при ряде доброкачественных состояний, включая менструацию, миому матки, а также при других злокачественных опухолях – РЭ, брюшины и печени [58].

На этом фоне нектин-4, характеризующийся более тканеспецифичной экспрессией в ряде злокачественных опухолей, включая РЯ, может потенциально служить более селективным биомаркером. Однако для подтверждения его диагностической значимости при раке фаллопиевых труб необходимы широкомасштабные проспективные исследования с участием соответствующих когорт.

Таким образом, при всей ограниченности существующих данных, представляется целесообразным инициировать дальнейшие исследования, направленные на изучение экспрессии нектина-4 при редких формах гинекологических опухолей. Учитывая его вовлеченность в процессы клеточной адгезии,angiогенеза, инвазии и лекарственной устойчивости в других типах рака, можно предположить, что нектин-4 также может играть патогенетически значимую роль и в этих ЗНО, открывая тем самым новые диагностические и терапевтические возможности.

Экстрагенитальная роль нектина-4 / Extragental nectin-4 role

Нектин-4, известный как молекула клеточной адгезии и перспективный онкобиомаркер, привлекает внимание исследователей не только в контексте гинекологических ЗНО, но и как участник патогенеза ряда других гинекологических и акушерских патологий, включая эндометриоз, преэклампсию и экстрамаммарную болезнь Педжета. Современные данные свидетельствуют о его роли в диагностике и потенциально – в прогностической стратификации указанных состояний.

Эндометриоз / Endometriosis

Эндометриоз поражает от 10 до 15 % женщин репродуктивного возраста и представляет собой одну из основных причин хронической тазовой боли, дисменореи и

бесплодия [59]. В исследовании R. Bedir с соавт., выполненном на базе Университета Реджепа Тайипа Эрдогана (Турция), была предпринята попытка определить, связана ли экспрессия нектина-4 с эндометриоидными поражениями [60]. С использованием иммуногистохимического анализа 60 образцов тканей от женщин с различными формами эндометриоза (общий, яичниковый, перитонеальный) и 20 контрольных образцов авторы установили статистически значимое повышение экспрессии нектина-4 в каждой из исследованных групп ($p < 0,05$). Примечательно, что повышение экспрессии нектина-4 отмечалось как в эктопической, так и в эутопической эндометриальной ткани.

Полученные результаты согласуются с данными M. Ballester с соавт., в исследовании которых были проанализированы 80 образцов эндометриоидных образований различной локализации [61]. Анализ продемонстрировал схожую картину гиперэкспрессии нектина-4 в пораженных и непораженных тканях у женщин с диагнозом эндометриоза. Исследователи также предположили, что функциональная активность нектина-4 в данных условиях может быть сопоставима с механизмом действия матриксных металлопротеиназ, способствуя инвазии эндометриоидных клеток.

Преэклампсия / Preeclampsia

Роль нектина-4 в плацентарных структурах также получила подтверждение. Согласно данным M. Ito с соавт., гиперэкспрессия нектина-4 в синцитиотрофобласте может быть вовлечена в патогенез преэклампсии – одного из наиболее опасных осложнений беременности [62]. H. Yoshizawa с соавт. провели исследование, в котором сравнивали уровень нектина-4 в сыворотке крови у 41 женщины с преэклампсией и 48 беременных из контрольной группы. С использованием ELISA было установлено, что пороговое значение 838 пг/мл позволяет достичь чувствительности 78 % и специфичности 77,1 % для выявления преэклампсии ($AUC = 0,833$). Особенno выраженной была диагностическая ценность при раннем начале преэклампсии (до 34 недель гестации).

Также была выявлена положительная корреляция между уровнем нектина-4 и значениями артериального давления (sistолическое: $r = 0,54$; диастолическое: $r = 0,56$; $p < 0,01$), что подчеркивает связь данного маркера с тяжестью сосудистого компонента заболевания. Однако не было установлено достоверной ассоциации между уровнем нектина-4 и массой тела новорожденного, что указывает на ограниченную прогностическую ценность в отношении плацентарной недостаточности и задержки роста плода [63].

Экстрамаммарная болезнь Педжета / Extramammary Paget's disease

Экстрамаммарная болезнь Педжета – редкий тип аденокарциномы кожи, чаще поражающий аногенитальную область у женщин пожилого возраста [64]. В ретроспективном когортном исследовании M. Murata с соавт., проведенном в Японии, изучалась экспрессия

нектина-4 у 110 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом. Иммуногистохимический анализ показал, что пациенты с низким уровнем экспрессии нектина-4 обладали значимо лучшими показателями выживаемости, специфичной для заболевания (отношение рисков = 0,19; $p = 0,021$). Эти данные позволили авторам выдвинуть гипотезу о прогностической роли нектина-4 при данной патологии [65].

Тем не менее исследование имело ряд ограничений, включая смещение по полу: мужчины составляли 63 % выборки и демонстрировали значительно более высокую экспрессию нектина-4 (отношение шансов = 3,08; $p = 0,014$). Это поднимает вопрос о возможных половых различиях в патогенезе и клиническом течении заболевания, ассоциированного с нектином-4.

Нектин-4 представляет собой универсальный биомаркер, участвующий в патогенезе широкого спектра гинекологических и акушерских состояний. В условиях эндометриоза он может способствовать инвазии и устойчивости эктопических клеток, при преэклампсии выступать в качестве раннего сывороточного маркера, а при экстрамаммарной болезни Педжета служить индикатором прогноза. Несмотря на многообещающие результаты, необходимы дальнейшие исследования для установления механистической роли нектина-4 в каждой из этих патологий и оценки его применимости в клинической практике.

Перспективы на будущее / Future prospects

Учитывая стремительное расширение представлений о роли нектина-4 в патогенезе гинекологических ЗНО, он по праву рассматривается как перспективная мишень – молекула, одновременно пригодная для диагностики, прогностической стратификации и таргетной терапии. В ближайшие годы научное внимание будет сосредоточено на решении ряда ключевых задач, направленных на клиническую валидацию и внедрение нектина-4 в рутинную онкологическую практику.

Прежде всего, необходимо определить оптимальную биологическую среду для оценки экспрессии нектина-4. Современные исследования показывают, что его уровень может быть определен как в сыворотке крови, так и в асцитической жидкости. Однако отсутствуют систематические сопоставления диагностической информативности этих матриц. Выбор наиболее чувствительной и специфичной среды критически важен как для раннего выявления опухолевого процесса, так и для мониторинга эффективности терапии.

Особого внимания заслуживает изучение роли нектина-4 в редких формах гинекологических опухолей – раке влагалища, вульвы и фаллопиевых труб. На сегодняшний день прямые данные по экспрессии нектина-4 в этих нозологических формах практически отсутствуют, что обусловлено их низкой распространенностью. Тем не менее с учетом биологической аналогии с эпителиальными опухолями шейки матки и яичников можно

предположить наличие патогенетических пересечений, требующих верификации в рамках мультицентровых исследований.

Продолжающиеся клинические испытания препаратов на основе моноклональных антител против нектина-4 (таких как 9MW2821 и ADRX-0706) уже демонстрируют клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности. Эти результаты формируют основу для включения анти-нектин-4 терапии в комплексные схемы лечения гинекологических опухолей, особенно в рефрактерных и поздних стадиях заболевания. Будущие исследования должны быть направлены на уточнение показаний, определение порогов экспрессии для отбора пациентов и оценку эффективности в сочетании с существующими химио- и иммунотерапевтическими подходами.

Параллельно требуется дальнейшее изучение функциональной роли нектина-4 в негинекологических, но связанных с репродуктивным здоровьем патологиях. Уже продемонстрирована его вовлеченность в патогенез эндометриоза и преэклампсии, что открывает возможности использования нектина-4 в качестве биомаркера в акушерстве и репродуктологии. В частности, его участие в процессах клеточной инвазии и межклеточной адгезии может объяснять особенности инвазивного роста эндометриоидных очагов или нарушения трофобластической инвазии при гестационных осложнениях.

Кроме того, перспективным направлением является интеграция нектина-4 в состав многофакторных молекулярных панелей. В комбинации с уже используемыми биомаркерами, такими как CA-125, человеческий эпидидимальный белок 4 (англ. human epididymis protein 4, HE4), p16, рецепторы стероидных гормонов и маркеры MMR-системы, нектин-4 может повысить точность стратификации риска, улучшить диагностику на ранних стадиях и способствовать более персонализированному подходу к лечению.

Таким образом, нектин-4 представляет собой универсальную молекулу с высоким трансляционным потенциалом. Его дальнейшее изучение в рамках мультидисциплинарных исследований позволит не только углубить понимание молекулярных механизмов опухолевого роста, но и существенно повлиять на клинические исходы лечения гинекологических и репродуктивных заболеваний у женщин.

Заключение / Conclusion

Нектин-4, принадлежащий к семейству молекул клеточной адгезии IgSF, представляет собой важный биомолекулярный компонент, активно участвующий в прогрессии гинекологических ЗНО. Его роль в усилении пролиферации, инвазии и формировании химиорезистентных сфероидов делает его значимой мишенью для современных диагностических и терапевтических стратегий.

Данные многочисленных исследований подтверждают диагностическую и прогностическую ценность нектина-4 при таких опухолях, как серозный рак яичников, карцинома эндометрия, РШМ. Повышенные уровни мРНК и сывороточного нектина-4 демонстрируют высокую чувствительность и специфичность, особенно в условиях поздних стадий заболевания, а также коррелируют с мутациями в системе репарации ДНК и снижением выживаемости без прогрессирования.

Терапевтический потенциал нектина-4 также подтверждается доклиническими и клиническими данными: применение нанохинакрина и таргетных антитело-лекарственных конъюгатов (например, 9MW2821, ADRX-0706) демонстрирует эффективность в подавлении опухолевого роста и повышении чувствительности к химиотерапии.

Таким образом, нектин-4 является перспективной мишенью и заслуживает дальнейшего изучения для внедрения в персонализированные стратегии диагностики и лечения гинекологических опухолей.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 17.04.2025.	Received: 17.04.2025.
В доработанном виде: 19.05.2025.	Revision received: 19.05.2025.
Принята к печати: 22.05.2025.	Accepted: 22.05.2025.
Опубликована онлайн: 23.05.2025.	Published online: 23.05.2025.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

1. Аверченко Р.Р. Медико-социальные риск-факторы возникновения онкогинекологической патологии. *Современные проблемы здравоохранения и*

- медицинской статистики.* 2024;(1):561–77. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2024-1-561-577>.
2. Сабанцев М.А., Шрамко С.В., Жилина Н.М. и др. Рак эндометрия: динамика заболеваемости и распространенности за период 2004-2021 гг. в России и Новокузнецке. *Бюллетень медицинской науки.* 2023;1(29):16–23.
 3. Саевец В.В., Важенин А.В., Ульрих Е.А. и др. Диагностика и лечение распространенных форм рака яичников III–IV стадии. *Злокачественные опухоли.* 2020;10(3s1):15–20. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-10-3s1-15-20>.
 4. Кулиева Г.З., Mkrtchyan L.S., Krikunova L.I. и др. Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком шейки матки и смертности от него (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2023;19(3):77–84. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-77-84>.
 5. Сафонова К.В., Артемьева А.С., Нюганен А.О. и др. Саркомы нижнего женского полового тракта (вульвы, влагалища и шейки матки): обзор литературы и собственные наблюдения. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2019;15(3):54–63. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2019-15-3-54-63>.
 6. Клюкина Л.А., Соснова Е.А., Ищенко А.А., Давыдов М.М. Возможности прогнозирования индивидуального риска развития рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста с помощью математического моделирования. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2024;20(2):90–8. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-90-98>.
 7. Садовая Н.Д., Безменко А.А. Стратегии скрининга и профилактики рака шейки матки. *Известия Российской военно-медицинской академии.* 2024;43(1):77–85. <https://doi.org/10.17816/rmmar623153>.
 8. Семенкин А.А., Сапроненко В.С., Логинова Е.Н., Надей Е.В. Таргетная терапия в онкологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;9(205):222–8. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-222-228>.
 9. Боденко В.В., Ларькина М.С., Прач А.А. и др. Молекулярные мишени таргетной терапии злокачественных новообразований. *Бюллетень сибирской медицины.* 2024;23(2):101–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-101-113>.
 10. Pavlova N.N., Pallasch C., Elia A.E. et al. A role for PVRL4-driven cell-cell interactions in tumorigenesis. *Elife.* 2013;2:e00358. <https://doi.org/10.7554/eLife.00358>.
 11. Шевлюк Н.Н., Халикова Л.В., Халиков А.А. и др. Участие молекул адгезии в изменении взаимодействий клеток при развитии метастазирования. *Гены и Клетки.* 2020;15(4):27–32. <https://doi.org/10.23868/202012004>.

12. Samanta D., Almo S.C. Nectin family of cell-adhesion molecules: structural and molecular aspects of function and specificity. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72(4):645–58. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1763-4>.
13. Miyoshi J., Takai Y. Nectin and nectin-like molecules: biology and pathology. *Am J Nephrol.* 2007;27(6):590–604. <https://doi.org/10.1159/000108103>.
14. Derycke M.S., Pambuccian S.E., Gilks C.B. et al. Nectin 4 overexpression in ovarian cancer tissues and serum: potential role as a serum biomarker. *Am J Clin Pathol.* 2010;134(5):835–45. <https://doi.org/10.1309/AJCPGXK0FR4MHIHB>.
15. Takai Y., Ikeda W., Ogita H., Rikitake Y. The immunoglobulin-like cell adhesion molecule nectin and its associated protein afadin. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2008;24:309–42. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.24.110707.175339>.
16. Liu Y., Han X., Li L. et al. Wang G. Role of Nectin-4 protein in cancer (Review). *Int J Oncol.* 2021;59(5):93. <https://doi.org/10.3892/ijo.2021.5273>.
17. Chatterjee S., Sinha S., Kundu C.N. Nectin cell adhesion molecule-4 (NECTIN-4): A potential target for cancer therapy. *Eur J Pharmacol.* 2021;911:174516. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174516>.
18. Fabre-Lafay S., Monville F., Garrido-Urbani S. et al. Nectin-4 is a new histological and serological tumor associated marker for breast cancer. *BMC Cancer.* 2007;7:73. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-73>.
19. Liu Y., Li G., Zhang Y. et al. Nectin-4 promotes osteosarcoma progression and metastasis through activating PI3K/AKT/NF-κB signaling by down-regulation of miR-520c-3p. *Cancer Cell Int.* 2022;22(1):252. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02669-w>.
20. Deng H., Shi H., Chen L. et al. Over-expression of Nectin-4 promotes progression of esophageal cancer and correlates with poor prognosis of the patients. *Cancer Cell Int.* 2019;19:106. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0824-z>.
21. Takano A., Ishikawa N., Nishino R. et al. Identification of nectin-4 oncoprotein as a diagnostic and therapeutic target for lung cancer. *Cancer Res.* 2009;69(16):6694–703. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0016>.
22. Nishiwada S., Sho M., Yasuda S. et al. Nectin-4 expression contributes to tumor proliferation, angiogenesis and patient prognosis in human pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34(1):30. <https://doi.org/10.1186/s13046-015-0144-7>.
23. Challita-Eid P.M., Satpayev D., Yang P. et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. *Cancer Res.* 2016;76(10):3003–13. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1313>.

24. Boylan K.L.M., Manion R.D., Shah H. et al. Inhibition of ovarian cancer cell spheroid formation by synthetic peptides derived from nectin-4. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13):4637. <https://doi.org/10.3390/ijms21134637>.
25. Chatterjee S., Kundu C.N. Nanoformulated quinacline regulates NECTIN-4 domain specific functions in cervical cancer stem cells. *Eur J Pharmacol.* 2020;883:173308. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173308>.
26. Hoffman-Censits J., Maldonado L. Targeted treatment of locally advanced and metastatic urothelial cancer: enfortumab vedotin in context. *Onco Targets Ther.* 2022;15:1519–29. <https://doi.org/10.2147/OTT.S370900>.
27. Wu Y., Zhu M., Sun B. et al. A humanized trivalent Nectin-4-targeting nanobody drug conjugate displays potent antitumor activity in gastric cancer. *J Nanobiotechnology.* 2024;22(1):256. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02521-5>.
28. Пожариский К.М., Раскин Г.А., Винокуров В.Л. и др. Иммуногистохимические особенности клеток серозной аденокарциномы яичников, определяющие клиническое течение заболевания и выживаемость больных. *Архив патологии.* 2015;77(1):38–40. <https://doi.org/10.17116/patol201577138>.
29. Bekos C., Muqaku B., Dekan S. et al. NECTIN4 (PVRL4) as putative therapeutic target for a specific subtype of high grade serous ovarian cancer – an integrative multi-omics approach. *Cancers (Basel).* 2019;11(5):698. <https://doi.org/10.3390/cancers11050698>.
30. Klymenko Y., Nephew K.P. Epigenetic crosstalk between the tumor microenvironment and ovarian cancer cells: a therapeutic road less traveled. *Cancers (Basel).* 2018;10(9):295. <https://doi.org/10.3390/cancers10090295>.
31. Gong W., Liu Y., Diamandis E.P. et al. Prognostic value of kallikrein-related peptidase 7 (KLK7) mRNA expression in advanced high-grade serous ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):125. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00725-5>.
32. Dong Y., Loessner D., Irving-Rodgers H. et al. Metastasis of ovarian cancer is mediated by kallikrein related peptidases. *Clin Exp Metastasis.* 2014;31(1):135–47. <https://doi.org/10.1007/s10585-013-9615-4>.
33. Boylan K.L., Buchanan P.C., Manion R.D. et al. The expression of Nectin-4 on the surface of ovarian cancer cells alters their ability to adhere, migrate, aggregate, and proliferate. *Oncotarget.* 2017;8(6):9717–38. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14206>.
34. Nabih E.S., Motaleb F.I.A., Salama F.A. The diagnostic efficacy of nectin 4 expression in ovarian cancer patients. *Biomarkers.* 2014;19(6):498–504. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2014.940503>.

35. Klinkebiel D., Zhang W., Akers S.N. et al. DNA methylome analyses implicate fallopian tube epithelia as the origin for high-grade serous ovarian cancer. *Mol Cancer Res.* 2016;14(9):787–94. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-16-0097>.
36. Giancontieri P., Turetta C., Barchiesi G. et al. High-grade serous carcinoma of unknown primary origin associated with STIC clinically presented as isolated inguinal lymphadenopathy: a case report. *Front Oncol.* 2024;13:1307573. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1307573>.
37. Rogmans C., Feuerborn J., Treeck L. et al. Nectin-4 as blood-based biomarker enables detection of early ovarian cancer stages. *Cancers (Basel).* 2022;14(23):5867. <https://doi.org/10.3390/cancers14235867>.
38. Nayak A., Das S., Nayak D. et al. Nanoquinacrine sensitizes 5-FU-resistant cervical cancer stem-like cells by down-regulating Nectin-4 via ADAM-17 mediated NOTCH deregulation. *Cell Oncol (Dordr).* 2019;42(2):157–71. <https://doi.org/10.1007/s13402-018-0417-1>.
39. Satapathy S.R., Siddharth S., Das D. et al. Enhancement of cytotoxicity and inhibition of angiogenesis in oral cancer stem cells by a hybrid nanoparticle of bioactive quinacrine and silver: implication of base excision repair cascade. *Mol Pharm.* 2015;12(11):4011–25. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00461>.
40. Das D., Satapathy S.R., Siddharth S. et al. NECTIN-4 increased the 5-FU resistance in colon cancer cells by inducing the PI3K-AKT cascade. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;76(3):471–9. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2794-8>.
41. Nayak A., Satapathy S.R., Das D. et al. Nanoquinacrine induced apoptosis in cervical cancer stem cells through the inhibition of hedgehog-GLI1 cascade: role of GLI-1. *Sci Rep.* 2016;6:20600. <https://doi.org/10.1038/srep20600>.
42. Fang P., You M., Cao Y. et al. Development and validation of bioanalytical assays for the quantification of 9MW2821, a nectin-4-targeting antibody-drug conjugate. *J Pharm Biomed Anal.* 2024;248:116318. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2024.116318>.
43. Zhou W., Fang P., Yu D. et al. Preclinical evaluation of 9MW2821, a site-specific monomethyl auristatin E-based antibody-drug conjugate for treatment of Nectin-4-expressing cancers. *Mol Cancer Ther.* 2023;22(8):913–25. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-22-0743>.
44. A phase 1a/b study ADRX-0706 in subjects with select advanced solid tumors. 2024. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06036121>. [Дата доступа: 23.02.2025].

45. Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C., Schultz N., Cherniack A.D. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67–73. <https://doi.org/10.1038/nature12113>.
46. Mahdy H., Vadakekut E.S., Crotzer D. Endometrial cancer. 2024 Apr 20. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2025 Jan. 2024 Apr 20.
47. Brianso-Llort L., Saéz-Lopez C., Alvarez-Guaita A. et al. Recent advances on sex hormone-binding globulin regulation by nutritional factors: clinical implications. *Mol Nutr Food Res*. 2024;68(14):e2400020. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202400020>.
48. Huang-Doran I., Kinzer A.B., Jimenez-Linan M. et al. Ovarian hyperandrogenism and response to gonadotropin-releasing hormone analogues in primary severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(8):2367–83. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab275>.
49. Wang L., Yang M., Guo X. et al. Estrogen-related receptor- α promotes gallbladder cancer development by enhancing the transcription of Nectin-4. *Cancer Sci*. 2020;111(5):1514–27. <https://doi.org/10.1111/cas.14344>.
50. Chen L., Mao X., Huang M. et al. PGC-1 α and ERR α in patients with endometrial cancer: a translational study for predicting myometrial invasion. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(17):16963–80. <https://doi.org/10.18632/aging.103611>.
51. Chang H.K., Park Y.H., Choi J.A. et al. Nectin-4 as a predictive marker for poor prognosis of endometrial cancer with mismatch repair impairment. *Cancers (Basel)*. 2023;15(10):2865. <https://doi.org/10.3390/cancers15102865>.
52. Bell D.W., Ellenson L.H. Molecular genetics of endometrial carcinoma. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:339–67. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043609>.
53. Calandrella M.L., Francesconi S., Caprera C. et al. Nectin-4 and DNA mismatch repair proteins expression in upper urinary tract urothelial carcinoma (UTUC) as a model for tumor targeting approaches: an ImGO pilot study. *BMC Cancer*. 2022;22(1):168. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09259-z>.
54. Dixit G., Gonzalez-Bosquet J., Skurski J. et al. FGFR2 mutations promote endometrial cancer progression through dual engagement of EGFR and Notch signalling pathways. *Clin Transl Med*. 2023;13(5):e1223. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1223>.
55. Левченко Н.Е., Муштенко С.В., Савостикова М.В., Захарова Т.И. Проблемы диагностики и лечения рака маточной трубы (клинический случай). *Онкологи женской репродуктивной системы*. 2016;12(3):80–6. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-3-80-86>.

56. Лушникова П.А., Сухих Е.С., Старцева Ж.А. Рак вульвы. Вклад лучевой терапии в лечение заболевания. *Сибирский онкологический журнал*. 2024;23(3):150–8. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-3-150-158>.
57. Kaltenecker B., Dunton C.J., Tikaria R. Vaginal Cancer. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2025 Jan. 2023 Mar 1.
58. Gandhi T., Zubair M., Bhatt H. Cancer Antigen 125. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2025 Jan. 2024 May 2.
59. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Эндометриоз и его глобальное влияние на организм женщины. *Проблемы репродукции*. 2022;28(1):54–64. <https://doi.org/10.17116/repro20222801154>.
60. Bedir R., Sehitoglu I., Balik G. et al. The role of the adhesion molecule Nectin-4 in the pathogenesis of endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016;43(3):463–6.
61. Ballester M., Gonin J., Rodenas A. et al. Eutopic endometrium and peritoneal, ovarian and colorectal endometriotic tissues express a different profile of nectin-1, -3, -4 and nectin-like molecule 2. *Hum Reprod*. 2012;27(11):3179–86. <https://doi.org/10.1093/humrep/des304>.
62. Ito M., Nishizawa H., Tsutsumi M. et al. Potential role for nectin-4 in the pathogenesis of pre-eclampsia: a molecular genetic study. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):166. <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0681-y>.
63. Yoshizawa H., Nishizawa H., Ito M. et al. Increased levels of nectin-4 as a serological marker for pre-eclampsia. *Fujita Med J*. 2023;9(3):200–5. <https://doi.org/10.20407/fmj.2022-027>.
64. Грекова Ю.Н., Зильберберг Н.В., Кузнецова Е.И. Экстрамаммарная болезнь Педжета. *Акушерство и гинекология*. 2022;(6):176–9. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.6.176-179>.
65. Murata M., Ito T., Tanaka Y. et al. NECTIN4 expression in extramammary Paget's disease: implication of a new therapeutic target. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5891. <https://doi.org/10.3390/ijms21165891>.

References:

1. Averchenko R.R. Medical and social risk factors of oncogynecological pathology. [Mediko-social'nye risk-faktory vozniknoveniya onkoginekologicheskoy patologii]. Sovremennye problemы zdravooохранения i medicinskoy statistiki. 2024;(1):561–77. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2024-1-561-577>. (In Russ.).
2. Sabantsev M.A., Shramko S.V., Zhilina N.M. et al. Trends in incidence and prevalence of endometrial cancer in Russia and Novokuznetsk: a 2004-2021 study. [Rak endometriya: dinamika zabolеваemosti i rasprostranennosti za period 2004-2021 gg. v Rossii i Novokuznecke]. *Byulleten' medicinskoy nauki*. 2023;1(29):16–23. (In Russ.).

3. Saevets V. V., Vazhenin A.V., Ulrich E. A. et al. Diagnosis and treatment of common forms of stage III–IV ovarian cancer. [Diagnostika i lechenie rasprostranennyh form raka yaichnikov III–IV stadia]. *Zlokachestvennye opuholi*. 2020;10(3s1):15–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-10-3s1-15-20>.
4. Kulieva G.Z., Mkrtchyan L.S., Krikunova L.I. et al. Epidemiological aspects of the incidence and mortality of cervical cancer (literature review). [Epidemiologicheskie aspekty zabolеваemosti rakom shejki matki i smertnosti ot nego (obzor literatury)]. *Opuholi zhenskoy reproductivnoy sistemy*. 2023;19(3):77–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-77-84>.
5. Safronova K.V., Artemyeva A.S., Nyuganen A.O. et al. Sarcomas of the lower female genital tract (vulva, vagina, and cervix): literature review and own cases. [Sarkomy nizhnego zhenskogo polovogo trakta (vul'vy, vlagalishcha i shejki matki): obzor literatury i sobstvennye nablyudeniya]. *Opuholi zhenskoy reproductivnoy sistemy*. 2019;15(3):54–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2019-15-3-54-63>.
6. Klyukina L.A., Sosnova E.A., Ishchenko A.A., Davydov M.M. The possibilities of predicting the individual risk of cervical cancer in women of reproductive age using mathematical modeling. [Vozmozhnosti prognozirovaniya individual'nogo riska razvitiya raka shejki matki u zhenshchin reproductivnogo vozrasta s pomoshch'yu matematicheskogo modelirovaniya]. *Opuholi zhenskoy reproductivnoy sistemy*. 2024;20(2):90–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-90-98>.
7. Sadovaya ND, Bezmenko AA. There are strategies for screening and prevention of cervical cancer. [Strategii skrininga i profilaktiki raka shejki matki]. *Izvestiya Rossijskoj voennomedicinskoy akademii*. 2024;43(1):77–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/rmmar623153>.
8. Semenkin A.A., Sapronenko V.S., Loginova E.N., Nadey E.V. Targeted therapy in oncology. [Targetnaya terapiya v onkologii]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022;9(205):222–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-222-228>.
9. Bodenko V.V., Larkina M.S., Prach A.A. et al. Molecular targets for metastasis-directed therapy in malignant tumors. [Molekulyarnye misheni targetnoj terapii zlokachestvennyh novoobrazovanij]. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2024;23(2):101–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-101-113>.
10. Pavlova N.N., Pallasch C., Elia A.E. et al. A role for PVRL4-driven cell-cell interactions in tumorigenesis. *Elife*. 2013;2:e00358. <https://doi.org/10.7554/eLife.00358>.

11. Shevlyuk N.N., Khalikova L.V., Khalikov A.A. et al. Participation of adhesion molecules in changing cell interactions during metastasis development. [Uchastie molekul adgezii v izmenenii vzaimodejstvij kletok pri razvitii metastazirovaniya]. *Geny i Kletki.* 2020;15(4):27–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.23868/202012004>.
12. Samanta D., Almo S.C. Nectin family of cell-adhesion molecules: structural and molecular aspects of function and specificity. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72(4):645–58. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1763-4>.
13. Miyoshi J., Takai Y. Nectin and nectin-like molecules: biology and pathology. *Am J Nephrol.* 2007;27(6):590–604. <https://doi.org/10.1159/000108103>.
14. Derycke M.S., Pambuccian S.E., Gilks C.B. et al. Nectin 4 overexpression in ovarian cancer tissues and serum: potential role as a serum biomarker. *Am J Clin Pathol.* 2010;134(5):835–45. <https://doi.org/10.1309/AJCPGXK0FR4MHIHB>.
15. Takai Y., Ikeda W., Ogita H., Rikitake Y. The immunoglobulin-like cell adhesion molecule nectin and its associated protein afadin. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2008;24:309–42. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.24.110707.175339>.
16. Liu Y., Han X., Li L. et al. Wang G. Role of Nectin-4 protein in cancer (Review). *Int J Oncol.* 2021;59(5):93. <https://doi.org/10.3892/ijo.2021.5273>.
17. Chatterjee S., Sinha S., Kundu C.N. Nectin cell adhesion molecule-4 (NECTIN-4): A potential target for cancer therapy. *Eur J Pharmacol.* 2021;911:174516. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174516>.
18. Fabre-Lafay S., Monville F., Garrido-Urbani S. et al. Nectin-4 is a new histological and serological tumor associated marker for breast cancer. *BMC Cancer.* 2007;7:73. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-73>.
19. Liu Y., Li G., Zhang Y. et al. Nectin-4 promotes osteosarcoma progression and metastasis through activating PI3K/AKT/NF-κB signaling by down-regulation of miR-520c-3p. *Cancer Cell Int.* 2022;22(1):252. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02669-w>.
20. Deng H., Shi H., Chen L. et al. Over-expression of Nectin-4 promotes progression of esophageal cancer and correlates with poor prognosis of the patients. *Cancer Cell Int.* 2019;19:106. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0824-z>.
21. Takano A., Ishikawa N., Nishino R. et al. Identification of nectin-4 oncoprotein as a diagnostic and therapeutic target for lung cancer. *Cancer Res.* 2009;69(16):6694–703. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0016>.
22. Nishiwada S., Sho M., Yasuda S. et al. Nectin-4 expression contributes to tumor proliferation, angiogenesis and patient prognosis in human pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34(1):30. <https://doi.org/10.1186/s13046-015-0144-7>.

23. Challita-Eid P.M., Satpayev D., Yang P. et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. *Cancer Res.* 2016;76(10):3003–13. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1313>.
24. Boylan K.L.M., Manion R.D., Shah H. et al. Inhibition of ovarian cancer cell spheroid formation by synthetic peptides derived from nectin-4. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13):4637. <https://doi.org/10.3390/ijms21134637>.
25. Chatterjee S., Kundu C.N. Nanoformulated quinacrine regulates NECTIN-4 domain specific functions in cervical cancer stem cells. *Eur J Pharmacol.* 2020;883:173308. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173308>.
26. Hoffman-Censits J., Maldonado L. Targeted treatment of locally advanced and metastatic urothelial cancer: enfortumab vedotin in context. *Onco Targets Ther.* 2022;15:1519–29. <https://doi.org/10.2147/OTT.S370900>.
27. Wu Y., Zhu M., Sun B. et al. A humanized trivalent Nectin-4-targeting nanobody drug conjugate displays potent antitumor activity in gastric cancer. *J Nanobiotechnology.* 2024;22(1):256. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02521-5>.
28. Pozharisskii K.M., Raskin G.A., Vinokurov V.L. et al. The immunohistochemical features of ovarian serous adenocarcinoma cells, which determine a disease course and survival rates in patients. [Immunogistohimicheskie osobennosti kletok seroznoj adenokarcinomy yaichnikov, opredelyayushchie klinicheskoe techenie zabolевaniya i vyzhivaemost' bol'nyh]. *Arhiv patologii.* 2015;77(1):38–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol201577138>.
29. Bekos C., Muqaku B., Dekan S. et al. NECTIN4 (PVRL4) as putative therapeutic target for a specific subtype of high grade serous ovarian cancer – an integrative multi-omics approach. *Cancers (Basel).* 2019;11(5):698. <https://doi.org/10.3390/cancers11050698>.
30. Klymenko Y., Nephew K.P. Epigenetic crosstalk between the tumor microenvironment and ovarian cancer cells: a therapeutic road less traveled. *Cancers (Basel).* 2018;10(9):295. <https://doi.org/10.3390/cancers10090295>.
31. Gong W., Liu Y., Diamandis E.P. et al. Prognostic value of kallikrein-related peptidase 7 (KLK7) mRNA expression in advanced high-grade serous ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):125. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00725-5>.
32. Dong Y., Loessner D., Irving-Rodgers H. et al. Metastasis of ovarian cancer is mediated by kallikrein related peptidases. *Clin Exp Metastasis.* 2014;31(1):135–47. <https://doi.org/10.1007/s10585-013-9615-4>.
33. Boylan K.L., Buchanan P.C., Manion R.D. et al. The expression of Nectin-4 on the surface of ovarian cancer cells alters their ability to adhere, migrate, aggregate, and proliferate. *Oncotarget.* 2017;8(6):9717–38. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14206>.

34. Nabih E.S., Motaleb F.I.A., Salama F.A. The diagnostic efficacy of nectin 4 expression in ovarian cancer patients. *Biomarkers*. 2014;19(6):498–504. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2014.940503>.
35. Klinkebiel D., Zhang W., Akers S.N. et al. DNA methylome analyses implicate fallopian tube epithelia as the origin for high-grade serous ovarian cancer. *Mol Cancer Res.* 2016;14(9):787–94. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-16-0097>.
36. Giancontieri P., Turetta C., Barchiesi G. et al. High-grade serous carcinoma of unknown primary origin associated with STIC clinically presented as isolated inguinal lymphadenopathy: a case report. *Front Oncol.* 2024;13:1307573. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1307573>.
37. Rogmans C., Feuerborn J., Treeck L. et al. Nectin-4 as blood-based biomarker enables detection of early ovarian cancer stages. *Cancers (Basel)*. 2022;14(23):5867. <https://doi.org/10.3390/cancers14235867>.
38. Nayak A., Das S., Nayak D. et al. Nanoquinacrine sensitizes 5-FU-resistant cervical cancer stem-like cells by down-regulating Nectin-4 via ADAM-17 mediated NOTCH deregulation. *Cell Oncol (Dordr)*. 2019;42(2):157–71. <https://doi.org/10.1007/s13402-018-0417-1>.
39. Satapathy S.R., Siddharth S., Das D. et al. Enhancement of cytotoxicity and inhibition of angiogenesis in oral cancer stem cells by a hybrid nanoparticle of bioactive quinacrine and silver: implication of base excision repair cascade. *Mol Pharm.* 2015;12(11):4011–25. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00461>.
40. Das D., Satapathy S.R., Siddharth S. et al. NECTIN-4 increased the 5-FU resistance in colon cancer cells by inducing the PI3K-AKT cascade. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;76(3):471–9. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2794-8>.
41. Nayak A., Satapathy S.R., Das D. et al. Nanoquinacrine induced apoptosis in cervical cancer stem cells through the inhibition of hedgehog-GLI1 cascade: role of GLI-1. *Sci Rep.* 2016;6:20600. <https://doi.org/10.1038/srep20600>.
42. Fang P., You M., Cao Y. et al. Development and validation of bioanalytical assays for the quantification of 9MW2821, a nectin-4-targeting antibody-drug conjugate. *J Pharm Biomed Anal.* 2024;248:116318. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2024.116318>.
43. Zhou W., Fang P., Yu D. et al. Preclinical evaluation of 9MW2821, a site-specific monomethyl auristatin E-based antibody-drug conjugate for treatment of Nectin-4-expressing cancers. *Mol Cancer Ther.* 2023;22(8):913–25. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-22-0743>.
44. A phase 1a/b study ADRX-0706 in subjects with select advanced solid tumors. 2024. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06036121>. [Accessed: 23.02.2025].

45. Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C., Schultz N., Cherniack A.D. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67–73. <https://doi.org/10.1038/nature12113>.
46. Mahdy H., Vadakekut E.S., Crotzer D. Endometrial cancer. 2024 Apr 20. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2025 Jan. 2024 Apr 20.
47. Brianso-Llort L., Saéz-Lopez C., Alvarez-Guaita A. et al. Recent advances on sex hormone-binding globulin regulation by nutritional factors: clinical implications. *Mol Nutr Food Res*. 2024;68(14):e2400020. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202400020>.
48. Huang-Doran I., Kinzer A.B., Jimenez-Linan M. et al. Ovarian hyperandrogenism and response to gonadotropin-releasing hormone analogues in primary severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(8):2367–83. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab275>.
49. Wang L., Yang M., Guo X. et al. Estrogen-related receptor- α promotes gallbladder cancer development by enhancing the transcription of Nectin-4. *Cancer Sci*. 2020;111(5):1514–27. <https://doi.org/10.1111/cas.14344>.
50. Chen L., Mao X., Huang M. et al. PGC-1 α and ERR α in patients with endometrial cancer: a translational study for predicting myometrial invasion. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(17):16963–80. <https://doi.org/10.18632/aging.103611>.
51. Chang H.K., Park Y.H., Choi J.A. et al. Nectin-4 as a predictive marker for poor prognosis of endometrial cancer with mismatch repair impairment. *Cancers (Basel)*. 2023;15(10):2865. <https://doi.org/10.3390/cancers15102865>.
52. Bell D.W., Ellenson L.H. Molecular genetics of endometrial carcinoma. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:339–67. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043609>.
53. Calandrella M.L., Francesconi S., Caprera C. et al. Nectin-4 and DNA mismatch repair proteins expression in upper urinary tract urothelial carcinoma (UTUC) as a model for tumor targeting approaches: an ImGO pilot study. *BMC Cancer*. 2022;22(1):168. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09259-z>.
54. Dixit G., Gonzalez-Bosquet J., Skurski J. et al. FGFR2 mutations promote endometrial cancer progression through dual engagement of EGFR and Notch signalling pathways. *Clin Transl Med*. 2023;13(5):e1223. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1223>.
55. Levchenko N.E., Mushtenko S.V., Savostikova M.V., Zakharova T.I. Problems of diagnostics and treatment of uterine tube cancer (clinical case). [Problemy diagnostiki i lecheniya raka matochnoj truby (klinicheskij sluchaj)]. *Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy*. 2016;12(3):80–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-3-80-86>.
56. Lushnikova P.A., Sukhikh E.S., Startseva Zh.A. Vulvar cancer. The contribution of radiotherapy to the treatment of the disease. [Rak vul'vy. Vklad luchevoj terapii v lechenie

- zabolevaniya]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2024;23(3):150–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-3-150-158>.
57. Kaltenecker B., Dunton C.J., Tikaria R. Vaginal Cancer. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2025 Jan. 2023 Mar 1.
58. Gandhi T., Zubair M., Bhatt H. Cancer Antigen 125. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2025 Jan. 2024 May 2.
59. Adamyan L.V, Andreeva E.N. Endometriosis and its global impact on a woman's body. [Endometrioz i ego global'noe vliyanie na organizm zhenshchiny]. *Problemy reprodukcii.* 2022;28(1):54–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20222801154>.
60. Bedir R., Sehitoglu I., Balik G. et al. The role of the adhesion molecule Nectin-4 in the pathogenesis of endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2016;43(3):463–6.
61. Ballester M., Gonin J., Rodenas A. et al. Eutopic endometrium and peritoneal, ovarian and colorectal endometriotic tissues express a different profile of nectin-1, -3, -4 and nectin-like molecule 2. *Hum Reprod.* 2012;27(11):3179–86. <https://doi.org/10.1093/humrep/des304>.
62. Ito M., Nishizawa H., Tsutsumi M. et al. Potential role for nectin-4 in the pathogenesis of pre-eclampsia: a molecular genetic study. *BMC Med Genet.* 2018;19(1):166. <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0681-y>.
63. Yoshizawa H., Nishizawa H., Ito M. et al. Increased levels of nectin-4 as a serological marker for pre-eclampsia. *Fujita Med J.* 2023;9(3):200–5. <https://doi.org/10.20407/fmj.2022-027>.
64. Grekova Yu.N., Zilberberg N.V., Kuznetsova E.I. Paget's extramammary disease. [Ekstramammarnaya bolez' Pedzheta]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2022;(6):176–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.6.176-179>.
65. Murata M., Ito T., Tanaka Y. et al. NECTIN4 expression in extramammary Paget's disease: implication of a new therapeutic target. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5891. <https://doi.org/10.3390/ijms21165891>.

Сведения об авторах / About the authors:

Романов Егор Геннадьевич / Egor G. Romanov. E-mail: romanov10a3@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4790-2004>.

Кокурина Ксения Алексеевна / Ksenia A. Kokurina. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0060-3604>.

Федотова Анжелика Андреевна / Anzhelika A. Fedotova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3124-7838>.

Массолу Жусту Эдуарду А. Камуени / Zhustu E.A.K. Massolu. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5568-5665>.

Андреева Анастасия Игоревна / Anastasia I. Andreeva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5026-6977>.

Христофорова Татьяна Сергеевна / Tatyana S. Khristoforova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0728-9404>.

Иванова Регина Александровна / Regina A. Ivanova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3940-609X>.

Тарасова Ксения Владимировна / Ksenia V. Tarasova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1486-9323>.

Иванов Марат Андреевич / Marat A. Ivanov. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8115-0597>.

Клюкина Алина Эдуардовна / Alina E. Klyukina. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1096-9388>.

Шарафан Маргарита Алексеевна / Margarita A. Sharafan. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3155-386X>.

Медведько Елизавета Владимировна / Elizaveta V. Medvedko. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2681-8265>.

Моденова Мария Павловна / Maria P. Modenova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5416-6577>.