

PATHOGENESIS AND MOLECULAR-GENETIC ASPECTS OF SALIVARY GLAND TUMORS

J.A.Rizaev¹  A.Sh.Akhrorov¹ 

1. Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan.

Abstract.

This article analyzes the molecular-genetic mechanisms underlying the development of salivary gland tumors. Key genetic mutations (PLAG1, HMGA2, CTNNB1) and their impact on tumor growth are examined. The role of dysregulated signaling pathways (Wnt/ β -catenin, PI3K/AKT/mTOR, NF- κ B) in carcinogenesis is highlighted. Particular attention is given to the expression of molecular markers (CK7, p40, p63, SOX10, S-100) and their diagnostic significance. The influence of chronic inflammation and pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF- α) on tumor progression is discussed. This review underscores the need for further research to develop new diagnostic and therapeutic strategies aimed at identifying molecular targets and improving approaches to the treatment of salivary gland tumors.

Key words: salivary gland tumors, molecular-genetic mechanisms, PLAG1, HMGA2, CTNNB1, signaling pathways, Wnt/ β -catenin, PI3K/AKT/mTOR, NF- κ B, molecular markers, CK7, p40, p63, SOX10, S-100, inflammation, IL-6, TNF- α .

Введение. Опухоли слюнных желез представляют собой гетерогенную группу новообразований, характеризующихся значительным морфологическим и биологическим разнообразием. Несмотря на их сравнительно редкую встречаемость по сравнению с опухолями других локализаций, данные новообразования представляют серьезную клиническую проблему. Это обусловлено их потенциальной злокачественностью, склонностью к инфильтративному росту и рецидивированию, а также сложностями в дифференциальной диагностике [1,2]. В связи с этим изучение механизмов опухолеобразования, включая генетические и молекулярные аспекты, приобретает особую актуальность.

Классификация опухолей слюнных желез включает как доброкачественные, так и злокачественные новообразования. Среди доброкачественных опухолей наиболее распространен плевроморфный аденома, тогда как среди злокачественных наиболее часто встречаются мукоэпидермоидный рак, аденокистозный рак и ацинозноклеточная карцинома. Частота возникновения злокачественных опухолей значительно варьирует в зависимости от конкретной локализации и типа железы. Важность изучения этих новообразований обусловлена их агрессивным клиническим течением, возможностью метастазирования и ограниченными терапевтическими возможностями, особенно в случае поздней диагностики [3,4].

Современные исследования в области молекулярной онкологии позволяют более глубоко изучить механизмы развития опухолей слюнных желез, включая генетические мутации, дисрегуляцию сигнальных путей и экспрессию молекулярных маркеров. В данной обзорной статье рассматриваются ключевые молекулярно-генетические аспекты опухолеобразования, включая роль мутаций генов PLAG1, HMGA2 и CTNNB1, а также влияние сигнальных путей Wnt/ β -катенин, PI3K/AKT/mTOR и NF- κ B. Кроме того, особое внимание уделяется экспрессии диагностически значимых маркеров (CK7, p40, p63, SOX10, S-100) и роли воспалительных факторов (IL-6, TNF- α) в опухолевой прогрессии. Анализ этих механизмов не только способствует углубленному пониманию патогенеза, но и открывает новые перспективы для разработки диагностических и терапевтических стратегий.

Генетические механизмы опухолеобразования. Развитие опухолей слюнных желез

является сложным процессом, в основе которого лежат различные молекулярно-генетические нарушения. Генетические мутации играют ключевую роль в инициации и прогрессии новообразований, приводя к неконтролируемой пролиферации клеток, изменению их дифференцировки и способности к инвазии. Исследования последних лет позволили выявить ряд специфических генов, мутации и дисрегуляция которых ассоциированы с опухолевым ростом в слюнных железах. Среди них наибольшее значение имеют PLAG1, HMGA2 и CTNNB1, которые участвуют в регуляции клеточного цикла, дифференцировки и межклеточных взаимодействий [5,6].

Одним из ключевых онкогенов, вовлеченных в опухолеобразование, является PLAG1 (pleomorphic adenoma gene 1). Этот транскрипционный фактор играет важную роль в регуляции экспрессии различных генов, связанных с ростом и пролиферацией клеток. Мутации или транслокации, приводящие к гиперэкспрессии PLAG1, часто выявляются в плеоморфных аденомах слюнных желез. Установлено, что повышенная активность этого гена способствует нарушению нормальных механизмов контроля клеточного деления, что в конечном итоге приводит к опухолевой трансформации [7,8].

Другой важный ген, связанный с опухолевым ростом, — HMGA2 (high-mobility group AT-hook 2). В норме HMGA2 принимает участие в процессах эмбрионального развития, обеспечивая регуляцию экспрессии генов, ответственных за клеточную пластичность. Однако в условиях опухолевой трансформации его аномальная экспрессия способствует усиленной пролиферации клеток, подавлению апоптоза и повышенной миграционной активности. Было показано, что дисрегуляция HMGA2 связана с агрессивными формами опухолей слюнных желез, что делает его важным молекулярным маркером опухолевой прогрессии [8,9].

Не менее значимую роль в патогенезе опухолей слюнных желез играет CTNNB1 (catenin beta-1), кодирующий β -катенин — белок, участвующий в формировании адгезионных контактов и активации сигнального пути Wnt/ β -катенин. Нарушения в работе CTNNB1, включая мутации, приводящие к стабилизации β -катенина, способствуют избыточной активации этого сигнального пути. В результате усиливается экспрессия пролиферативных генов, что приводит к нарушению межклеточной координации и прогрессии опухолевого процесса [10,11].

Дисрегуляция сигнальных путей в опухолевом росте. Опухолевая трансформация клеток слюнных желез обусловлена не только генетическими мутациями, но и нарушением работы ключевых сигнальных путей, регулирующих клеточный рост, дифференцировку и апоптоз. Среди наиболее значимых путей, вовлеченных в канцерогенез, выделяют Wnt/ β -катениновый, PI3K/AKT/mTOR и NF- κ B, которые играют центральную роль в поддержании пролиферативной активности опухолевых клеток, их выживаемости и способности к инвазии. Дисрегуляция этих сигнальных каскадов способствует развитию злокачественного фенотипа, что делает их перспективными мишенями для терапевтического воздействия [12,13,14].

Одним из наиболее изученных сигнальных механизмов в патогенезе опухолей является Wnt/ β -катениновый путь, регулирующий клеточную пролиферацию и дифференцировку. В норме β -катенин, кодируемый геном CTNNB1, участвует в межклеточных контактах и передаче сигналов в ядро. Однако при опухолевой трансформации происходят мутации, приводящие к стабилизации β -катенина и его накоплению в цитоплазме, что активирует транскрипцию генов, ответственных за клеточный рост и подавление апоптоза. Гиперактивация Wnt/ β -катенинового пути способствует формированию агрессивного фенотипа опухолевых клеток и их устойчивости к традиционной терапии [12,15].

Еще одним ключевым сигнальным путем, играющим важную роль в опухолевом росте, является PI3K/AKT/mTOR путь. Он отвечает за регуляцию клеточного метаболизма, ангиогенеза и выживания опухолевых клеток. Активация данного каскада происходит через фосфоинозитид-3-киназу (PI3K), которая запускает фосфорилирование белка AKT, приводящее к активации мишени рапамицина (mTOR). Дисрегуляция этого пути наблюдается при злокачественных опухолях слюнных желез и приводит к повышенной резистентности клеток к апоптозу, усилению их миграционной активности и метастатического потенциала. Кроме того, мутации в генах PIK3CA и PTEN, участвующих в регуляции данного пути, способствуют его гиперактивации и агрессивному росту опухоли [16,17].

Наконец, важную роль в канцерогенезе опухолей слюнных желез играет NF-κB сигнальный путь, который участвует в регуляции воспалительного ответа и клеточной выживаемости. В норме этот каскад активируется при воздействии провоспалительных цитокинов или стресса, обеспечивая защитные механизмы клетки. Однако при опухолевой трансформации происходит его хроническая активация, что приводит к повышенной экспрессии генов, отвечающих за ангиогенез, противоапоптотическую защиту и развитие воспалительного микроокружения опухоли. Взаимосвязь между хроническим воспалением и злокачественным ростом, опосредованная NF-κB, подчеркивает значимость этого пути в формировании опухолевого микроокружения и устойчивости клеток к терапии [18,19].

Экспрессия молекулярных маркеров опухолей слюнных желез. Диагностика опухолей слюнных желез представляет собой сложную задачу из-за их высокой морфологической гетерогенности. В связи с этим особую значимость приобретает исследование молекулярных маркеров, экспрессия которых позволяет не только дифференцировать различные гистологические типы опухолей, но и уточнить их происхождение, биологическое поведение и прогноз. Среди наиболее значимых маркеров, используемых в иммуногистохимической диагностике, выделяют цитокератины (CK7), транскрипционные факторы (p40, p63) и нейральные маркеры (SOX10, S-100), которые играют ключевую роль в характеристике опухолевых клеток [20].

Одним из важнейших маркеров эпителиальных опухолей слюнных желез является CK7 — белок, относящийся к семейству цитокератинов и участвующий в формировании цитоскелета эпителиальных клеток. Экспрессия CK7 характерна для большинства аденокарцином, включая мукоэпидермоидный рак и аденокистозную карциному, что делает его ценным диагностическим инструментом при исследовании неоплазий данной локализации. Кроме того, данный маркер используется в дифференциальной диагностике между опухолями слюнных желез и новообразованиями других органов, что особенно важно при выявлении метастатических поражений [2,21].

Помимо цитокератинов, важную роль в диагностике злокачественных опухолей играют транскрипционные факторы p40 и p63, которые являются маркерами клеток базального и миепителиального происхождения. p63, принадлежащий к семейству p53, экспрессируется в базальных клетках эпителия и используется для идентификации плоскоклеточных и миепителиальных опухолей. В то же время p40, который представляет собой укороченный изоформ p63, обладает высокой специфичностью к плоскоклеточным опухолям, что позволяет использовать его для дифференциации мукоэпидермоидного рака от других новообразований [22,23].

Кроме эпителиальных маркеров, значительное диагностическое значение имеют нейральные маркеры, такие как SOX10 и S-100, которые позволяют идентифицировать опухоли миепителиального и нейрогенного происхождения. SOX10 является транскрипционным фактором, регулирующим развитие клеток нервного гребня, и его экспрессия характерна для плеоморфной аденомы, аденокистозной карциномы и секреторной карциномы слюнных желез. Данный маркер обладает высокой чувствительностью и специфичностью, что делает его важным диагностическим инструментом. В свою очередь, S-100 — белок, связанный с клеточной дифференцировкой и миграцией, также широко используется для подтверждения миепителиального и шванноматозного дифференцирования опухолей [24,25,26].

Взаимосвязь воспалительных процессов и опухолевой прогрессии. Хроническое воспаление играет значительную роль в канцерогенезе, способствуя иницированию, поддержанию и прогрессии опухолевого процесса. Длительная активация воспалительных механизмов сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода и азота, а также ремоделированием внеклеточного матрикса, что создает благоприятные условия для малигнизации клеток. В контексте опухолей слюнных желез воспаление не только стимулирует пролиферацию злокачественных клеток, но и влияет на их устойчивость к апоптозу, ангиогенез и инвазивные свойства.

Одним из ключевых медиаторов воспаления, участвующих в опухолевой прогрессии, является интерлейкин-6 (IL-6). Этот цитокин выполняет многофункциональную роль в регуляции иммунного ответа, клеточной пролиферации и выживания. Повышенная экспрессия IL-6 в опу-

холевой ткани слюнных желез ассоциируется с активацией JAK/STAT3 сигнального пути, что приводит к усиленному росту злокачественных клеток, подавлению их апоптоза и развитию лекарственной резистентности. Кроме того, IL-6 способствует дифференцировке фибробластов опухолевого микроокружения в активированные миофибробласты, которые поддерживают агрессивный фенотип опухоли [27,28].

Другим важным провоспалительным цитокином, вовлеченным в канцерогенез, является фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). Его основное биологическое действие заключается в модуляции воспалительного ответа и ремоделировании опухолевого микроокружения. Высокие уровни TNF- α в опухолях слюнных желез способствуют активации NF- κ B сигнального пути, который регулирует экспрессию генов, ответственных за клеточное выживание, ангиогенез и иммуносупрессию. Более того, TNF- α стимулирует экспрессию молекул адгезии и металлопротеиназ, способствуя инвазивному росту опухолевых клеток и их распространению в окружающие ткани [29,30].

Заключение. Опухоли слюнных желез представляют собой гетерогенную группу новообразований с различным биологическим поведением и молекулярно-генетическими характеристиками. Анализ современных данных свидетельствует о важной роли генетических мутаций, дисрегуляции сигнальных путей, экспрессии молекулярных маркеров и воспалительных процессов в развитии и прогрессии этих опухолей.

Изучение генетических механизмов опухолеобразования позволило выявить ключевые гены, такие как PLAG1, HMGA2 и CTNNB1, мутации и гиперэкспрессия которых приводят к нарушению клеточной пролиферации и дифференцировки. В свою очередь, дисбаланс сигнальных путей Wnt/ β -катенин, PI3K/AKT/mTOR и NF- κ B играет критическую роль в поддержании злокачественного фенотипа опухолевых клеток, способствуя их росту, ангиогенезу и устойчивости к апоптозу.

Дополнительную диагностическую и прогностическую ценность имеет экспрессия молекулярных маркеров, таких как CK7, p40, p63, SOX10 и S-100, которые позволяют более точно дифференцировать гистологические подтипы опухолей и определить их потенциальную агрессивность. Особое внимание привлекает взаимосвязь воспалительных процессов с опухолевой прогрессией, поскольку провоспалительные цитокины IL-6 и TNF- α не только создают благоприятное микроокружение для опухолевых клеток, но и способствуют их пролиферации, ангиогенезу и инвазии.

List of references

- [1] Santos D, Rodrigues-Fernandes ES, Speight CI, Khurram PM, Alsanie SA, Normando I, et al. Impact of tumor site on the prognosis of salivary gland neoplasms: A systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2021;162.
- [2] Egal ESA, Scarini JF, de Lima-Souza RA, Lavareze L, Fernandes PM, Emerick C, et al. Tumor microenvironment in salivary gland carcinomas: An orchestrated state of chaos. *Oral Oncol* [Internet]. 2022;127(105777):105777. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.105777>
- [3] Skálová A, Hycza MD, Leivo I. Update from the 5th edition of the World Health Organization Classification of Head and neck tumors: Salivary glands. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2022;16(1):40–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-022-01420-1>
- [4] Żurek M, Fus Ł, Niemczyk K, Rzepakowska A. Salivary gland pathologies: evolution in classification and association with unique genetic alterations. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2023;280(11):4739–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-023-08110-w>
- [5] Shi Z-D, Pang K, Wu Z-X, Dong Y, Hao L, Qin J-X, et al. Tumor cell plasticity in targeted therapy-induced resistance: mechanisms and new strategies. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2023;8(1):113. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-023-01383-x>
- [6] Toper MH, Sarioglu S. Molecular pathology of salivary gland neoplasms: Diagnostic, prognostic, and predictive perspective: Diagnostic, prognostic, and predictive perspective. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2021;28(2):81–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/PAP.0000000000000291>
- [7] Naik U, Amin SE, Elsayad M, Saluja K. Pleomorphic Adenoma with a Novel Gene

Rearrangement-LINC01606:: PLAG1. *Head and Neck Pathology*. 2024;18.

[8] Owosho AA, Adesina OM, Odujoko O, Akinyemi H, Komolafe A, Tadros S, et al. HMGA2 Immunoexpression is frequent in salivary gland pleomorphic adenoma: immunohistochemical and molecular analyses of PLAG1 and HMGA2 in 25 cases. *Int J Clin Exp Pathol*. 2022;15(2):63–71.

[9] Broseghini E, Carosi F, Berti M, Compagno S, Ghelardini A, Fermi M, et al. Salivary gland cancers in the era of molecular analysis: The role of tissue and liquid biomarkers. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2025;17(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers17040660>

[10] Swid MA, Li L, Drahnak EM, Idom H, Quinones W. Updated salivary gland immunohistochemistry: A review. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2023;147(12):1383–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2022-0461-RA>

[11] Pikul J, Rzepakowska A. Molecular landscape of salivary gland malignancies. What is already known? *Contemp Oncol (Pozn)* [Internet]. 2024;28(3):201–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.5114/wo.2024.144288>

[12] Song P, Gao Z, Bao Y, Chen L, Huang Y, Liu Y, et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway in carcinogenesis and cancer therapy. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2024;17(1):46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-024-01563-4>

[13] Stefani C, Miricescu D, Stanescu-Spinu I-I, Nica RI, Greabu M, Totan AR, et al. Growth factors, PI3K/AKT/mTOR and MAPK signaling pathways in colorectal cancer pathogenesis: Where are we now? *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(19):10260. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms221910260>

[14] Moneva-Sakelarieva M, Kobakova Y, Konstantinov S, Momekov G, Ivanova S, Atanasova V, et al. The role of the transcription factor NF- κ B in the pathogenesis of inflammation and carcinogenesis. Modulation capabilities. *Pharmacia*. 2025;72:1–13.

[15] He K, Gan WJ. Wnt/ β -catenin signaling pathway in the development and progression of colorectal cancer. *Cancer Management and Research*. 2023;435–48.

[16] Ouedraogo SY, Zoure AA, Zeye MMJ, Kiendrebeogo TI, Zhou X, Sawadogo AY, et al. BRCA1, BRCA2, TP53, PIK3CA, PTEN and AKT1 genes mutations in Burkina Faso breast cancer patients: prevalence, spectrum and novel variant. *Mol Genet Genomics* [Internet]. 2022;297(5):1257–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00438-022-01914-1>

[17] Panwar V, Singh A, Bhatt M, Tonk RK, Azizov S, Raza AS, et al. Multifaceted role of mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway in human health and disease. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2023;8(1):375. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-023-01608-z>

[18] De Mello Gomes ÁN, Oliveira KK, Marchi FA, Bettim BB, Germano JN, Gonçalves Filho J, et al. TGF β signaling pathway in salivary gland tumors. *Archives of Oral Biology*. 2024;162.

[19] Basset CA, Hajj Hussein I, Jurjus AR, Cappello F, Conway de Macario E, Macario AJL, et al. The chaperone Hsp90, a key player in salivary gland tumorigenesis. *Applied Biosciences* [Internet]. 2023;2(4):607–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/applbiosci2040038>

[20] Nonaka T, Takei H. Immunohistochemical profile of polymorphous adenocarcinoma of minor salivary gland: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2022;16(4):980–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-022-01453-6>

[21] Ruddle NH. Regulation, maintenance, and remodeling of high endothelial venules in homeostasis, inflammation, and cancer. *Current Opinion in Physiology*. 2023;36.

[22] Sivakumar N, Narwal A, Pandiar D, Devi A, Anand R, Bansal D, et al. Diagnostic utility of p63/p40 in the histologic differentiation of salivary gland tumors: a systematic review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2022;133:189–98.

[23] Steurer S, Riemann C, Büscheck F, Luebke AM, Kluth M, Hube-Magg C, et al. P63 expression in human tumors and normal tissues: A tissue microarray study on 10,200 tumors. *Biomark Res* [Internet]. 2021;9(1):7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40364-021-00260-5>

[24] Gonzalez MF, Husain BH. Solitary fibrous tumour of the submandibular gland: Novel insights from clinical practice on a close mimicker of pleomorphic adenoma and a diagnostic challenge for the cytopathologist. *Cytopathology* [Internet]. 2021;32(2):261–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/cyt.1293>

[25] Naso JR, Roden AC. Recent developments in the pathology of primary pulmonary salivary gland-type tumours. *Histopathology*. 2024;84(1):102–23.

[26] Thompson LD. Immunohistology of Head and Neck. *Diagnostic Immunohistochemistry E-Book: Diagnostic Immunohistochemistry E-Book*. 2021;254.

[27] Ismerim AB, de Oliveira Araújo IB, de Aquino Xavier FC, Rocha CAG, Macedo CL, Cangussu MCT, et al. Mast cells and proteins related to myofibroblast differentiation (PAR-2, IL-6, and TGF β 1) in salivary cancers: A preliminary study: A preliminary study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* [Internet]. 2021;29(7):e57–67.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/PAI.0000000000000924>

[28] Barrera MJ. Tofacitinib counteracts IL-6 overexpression induced by deficient autophagy: implications in Sjögren's syndrome // *Rheumatology*. - 2021. - T. 60. :1951–62.

[29] Brierly G, Celentano A, Breik O, Moslemivayeghan E, Patini R, McCullough M, et al. Tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and oral squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023;15(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers15061841>

[30] Chadwick JW, Macdonald R, Ali AA, Glogauer M, Magalhaes MA. TNF α signaling is increased in progressing oral potentially malignant disorders and regulates malignant transformation in an oral carcinogenesis model. *Front Oncol* [Internet]. 2021;11:741013. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.741013>