

ARTÍCULO DE REVISIÓN

1. Doctor en Ciencias Médicas. Adjunto del Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, VENEZUELA. (ORCID: 0000-0002-5433-7149, email: sippenbauch@gmail.com)

Declaración de aspectos éticos.

Consideraciones éticas: El autor expresa que cada paso dado para llevar a cabo esta revisión ha estado alineado con las normas estipuladas por el Comité de Ética del Hospital Central "Dr. Urquinaona". Asimismo, ha seguido las directrices establecidas por la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki de 1975. Se destaca que los estudios considerados han adoptado prácticas que aseguran la integridad y el respeto hacia todos los participantes, cumpliendo a su vez con las normativas regulatorias vigentes.

Conflicto de intereses: El autor declara que no existe ningún conflicto de interés en relación con este estudio. Se asegura que la investigación y la interpretación de los datos se llevaron a cabo de forma imparcial, sin que ninguna influencia externa haya podido comprometer la integridad del trabajo presentado.

Financiamiento: El autor certifica que no ha recibido ningún tipo de apoyo financiero, recursos materiales, equipos, personal de trabajo ni contribuciones en especie de individuos, instituciones públicas o privadas para la realización de este estudio. Garantiza que las conclusiones presentadas son el resultado exclusivo de su esfuerzo científico y analítico.

Uso de inteligencia artificial: El autor declara que los resultados y conclusiones presentados se basan en el análisis de datos recopilados mediante métodos de investigación tradicionales. No ha empleado técnicas de inteligencia artificial, como el aprendizaje automático o el procesamiento del lenguaje natural, para generar nuevos datos o formular hipótesis, garantizando que los resultados presentados se fundamentan en principios y metodologías científicas sólidas.

Recibido: 13 julio 2025

Aceptado: 25 agosto 2025

Publicación en línea: 27 octubre 2025

Correspondencia:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil.

Dr. Urquinaona Central Hospital, End of El Milagro Avenue, Maracaibo, Venezuela.

584162605233

sippenbauch@gmail.com

Citar como: Reyna-Villasmil E. SMAD2/SMAD3 como eje regulador en la patogénesis del cáncer de endometrio y la respuesta a la terapia hormonal. Rev peru ginecol obstet. 2025;71(2). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v71i2787>

SMAD2/SMAD3 como eje regulador en la patogénesis del cáncer de endometrio y la respuesta a la terapia hormonal SMAD2/SMAD3 as a regulatory axis in the pathogenesis and progression of endometrial cancer and their responses to hormonal therapy

Eduardo Reyna-Villasmil^{1a}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v71i2787>

RESUMEN

El cáncer de endometrio se destaca como el tumor ginecológico más común en las naciones industrializadas. Es crucial entender a fondo sus procesos moleculares, particularmente en aquellos que son hormono dependientes y suelen ser resistente al tratamiento. La atención investigadora se ha centrado en SMAD2/SMAD3, proteínas cruciales en la ruta de señalización del factor de crecimiento transformante beta. Estas proteínas son fundamentales para el desarrollo y el correcto funcionamiento celular, abarcando la proliferación y la diferenciación. No obstante, su función en el cáncer es ambivalente: funcionan como inhibidores tumorales en las primeras fases y fomentan la invasión y la metástasis en las últimas etapas. Diferentes investigaciones revelan que SMAD2/SMAD3 son esenciales para la estabilidad del endometrio, y su alteración contribuye directamente al avance del tumor. Además, interactúan con estrógeno y progesterona, alterando la respuesta a las terapias hormonales. Esta interacción es vital para crear nuevos objetivos terapéuticos y biomarcadores predictivos que mejoren el abordaje del cáncer de endometrio. El objetivo de esta revisión es analizar el papel de SMAD2/SMAD3 como eje regulador en la patogénesis y progresión del cáncer de endometrio, y su influencia en las respuestas a la terapia hormonal, con el fin de identificar nuevas dianas terapéuticas y biomarcadores predictivos.

Palabras clave: Cáncer de endometrio; SMAD2; SMAD3; Terapia hormonal; Factor de crecimiento transformante beta.

ABSTRACT

Endometrial cancer stands out as the most common gynecological tumor in industrialized nations. It's crucial to thoroughly understand its molecular processes, particularly in hormone-dependent cases that often exhibit treatment resistance. Research attention has focused on SMAD2/SMAD3, crucial proteins in the transforming growth factor beta signaling pathway. These proteins are fundamental for cellular development and proper functioning, encompassing proliferation and differentiation. However, their role in cancer is ambivalent: they act as tumor inhibitors in the early stages and promote invasion and metastasis in later stages. Various studies reveal that SMAD2/SMAD3 are essential for endometrial stability, and their alteration directly contributes to tumor progression. Furthermore, they interact with estrogen and progesterone, altering the response to hormonal therapies. This interaction is vital for creating new therapeutic targets and predictive biomarkers that improve the approach to endometrial cancer. The objective of this review is to analyze the role of SMAD2/SMAD3 as a regulatory axis in the pathogenesis and progression of endometrial cancer, and their influence on responses to hormonal therapy, with the aim of identifying new therapeutic targets and predictive biomarkers.

Keywords: Endometrial cancer; SMAD2; SMAD3; Hormonal therapy; Transforming growth factor beta.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio (CE) representa el tumor maligno ginecológico más frecuente en las naciones industrializadas⁽¹⁾. Se clasifica en Tipo I (endometriode, vinculado a un exceso de estrógenos y dependiente de estos) y Tipo II (no endometriode, con menor conexión hormonal)⁽²⁾. El tratamiento hormonal, que influye en las vías del estrógeno y la progesterona, es esencial en el CE Tipo I; sin embargo, la resistencia y las reapariciones enfatizan la importancia de entender sus procesos moleculares⁽¹⁾.



La superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), junto con su sistema de señalización donde las proteínas SMAD (SMAD2, SMAD3 y el mediador común SMAD4) actúan, controlan procesos celulares vitales como la división y especialización de las células⁽³⁻⁶⁾. Esta ruta de señalización es importante en varias enfermedades, incluyendo la fibrosis que afecta a los riñones⁽⁷⁾. En el cáncer, TGF- β /SMAD presenta una función intrincada y dual: al principio actúa frenando el crecimiento del tumor, pero después facilita la invasión de otros tejidos y la metástasis en fases más avanzadas⁽⁸⁾.

El objetivo de esta revisión es analizar el papel de SMAD2/SMAD3 como eje regulador en la patogénesis y progresión del cáncer de endometrio, y su influencia en las respuestas a la terapia hormonal, con el fin de identificar nuevas dianas terapéuticas y biomarcadores predictivos.

TGF- β /SMAD: SEÑALIZACIÓN CLAVE CON ROLES DIVERGENTES E INTERACCIONES VITALES.

La señalización TGF- β /SMAD canónica comienza con la unión de ligandos TGF- β a sus receptores, que activa la fosforilación de SMAD2 y SMAD3. Estas, junto con SMAD4, forman complejos que se translocan al núcleo para regular la expresión génica de procesos celulares cruciales como el desarrollo, proliferación y diferenciación^(4,6).

A pesar de su alta identidad de secuencia, SMAD2 y SMAD3 tienen funciones distintas pero superpuestas en la señalización de TGF- β ⁽⁶⁾. Por ejemplo, SMAD2 es indispensable para el desarrollo embrionario, a diferencia de SMAD3⁽⁴⁾. Se ha demostrado que una región única en SMAD2 permite su unión directa al ADN⁽⁹⁾. Sus roles divergentes también se observan en la invasión celular (SMAD2 inhibe, SMAD3 promueve en trofoblásticas) y en la inducción de detención del ciclo celular o apoptosis (mayormente por SMAD3)^(6,10).

La señalización de SMAD2/SMAD3 interactúa complejamente con otras vías cruciales y frecuentemente desreguladas en cáncer, como PI3K/AKT y MAPK⁽⁶⁾. Se han identificado nexos con Ras e insulina. Por ejemplo, Rac1 en cáncer de páncreas modula la activación de SMAD2/SMAD3 para potenciar la migración⁽¹¹⁾, y en cáncer de mama, SMAD2/SMAD3 puede mediar señales supresoras o pro-metastásicas según el contexto⁽⁸⁾.

En el CE, la deficiencia de homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN) causa la translocación nuclear constitutiva de SMAD2/SMAD3, que paradójicamente restringe la tumorigénesis inducida por PTEN⁽¹²⁾. En CE tipo II, TGF- β 1 estimula la migración celular al regular negativamente PTEN vía SMAD y ERK1/2. Además, la señalización de estrógenos (vía ER α) suprime la EMT inhibiendo la vía TGF- β /SMAD, que indica una relación recíproca entre estas vías⁽¹³⁾.

SMAD2/SMAD3: CRUCIAL PARA LA HOMEOSTASIS ENDOMETRIAL Y LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER HORMONODEPENDIENTE.

Estudios en endometrio normal (modelos humanos y animales) revelan que SMAD2/SMAD3 son componentes integrales, participando en cambios cíclicos y respuesta hormonal⁽¹⁵⁾. Su interrupción en modelos animales induce hiperplasia y cáncer uterino letal, subraya su papel crucial en la homeostasis endometrial y la supresión tumoral^(14,16).

En modelos animales y organoides, la pérdida de SMAD2/SMAD3 en el útero induce hiperplasia y cáncer⁽¹⁴⁾, evidenciando su papel clave en el control del crecimiento y prevención maligna. La inhibición de SMAD2/SMAD3 en organoides altera su morfología y la expresión de marcadores como FOXA2 y MUC1, controlando redes esenciales para la regeneración y diferenciación endometrial, incluyendo vías como BMP y ácido retinoico⁽¹⁶⁾.

El desarrollo tumoral en ratones knockout de SMAD2/SMAD3 es estrógeno-dependiente, y puede prevenirse con la extirpación temprana de ovarios^(14,17). Esto sugiere que SMAD2/SMAD3 contrarresta los efectos proliferativos del estrógeno en el endometrio, y su ausencia permite un crecimiento descontrolado, lo que destaca la conexión íntima entre TGF- β /SMAD y el entorno hormonal para la función endometrial normal.

SMAD2/SMAD3 EN CÁNCER DE ENDOMETRIO: DISFUNCIÓN Y ROL DUAL EN LA PROGRESIÓN TUMORAL.

La expresión y actividad de SMAD2/SMAD3 están alteradas en el CE⁽¹⁸⁾. Se ha observado una señalización débil o indetectable de SMAD2 fosforilado en CE⁽¹⁹⁾. Sin embargo, la deficiencia de PTEN, común en CE, induce la translocación nuclear de



SMAD2/SMAD3, paradójicamente restringe la tumorigénesis⁽¹²⁾. La progesterona puede reducir la expresión de SMAD2/SMAD3 en células de CE⁽²⁰⁾, aunque otros estudios reportan una expresión elevada de SMAD3 en CE⁽²¹⁾, que sugiere un rol dual y complejo. Análisis genómicos en CE han encontrado mutaciones en SMAD2, SMAD3 y otros genes de la vía TGF- β en un 20% de tumores uterinos⁽¹⁶⁾. Estas mutaciones podrían alterar la señalización y contribuir a la desregulación hormonal en el microambiente tumoral.

La desregulación de SMAD2/SMAD3 en el CE impacta la progresión tumoral, afectando proliferación, apoptosis, invasión y metástasis⁽¹⁸⁾. La pérdida de SMAD2/SMAD3 en ratones causa hiperplasia y cáncer uterino letal⁽¹⁴⁾. En deficiencia de PTEN, la co-ablación de PTEN y SMAD2/SMAD3 incrementa la proliferación, sugiriendo que la translocación nuclear de SMAD2/SMAD3 mediada por PTEN puede restringir la tumorigénesis⁽¹²⁾.

SMAD2/SMAD3 Y ESTRÓGENO: INTERACCIÓN CRUCIAL EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO.

Evidencia reciente sugiere que SMAD2/SMAD3 modula las vías de señalización de estrógeno en células de CE⁽²⁾. El desarrollo tumoral en ratones knockout de SMAD2/SMAD3 es estrógeno-dependiente, indicando que SMAD2/SMAD3 contrarresta la proliferación impulsada por estrógeno; su ausencia aumenta la susceptibilidad a la hiperplasia y transformación maligna⁽¹⁴⁾. Además, SMAD3 participa en la señalización de estrógenos en CE y cáncer de mama⁽²²⁾, sugiriendo su rol en las redes de señalización hormonal.

La señalización de estrógenos (ER α) mantiene el fenotipo epitelial y suprime la EMT, proceso promovido por TGF- β , inhibiendo las vías SMAD⁽¹³⁾. Esto indica un bucle regulador recíproco entre estrógeno y TGF- β /SMAD. La influencia de SMAD2/SMAD3 en la expresión y actividad del receptor de estrógeno (ER) es un área de investigación activa⁽²⁾, con evidencia emergente de interacción entre estas vías. La pérdida del receptor de progesterona (PR) en tumores endometriales se asocia con resistencia al tratamiento hormonal⁽²³⁾. Dado que la pérdida de SMAD2/SMAD3 puede disminuir la expresión de PR⁽¹⁴⁾, es posible que SMAD2/SMAD3 influya en el ER a través del eje de señalización de la progesterona.

Genes diana de SMAD2/SMAD3 están implicados en respuestas mediadas por estrógenos en CE⁽¹⁸⁾. En ratones knockout de SMAD2/SMAD3, se observa menor expresión de genes de biosíntesis de esteroides⁽²⁴⁾, sugiriendo un rol de SMAD2/SMAD3 en la producción hormonal local.

SMAD2/SMAD3: UN ACTOR CLAVE EN LA INTERACCIÓN PROGESTERONA-CÁNCER ENDOMETRIAL.

La interacción entre SMAD2/SMAD3 y las vías de progesterona en células de CE es un área importante⁽¹⁾. La progesterona antagoniza el crecimiento estrógeno-dependiente y su insuficiencia aumenta el riesgo de CE⁽²⁷⁾. Dada la hiperproliferación endometrial en ratones con pérdida de SMAD2/SMAD3⁽¹⁴⁾, es plausible que SMAD2/SMAD3 medie los efectos inhibidores de la progesterona.

La progesterona y progestinas son tratamientos clave para el CE⁽¹⁾. Estudios in vitro muestran que la progesterona inhibe la proliferación y reduce la expresión de TGF- β y SMAD2/SMAD3⁽²⁰⁾. Además, en ratones knockout de SMAD2/SMAD3, el desarrollo tumoral dependiente de hormonas se asocia con menor expresión del PR, sugiriendo que SMAD2/SMAD3 es esencial para la expresión o señalización del PR en la tumorigénesis⁽¹⁴⁾.

La influencia de SMAD2/SMAD3 en la expresión y actividad del PR es de creciente interés. El estado del PR es un marcador pronóstico establecido en CE, con mayores niveles asociados a mejores resultados⁽²⁾. La señalización del PR estromal es crucial para los efectos antitumorales de la progesterona⁽²³⁾. La pérdida de SMAD2/SMAD3 en ratones reduce la expresión de PR en el epitelio tumoral uterino, sugiriendo su papel en la regulación de PR durante la tumorigénesis⁽¹⁴⁾. La terapia con progestina, pilar del tratamiento de CE, actúa uniéndose al PR⁽²⁸⁾. La progesterona induce COUP-TFII estromal, reduciendo la expresión epitelial de ER⁽²⁹⁾, que subraya la compleja interacción hormonal en el endometrio y justifica investigar la posible participación de SMAD2/SMAD3. Aunque no se ha dilucidado si SMAD2/SMAD3 modula directamente la interacción o los eventos posteriores del PR, su vínculo con la expresión del PR sugiere un eje regulador que afectaría la respuesta tumoral a terapias con progesterona.



En el CE, el epitelio tumoral uterino de ratones knockout de SMAD2/SMAD3 muestra menor expresión de genes de biosíntesis de esteroides⁽²⁴⁾, que podría afectar la producción local de progesterona. Estudios in vitro muestran que la progesterona disminuye la expresión de SMAD2/SMAD3 y SMAD4 en líneas celulares de CE⁽²⁰⁾, que indica un bucle de retroalimentación negativa. Se necesita más investigación sobre genes diana específicos.

SMAD2/SMAD3 EN CÁNCER DE ENDOMETRIO: UN BLANCO TERAPÉUTICO COMPLEJO Y PROMETEDOR.

Las funciones multifacéticas de SMAD2/SMAD3 en el CE, desde supresoras hasta promotoras tumorales⁽⁸⁾, justifican su exploración como dianas terapéuticas. Potenciar sus funciones supresoras, su pérdida promueve el CE en modelos animales, podría ser beneficioso⁽¹⁴⁾. Por otro lado, la señalización Activina B-SMAD2/SMAD3 promueve el comportamiento agresivo en CE tipo II (invasión y metástasis), sugiriendo que su inhibición sería ventajosa en estos tumores⁽³⁰⁾.

Se están considerando varias estrategias terapéuticas para atacar la vía TGF- β /SMAD, incluyendo inhibidores de la interacción ligando-receptor y moduladores de la actividad de SMAD2/SMAD3⁽³¹⁾. Inhibidores del receptor TGF- β tipo I, como SB431542, han mostrado ser prometedores en estudios preclínicos, eliminando los efectos pro-metastásicos de la activina B en células de CE⁽³⁰⁾. El compuesto natural isoliquiritigenina ha demostrado efectos antimetastásicos en CE al modular la vía TGF- β /SMAD⁽³²⁾. Otros enfoques incluyen fortalecer el brazo supresor ALK5-SMAD2/SMAD3 o contrarrestar mecanismos promotores tumorales⁽³³⁾.

La focalización terapéutica de TGF- β /SMAD enfrenta desafíos. Su amplio papel en tejidos normales genera preocupaciones sobre efectos secundarios⁽³⁴⁾. Ensayos clínicos han mostrado resultados inconsistentes, posiblemente por las funciones complejas y contextodependientes de TGF- β y toxicidades⁽³¹⁾. Esto subraya la necesidad de una comprensión matizada de SMAD2/SMAD3 en el CE para optimizar la terapia y minimizar efectos adversos.

SMAD2/SMAD3: POTENCIAL BIOMARCADOR Y BLANCO TERAPÉUTICO PARA EL CÁNCER ENDOMETRIAL.

Ensayos clínicos en CE exploran enfoques para mejorar resultados, incluyendo terapia hormonal y targeting de vías como fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K) y la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR)⁽³⁵⁾. La terapia hormonal es clave en CE con receptores hormonales positivos⁽²⁸⁾. Dada la modulación de respuestas hormonales por SMAD2/SMAD3, su influencia en la respuesta del paciente a la terapia hormonal es clínicamente relevante.

Ensayos clínicos exploran terapias combinadas, como progestinas e inhibidores de mTOR en CE avanzado/recurrente⁽²⁸⁾. Un ensayo fase II de terapia triplete (metformina, letrozol, abemaciclib) mostró actividad prometedora en CE-ER+ recurrente. Estos hallazgos resaltan el potencial de dirigir múltiples vías; investigar su interacción con SMAD2/SMAD3 podría optimizar estrategias⁽³⁶⁾. Se evalúan también agentes contra HER2, RAS y AKT, justificando investigar la comunicación con SMAD2/SMAD3.

El potencial de SMAD2/SMAD3 como biomarcadores predictivos para la respuesta a la terapia hormonal es prometedor. Dada la correlación entre la respuesta hormonal y la expresión de ER/PR, y la relación de SMAD2/SMAD3 con estos receptores (especialmente PR), su expresión o actividad podría servir como marcadores predictivos^(2,14). La pérdida de PR se asocia a una peor respuesta a la progestina⁽²⁸⁾. Si SMAD2/SMAD3 regulan la expresión o señalización del PR, su estado en muestras tumorales podría identificar a pacientes que se benefician más de terapias hormonales.

CONCLUSIÓN.

SMAD2 y SMAD3 poseen funciones multifacéticas en la modulación de las respuestas hormonales en el CE. La evidencia subraya su intrincada interacción con los ejes de estrógeno y progesterona, crucial para la patogénesis y progresión de la enfermedad. Se confirma que son esenciales para la función endometrial normal (regeneración, diferenciación), pero su expresión y activi-



dad están desreguladas en el CE, contribuyendo a la progresión tumoral (proliferación, supervivencia, invasión y metástasis).

La dependencia del estrógeno en el desarrollo tumoral en modelos murinos deficientes en SMAD2/SMAD3 subraya su papel supresor, contrarrestando el crecimiento estrógeno-mediado. La influencia recíproca entre SMAD2/SMAD3 y los receptores de progesterona, y la modulación de SMAD2/SMAD3 por la progesterona, ilustran una red reguladora sofisticada de las respuestas hormonales en el endometrio sano y neoplásico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zakrzewski PK. Canonical TGFβ signaling and its contribution to endometrial cancer development and progression—underestimated target of anticancer strategies. *J Clin Med*. 2021;10(17):3900. doi: 10.3390/jcm10173900.
2. Hanson I, Pitman KE, Edin NFJ. The Role of TGF-β3 in Radiation Response. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7614. doi: 10.3390/ijms24087614.
3. Xiong S, Klausen C, Cheng JC, Leung PC. Activin B promotes endometrial cancer cell migration by down-regulating E-cadherin via SMAD-independent MEK-ERK1/2-SNAIL signaling. *Oncotarget*. 2016;7(26):40060-40072. doi: 10.18632/oncotarget.9483.
4. Frick CL, Yarka C, Nunns H, Goentoro L. Sensing relative signal in the Tgf-beta/Smad pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(14):E2975-E2982. doi: 10.1073/pnas.1611428114.
5. Holtzhausen A, Golzio C, How T, Lee YH, Schiemann WP, Katsanis N, et al. Novel bone morphogenetic protein signaling through Smad2 and Smad3 to regulate cancer progression and development. *FASEB J*. 2014;28(3):1248-67. doi: 10.1096/fj.13-239178.
6. Kim SG, Kim HA, Jong HS, Park JH, Kim NK, Hong SH, et al. The endogenous ratio of Smad2 and Smad3 influences the cytosolic function of Smad3. *Mol Biol Cell*. 2005;16(10):4672-83. doi: 10.1091/mbc.e05-01-0054.
7. Liu H, Chen YG. The interplay between TGF-beta signaling and cell metabolism. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:846723. doi: 10.3389/fcell.2022.846723.
8. Chen G, Deng C, Li YP. TGF-beta and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int J Biol Sci*. 2012;8(2):272-88. doi: 10.7150/ijbs.2929.
9. Brown KA, Ham AJ, Clark CN, Meller N, Law BK, Chytil A, et al. Identification of novel Smad2 and Smad3 associated proteins in response to TGF-beta1. *J Cell Biochem*. 2008;105(2):596-611. doi: 10.1002/jcb.21860.
10. Xu W, Angelis K, Danielpour D, Haddad MM, Bischof O, Campisi J, et al. Ski acts as a co-repressor with Smad2 and Smad3 to regulate the response to type beta transforming growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(11):5924-9. doi: 10.1073/pnas.090097797.
11. Huang C, Hu F, Song D, Sun X, Liu A, Wu Q, et al. EZH2-triggered methylation of SMAD3 promotes its activation and tumor metastasis. *J Clin Invest*. 2022;132(5):e152394. doi: 10.1172/JCI152394.
12. Millet C, Zhang YE. Roles of Smad3 in TGF-beta signaling during carcinogenesis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2007;17(4):281-93. doi: 10.1615/critrevukaryogeneexpr.v17.i4.30.
13. Bahia RK, Hao X, Hassam R, Cseh O, Bozek DA, Luchman HA, et al. Epigenetic and molecular coordination between HDAC2 and SMAD3-SKI regulates essential brain tumour stem cell characteristics. *Nat Commun*. 2023;14(1):5051. doi: 10.1038/s41467-023-40776-y.
14. Fei W, Kijima D, Hashimoto M, Hashimura M, Oguri Y, Kajita S, et al. A functional role of LEFTY during progesterone therapy for endometrial carcinoma. *Cell Commun Signal*. 2017;15(1):56. doi: 10.1186/s12964-017-0211-0.
15. Mhawech-Fauceglia P, Kesterson J, Wang D, Akers S, DuPont NC, Clark K, et al. Expression and clinical significance of the transforming growth factor-beta signalling pathway in endometrial cancer. *Histopathology*. 2011;59(1):63-72. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03892.x.
16. Pompili S, Latella G, Gaudio E, Sferra R, Vetusch A. The charming world of the extracellular matrix: A dynamic and protective network of the intestinal wall. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:610189. doi: 10.3389/fmed.2021.610189.
17. Petersen M, Pardali E, van der Horst G, Cheung H, van den Hoogen C, van der Pluijm G, et al. Smad2 and Smad3 have opposing roles in breast cancer bone metastasis by differentially affecting tumor angiogenesis. *Oncogene*. 2010;29(9):1351-61. doi: 10.1038/onc.2009.426.
18. Zhang H, Li C, Li W, Xin W, Qin T. Research advances in adenomyosis-related signaling pathways and promising targets. *Biomolecules*. 2024;14(11):1402. doi: 10.3390/biom14111402.
19. Eritja N, Navaridas R, Ruiz-Mitjana A, Vidal-Sabanés M, Egea J, Encinas M, et al. Endometrial PTEN deficiency leads to SMAD2/3 nuclear translocation. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19):4990. doi: 10.3390/cancers13194990.
20. Kriseman ML, Tang S, Liao Z, Jiang P, Parks SE, Cope DJ, et al. SMAD2/3 signaling in the uterine epithelium controls endometrial cell homeostasis and regeneration. *Commun Biol*. 2023;6(1):261. doi: 10.1038/s42003-023-04619-2.
21. Monsivais D, Peng J, Kang Y, Matzuk MM. Activin-like kinase 5 (ALK5) inactivation in the mouse uterus results in metastatic endometrial carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(9):3883-3892. doi: 10.1073/pnas.1806838116.
22. Ruiz-Mitjana A, Navaridas R, Vidal-Sabanés M, Perramon-Güell A, Yeramian A, Felip I, et al. Lack of extracellular matrix switches TGF-β induced apoptosis of endometrial cells to epithelial to mesenchymal transition. *Sci Rep*. 2022;12(1):14821. doi: 10.1038/s41598-022-18976-1.
23. Xiong S, Klausen C, Cheng JC, Zhu H, Leung PC. Activin B induces human endometrial cancer cell adhesion, migration and invasion by up-regulating integrin β3 via SMAD2/3 signaling. *Oncotarget*. 2015;6(31):31659-73. doi: 10.18632/oncotarget.5229.



24. Yang J, Wahdan-Alaswad R, Danielpour D. Critical role of Smad2 in tumor suppression and transforming growth factor-beta-induced apoptosis of prostate epithelial cells. *Cancer Res.* 2009;69(6):2185-90. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3961.
25. Perevalova AM, Kobelev VS, Sisakyan VG, Gulyaeva LF, Pustyniyak VO. Role of tumor suppressor PTEN and its regulation in malignant transformation of endometrium. *Biochemistry (Mosc).* 2022;87(11):1310-1326. doi: 10.1134/S0006297922110104.
26. Piestrzeniewicz-Ulanska D, Brys M, Semczuk A, Rechberger T, Jakowicki JA, Krajewska WM. TGF-beta signaling is disrupted in endometrioid-type endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol.* 2004;95(1):173-80. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.06.032.
27. Mazerbourg S, Klein C, Roh J, Kaivo-Oja N, Mottershead DG, Korchynskiy O, et al. Growth differentiation factor-9 signaling is mediated by the type I receptor, activin receptor-like kinase 5. *Mol Endocrinol.* 2004;18(3):653-65. doi: 10.1210/me.2003-0393.
28. Xiong S, Cheng JC, Klausen C, Zhao J, Leung PC. TGF- β 1 stimulates migration of type II endometrial cancer cells by down-regulating PTEN via activation of SMAD and ERK1/2 signaling pathways. *Oncotarget.* 2016;7(38):61262-61272. doi: 10.18632/oncotarget.11311.
29. Yoon SH, Lee S, Kim HS, Song J, Baek M, Ryu S, et al. NSDHL contributes to breast cancer stem-like cell maintenance and tumor-initiating capacity through TGF-beta/Smad signaling pathway in MCF-7 tumor spheroid. *BMC Cancer.* 2024;24(1):1370. doi: 10.1186/s12885-024-13143-3.
30. Bokhari AA, Lee LR, Raboteau D, Hamilton CA, Maxwell GL, Rodriguez GC, et al. Progesterone inhibits endometrial cancer invasiveness by inhibiting the TGFbeta pathway. *Cancer Prev Res (Phila).* 2014;7(10):1045-55. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0054.
31. Wu F, Yang J, Liu J, Wang Y, Mu J, Zeng Q, et al. Signaling pathways in cancer-associated fibroblasts and targeted therapy for cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):218. doi: 10.1038/s41392-021-00641-0.
32. De P, Aske JC, Dale A, Rojas Espallat L, Starks D, Dey N. Addressing activation of WNT beta-catenin pathway in diverse landscape of endometrial carcinogenesis. *Am J Transl Res.* 2021;13(11):12168-12180.
33. Baxter E, Windloch K, Kelly G, Lee JS, Gannon F, Brennan DJ. Molecular basis of distinct oestrogen responses in endometrial and breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(1):31-46. doi: 10.1530/ERC-17-0563.
34. Yi M, Li T, Niu M, Zhang H, Wu Y, Wu K, et al. Targeting cytokine and chemokine signaling pathways for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):176. doi: 10.1038/s41392-024-01868-3.
35. Tian T, Fu X, Hu L, Yang X, Sun P, Sun F. FAST1 predicts poor survival of renal carcinoma and promotes its progression through the TGF- β /Smad pathway. *Onco Targets Ther.* 2021;14:1487-1499. doi: 10.2147/OTT.S288847.
36. Xie H, Li M, Zheng Y. Associations of metformin therapy treatment with endometrial cancer risk and prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2024;182:15-23. doi: 10.1016/j.ygyno.2024.01.007.