АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ И АПОПТОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА РЕЦЕПТОРОВ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.К. Боженко, Е.А. Кудинова

Российский научный центр рентгенорадиологии
Минздравсоцразвития России
ул. Профсоюзная, 86, Москва, Россия, 117997

Н.В. Харченко, Г.М. Запиров, И.Д. Троценко

Кафедра онкологии и рентгенорадиологии
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, Россия, 117198

Активность апоптоза и пролиферации контролируется внешними и внутриклеточными сигналами, поступающими в клетку через рецепторы. Для молочной железы такими рецепторами являются рецепторы эстрогена, прогестерона, HER2/neu. Экспрессия маркеров апоптоза отличается в образцах рака молочной железы в зависимости от статуса рецепторов стероидных гормонов. Также результаты корреляционного анализа свидетельствуют об изменении роли рецепторов в контроле пролиферативной активности злокачественной клетки.

Ключевые слова: пролиферация, апоптоз, экспрессия генов, рецепторы.

Активность пролиферации и апоптоза в нормальной ткани контролируется как внутренними, так и внеклеточными механизмами, что является основой поддержания динамического равновесия и структурного постоянства тканей. Регуляция этих процессов посредством внешних стимулов осуществляется через активацию или, наоборот, инактивацию различных тканеспецифических клеточных рецепторов. Для эпителия молочной железы такими рецепторами, в частности, являются рецепторы эстрогена (РЭ), прогестерона (РП), эпидермального фактора роста (HER2/neu), обладающие помимо функциональной активности еще и клиническим значением при определении прогноза рака молочной железы, выборе тактики терапии и, косвенно, являясь маркером дифференцировки злокачественных клеток.

Именно свойство дифференцировки, описываемое по ряду морфологических признаков, позволяет судить о пролиферативной и апоптотической активности злокачественной клетки.

В данной работе проведен сравнительный анализ экспрессии генов контроля пролиферации (KI67, CCNB1, AURKA) и апоптоза (BIRC5, NDRG1, BCL2, BAG, NERT) при раке молочной железы в зависимости от статуса рецепторов стероидных гормонов, рутинно определяемого в клинической практике, а также выполнен корреляционный анализ экспрессии генов пролиферации и дифференцировки (ESR, PGR, HER2/neu) в морфологически неизмененной ткани и в образцах РМЖ.

Материалы и методы. Всего было исследовано 114 образцов ткани молочной железы, из них 57 образцов рака молочной железы (РМЖ) I—IV стадии

и 57 образцов неизмененной ткани молочной железы в качестве контрольной группы. В группу больных раком молочной железы вошли больные в возрасте от 36 до 87 лет, средний возраст составил 57,2 ± 11,6 лет. По гистологическому строению в 63% случаев опухоль представляла собой инфильтративный протоковый рак. Более чем в 70% размер первичной опухоли не превышал 5 см. Регионарные и отдаленные метастазы отсутствовали в 54,4 и 93%, соответственно.

В исследовании проводилась оценка экспрессии генов контроля пролиферации KI67, STK15, CCNB1, PTEN, а также генов дифференцировки ESR, PGR, HER2/neu, GRB7. После экспертного патоморфологического анализа образец ткани рака молочной железы и образец морфологически неизмененной ткани (МНТ) ипсилатеральной молочной железы (наличие элементов терминальной протоково-дольковой единицы, отсутствие клеток опухоли и пролиферативных изменений) на расстоянии не менее 3 см от края опухоли помещали в РНК-стабилизирующий раствор. Выделение РНК проводили согласно инструкции с помощью наборов реагентов для выделения РНК RNeasy Plus Mini Kit (Qiagen, USA). Реакцию обратной транскрипции ставили, используя наборы НПО «ДНК Технология» согласно инструкции. Подбор праймеров и зондов осуществляли путем анализа последовательностей ДНК и мРНК генов базы данных NCBI (http//www.ncbi.nlm.nih.gov). Уровень экспрессии генов определялся в относительных единицах по сравнению с уровнем экспрессии референсных генов, которыми в исследовании являлись GUSB, B2M, HPRT, TBP и ABL.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе StatSoft Statistica 6.0 с использованием методов непараметрического анализа.

Результаты исследования. При сравнительном анализе экспрессии генов в образцах РМЖ в зависимости от наличия или отсутствия РЭ по результатам иммуногистохимического исследования статистически значимые отличия помимо ESR (p = 0,0001) и PGR (p = 0,003), экспрессия которых была повышена в группе РЭ+, получены для ингибитора апоптоза BCL2 (p = 0,019) и проапоптотического активатора каспаз NDRG1 (p = 0,032), а также отмечена тенденция для гена, кодирующего протеолитический белок CTSL2 (p = 0,0827); значения экспрессии всех перечисленных генов были выше в группе ЭР+ (табл. 1).

Таблица 1

Отличия экспрессии генов в ткани опухоли в зависимости от статуса рецепторов эстрогена по данным иммуногистохимического исследования

Показатель	n РЭ–	n РЭ+	РЭ–	РЭ+	*p*
BCL2	19	38	413,0000	1240,000	0,019488
NDRG1	19	38	677,0000	976,000	0,032930
ESR	19	38	312,0000	1341,000	0,000052
PRG	19	38	378,0000	1275,000	0,003406
CTSL2	19	38	653,5000	999,500	0,082719

При анализе экспрессии генов относительно экспрессии рецепторов прогестерона по данным иммуногистохимического исследования для ESR и PGR была отмечена аналогичная картина (p = 0,00001 для обоих случаев), помимо этого

отмечалось изменение экспрессии BAG (p = 0,047) и TERT (p = 0,038), а также отмечена тенденция для NDRG1 (p = 0,0593). Также как и в предыдущем случае, экспрессия всех описанных генов была выше в группе РП+ (табл. 2).

Таблица 2

Отличия экспрессии генов в ткани опухоли в зависимости от статуса рецепторов прогестерона по данным иммуногистохимического исследования

Показатель	n РП–	n РП+	РП–	РП+	*p*
BAG	21	36	489,0000	1164,000	0,047127
NDRG1	21	36	723,0000	930,000	0,059308
TERT	15	29	421,0000	569,000	0,038697
ESR	21	36	356,0000	1297,000	0,000028
PRG	21	36	350,0000	1303,000	0,000018

Результаты сравнительного анализа экспрессии генов относительно статуса рецепторов стероидных гормонов свидетельствуют об изменении экспрессии генов контроля апоптоза (NDRG1, BCL2, BAG, TERT) в зависимости от фенотипа опухоли. Однако о закономерностях апоптотической активности сказать сложно. В данном случае возможно несколько причин подобных результатов: во-первых, активность вышеобозначенных генов апоптоза является независимой по отношению к экспрессии стероидных гормонов, во-вторых, необходимо помнить о том, что субстратом анализа являются разные классы молекулярных соединений — белки в случае иммуногистохимической оценки экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, и мРНК — при анализе экспрессии генов. Не исключено, что эти данные несопоставимы, так как получены в разных системах единиц. Косвенно необходимость при проведении сравнительного анализа опирается на данные, полученные с использованием одного метода оценки. Результаты анализа корреляций экспрессии генов в морфологически неизмененной ткани молочной железы и в образцах рака молочной железы представленны ниже (табл. 3, 4).

Таблица 3

Корреляция экспрессии генов пролиферации и дифференцировки в неизмененной ткани молочной железы при РМЖ

Показатель	KI 67	AURKA	CCNB1	ESR	PGR	HER-2/neu	GRB7
KI 67	1,00	0,54*	0,71*	0,21	0,29*	0,14	0,11
AURKA	0,54*	1,00	0,60*	0,24	0,21*	0,44*	0,31*
CCNB1	0,71*	0,60*	1,00	0,44*	0,46	0,35*	0,52*
BIRC5	0,64*	0,75*	0,59*	0,26	0,28*	0,33*	0,27*

* Отмечены результаты, уровень значимости которых менее 0,05.

Таблица 4

Корреляция экспрессии генов пролиферации и дифференцировки в ткани РМЖ

Показатель	KI 67	AURKA	CCNB1	ESR	PGR	HER-2/ neu	GRB7
KI 67	1,00	0,69*	0,76*	–0,16	–0,34*	–0,19	0,18
AURKA	0,69*	1,00	0,79*	0,00	–0,15	0,00	0,09
CCNB1	0,76*	0,79*	1,00	–0,04	–0,19	–0,27*	–0,02
BIRC5	0,83*	0,78*	0,86*	–0,15	–0,31*	–0,19	0,15

Для группы генов дифференцировки в морфологически неизмененной ткани характерно наличие умеренной корреляции внутри группы. Экспрессия ESR, помимо корреляции с CCNB1, коррелировала с PGR (0,56, $p < 0,05$), HER2/neu (0,42, $p < 0,05$). Большее количество корреляций отмечено для PGR: положительная — с KI67 (0,39, $p < 0,05$), CCNB1 (0,50, $p < 0,05$), GRB7 (0,47, $p < 0,05$), HER2/neu (0,37, $p < 0,05$). Экспрессия HER2/neu положительно коррелировала с экспрессией генов пролиферации AURKA, CCNB1 (0,25—0,40, $p < 0,05$).

По результатам корреляционного анализа в образцах РМЖ наблюдается сохранение положительной корреляции экспрессии ESR с экспрессией PGR (0,7, $p < 0,05$), однако наблюдаемая ранее корреляция с экспрессией CCNB1 исчезает. Наиболее интересные изменения наблюдаются для PGR, HER2/neu и GRB7, для которых статистически значимые корреляции с экспрессией генов кластера пролиферации, характерные для морфологически неизмененной ткани, практически исчезают, а для PGR достоверно сменяются на отрицательные. PGR оказался единственным геном, для которого характерна подобная закономерность изменения экспрессии.

Наблюдаемые закономерности позволяют предположить наличие закономерной положительной связи между активностью пролиферации и уровнем экспрессии рецепторов клетки в морфологически неизмененной ткани. При этом в образцах рака молочной железы отсутствие подобных может быть связано с феноменом автономизации роста опухоли, отсутствия необходимости внешних стимулов для поддержания пролиферативной активности.

Обсуждение результатов. Метаболическая активность эпителия молочной железы тесно связана с восприятием внешних сигналов, действие которых опосредовано через взаимодействие, в частности, с рецепторами эстрогена, прогестерона, факторов роста и т.д. Физиологическая пролиферация протоковых и дольковых элементов молочной железы активируется под воздействием эстрогена [1]. B.S. Shoker описал корреляцию экспрессии рецепторов эстрогена и Ki 67 по данным иммуногистохимического исследования в неизмененной ткани молочной железы [2]. При более детальном изучении взаимодействия процессов пролиферации и экспрессии рецепторов стероидных гормонов с использованием методов иммуногистохимии было выявлено, что экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона в нормальном эпителии молочной железы осуществляется в клетках, негативных при окрашивании антителами к Ki 67 [3].

По существующей сегодня теории экспрессия рецепторов эстрогена клетками люминального эпителия непосредственно не связана с активацией пролиферации этих клеток, они выступают в роли «сенсоров», осуществляя паракринную регуляцию пролиферации в ответ на присутствие гормональных стимулов. Активация пролиферации покоящихся клеток требует достаточно сильного воздействия факторов роста, в основном эпидермального фактора роста для преодоления точки рестрикции и выхода из фазы G0. Синтез IGF активируется присоединением амфирегулина к рецепторам определенных клеток стромы молочной железы, а непо-

средственный синтез амфирегулина осуществляется активированными эпителиальными клетками, несущими рецепторы эстрогена [5]. Длительное воздействие высоких концентраций активных форм эстрогена на рецептор-положительные клетки (физиологические условия для этого создаются в пубертатном периоде и периоде беременности) приводит к накоплению факторов роста и митогенов в окружении рецептор-положительных клеток, что и является сигналом пролиферации [6]. В нашем исследовании наблюдалась положительная корреляция экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста HER2/neu и генов кластера пролиферации KI 67, AURKA, CCNB1 в морфологически неизмененной ткани, полученной от образцов рака молочной железы.

Вероятно, причиной эволюционного развития столь сложного и многоэтапного процесса активации пролиферации эпителия молочной железы является необходимость максимально возможного ограничения непосредственного влияния пролиферативных стимулов на основную массу клеток эпителия и стромы молочной железы. Ряд авторов считают, что отрицательная корреляция пролиферативной активности основной массы клеток терминальной протоково-дольковой единицы с экспрессией рецепторов эстрогена рецептор-положительными клетками при отсутствии внешних гормональных влияний является закономерным явлением [7]. В нашем исследовании подобная тенденция была отмечена в морфологически неизмененной ткани больных, оперированных по поводу фиброаденомы — экспрессия KI 67, AURKA и CCNB1 обратно пропорционально коррелировала с эксперссией рецепторов эстрогена.

Согласно принятой на сегодняшний день теории, описанные выше закономерности исчезают в клетках предраковых и злокачественных образований за счет активации экспрессии рецепторов эстрогена пролиферирующими клетками опухоли. Khan описал повышение экспрессии рецепторов эстрогена в морфологически неизмененной ткани больных, оперированных по поводу рака молочной железы. Также описано повышение экспрессии рецепторов эстрогена на начальных этапах развития протоковой гиперплазии с последующим проградиентным увеличением экспрессии по мере прогрессирования заболевания до рака in situ [8].

В нашем исследовании эта закономерность была отражена наличием положительной и статистически значимой корреляции экспрессии мРНК рецепторов эстрогена и прогестерона с экспрессией генов кластера пролиферации в образцах морфологически неизмененной ткани, полученной от больных, оперированных по поводу рака молочной железы. Однако достоверных отличий экспрессии эстрогена при сравнении групп образцов неизмененной ткани, полученной при операции по поводу фиброаденомы и по поводу рака молочной железы, получено не было. Но в этих двух группах статистически достоверно отличилась экспрессия рецепторов прогестерона и HER2/neu.

Влияние прогестерона на процессы метаболизма клеток эпителия молочной железы является противоречивым. В исследованиях in vivo на животных моделях наблюдалась активация пролиферации эпителия молочной железы под действием

экзогенного эстрадиола, при отсутствии реакции на прогестерон. Также при наличии определенных доказательств прогестерон-опосредованной активации некоторых пролиферативных внутриклеточных каскадов, в частности ядерного фактора каппа-В [9], в экспериментах с накаутированными по гену рецептора прогестерона мышами наблюдалось нормальное развитие молочных желез. С другой стороны, существуют некоторые клинические доказательства положительного влияния прогестерона на пролиферативную активность клеток. По результатам биопсии ткани молочной железы, полученной от женщин в постменопаузе, пролиферативная активность морфологически неизмененного эпителия терминальной протоково-дольковой единицы, оцененная по иммуногистохимической экспрессии Ki 67, была выше у женщин, получавших гормонозаместительную терапию комбинированными эстроген-гестогеновыми препаратами, по сравнению с женщинами, получавшими только эстроген. Аналогичные результаты о влиянии экзогенного прогестерона на пролиферацию эпителия молочной железы были получены и в других исследованиях [9]. Они косвенно доказывают положительное влияние прогестерона на пролиферативную активность клеток. Однако следует отметить, что влияние прогестерона на клетки-мишени, вероятно, может осуществляться по двум различным сценариям: пиковые дозы гормона активируют пролиферацию, что может быть опосредовано через активацию циклинов, тогда как продолжительное воздействие прогестерона обладает наоборот ингибирующим эффектом [10].

В проведенном нами исследовании для экспрессии прогестерона отмечено несколько закономерностей: во-первых, наличие статистически достоверного повышения экспрессии в морфологически неизмененной ткани, полученной при операциях по поводу рака молочной железы по сравнению с неизмененной тканью образцов фиброаденомы и, во-вторых, наличие положительной корреляции экспрессии рецепторов прогестерона с циклином В и отрицательной с опухолевым суперссором PTEN в морфологически неизмененной ткани образцов рака молочной железы. Особенный интерес в отношении рецепторов прогестерона представляет корреляция с экспрессией циклина В. В исследованиях описано положительное влияние другого представителя семейства циклинов — циклина D1 на регуляцию экспрессии рецепторов прогестерона.

Эти факты наряду с косвенными доказательствами влияния прогестерона на пролиферативную активность эпителия молочной железы и связь с повышенным риском развития рака молочной железы могут свидетельствовать о ремоделировании механизмов, опосредованных активацией рецепторов прогестерона в морфологически интактном эпителии молочной железы при наличии злокачественного заболевания.

Если вернуться к модели развития эстроген-зависимого рака молочной железы, то в большинстве исследований можно обнаружить, что ремоделирование активности рецепторов эстрогена происходит по механизму переключения на потенциирование пролиферативной активности, что можно отнести к ранним проявлениям малигнизации [11]. Подобные изменения наблюдались в нашем исследо-

вании при сравнении экспрессии генов пролиферации в группах морфологически неизмененной ткани образцов фиброаденомы и рака молочной железы: отрицательная корреляция экспрессии рецепторов эстрогена с CCNB1 в неизмененной ткани при фиброаденоме сменялась положительной в образцах неизмененной ткани при раке молочной железы.

В целом, при анализе изменения экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в морфологически неизмененной ткани молочной железы при фиброаденоме и при раке молочной железы складывается следующая картина: отрицательная корреляция экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в неизмененной ткани при фиброаденоме, вероятно связанная с наличием опосредованного механизма активации пролиферации, сменяется сильной положительной корреляцией с циклином В, который можно рассматривать в качестве маркера митотической активности, в неизмененной ткани при раке молочной железы, что вполне соответствует современным представлениям о прогрессировании эстроген-зависимого рака молочной железы. Однако с одним дополнением: во всех приведенных выше исследованиях оценка экспрессии стероидных гормонов и пролиферативной активности проводилась с использованием иммуногистохимических методов, которые, в отличие от использованной в нашем исследовании ОТ-ПЦР, являются значительно менее чувствительными, что, вероятно и является причиной определения характера патологических изменений на уровне экспрессии белков уже при наличии морфологических изменений, в частности протоковой гиперплазии, тогда как в нашем исследовании многие описанные изменения наблюдаются уже в морфологически интактной ткани.

Появившаяся тенденция зависимости пролиферации от экспрессии рецепторов стероидных гормонов на этапах, предшествующих морфологически определяемой малигнизации, в нашем исследовании сменяется исчезновением корреляции между экспрессией рецепторов стероидных гормонов и пролиферативной активностью морфологически злокачественных клеток рака молочной железы. Отдельно следует отметить появление обратной корреляции между экспрессией рецепторов прогестерона и генов кластера пролиферации KI 67, AURKA, CCND1. Хотя повышение экспрессии рецепторов стероидных гормонов при раке молочной железы, а также их корреляция с клинико-морфологическими особенностями заболевания и влияние на прогноз описано в большом количестве исследований [11], возможных объяснений полученным нами результатам найти не удалось. Не исключено, что исчезновение корреляции является следствием проявления фундаментального свойства автономизации метаболизма опухоли, отсутствия необходимости существования внешних стимулов, что было описано еще в середине прошлого столетия. При этом факт повышенной экспрессии рецепторов стероидных гормонов клетками опухоли остается неясным.

В результате проведенного анализа литературы и сравнения с результатами проведенного нами исследования можно сделать следующие заключения, дополняющие концепцию гормон-зависимого канцерогенеза при раке молочной железы:

во-первых, изменение контроля пролиферативной активности эпителия протоково-дольковой единицы вероятно связано с ремоделированием не только активности рецепторов эстрогена, но и прогестерона, что подтверждается появлением положительной корреляции с экспрессией циклина В в образцах неизмененной ткани при раке молочной железы, во-вторых, морфологические изменения при различных формах гиперплазии являются следствием нарушения биологического контроля пролиферации, что происходит задолго до появления морфологических изменений, и именно поэтому морфологической оценки локальной распространенности опухоли явно недостаточно для определения ее границы с интактной тканью. В-третьих, появление положительной корреляции экспрессии рецепторов стероидных гормонов и пролиферативной активности в окружающей злокачественную опухоль ткани является одним из возможных биологических объяснений эффективности адьювантной гормонотерапии при раке молочной железы, хотя этот вопрос требует дальнейшего изучения. Также поводом для дальнейших исследований может стать определение закономерностей между появлением свойств автономизации опухли, влиянием этих изменений на окружающую ткань и возможными причинами низкой эффективности гормонотерапии или таргетной терапии в ряде случаев.

ЛИТЕРАТУРА

[1] *Боженко В.К., Кудинова Е.А., Мельникова Н.В., Близнюков О.П.* Анализ пролиферативной активности и апоптоза при гиперпластических процессах молочной железы // Вестник РНЦРР. — 2010. — Т. 10. — URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/v10.htm#P17

[2] *Korach K.S., Couse J.F., Curtis S.W., Washburn T.F., Lindzey J., Kimbro K.S., Eddy E.M., Migliaccio S., Snedeker S.M., Lubahn D.B. et al.* Oestrogen receptor gene disruption: molecular characterization and experimental and clinical phenotypes // Recent Prog. Horm. Res. — 1996. — V. 51. — P. 159—168.

[3] *Mallepell S., Krust A., Chambon P., Brisken C.* Paracrine signaling through the epithelial estrogen receptor alpha is required for proliferation and morphogenesis in the mammary gland // Proc. Nat. l Acad. Sci. USA. — 2006. — V. 103. — P. 2196—2201.

[4] *Shoker B.S., Jarvis C., Clarke R.B., Anderson E., Hewlett J., Davies M.P., Sibson D.R., Sloane J.P.* Estrogen receptor-positive proliferating cells in the normal and precancerous breast // Am. J. Pathol. — 1999. — V. 155. — P. 1811—1815.

[5] *Clarke R., Howell A., Potten C., Anderson E.* Dissociation between steroid receptor expression and cell proliferation in the human breast // Cancer Res. — 1997. — V. 57. — P. 4987—4991.

[6] *Booth B.W., Boulanger C.A., Anderson L.H., Jimenez-Rojo L., Brisken C., Smith G.H.* Amphiregulin mediates selfrenewal in an immortal mammary epithelial cell line with stem cell characteristics // Exp. Cell Res. — 2010. — V. 316. — P. 422—432.

[7] *Wilson C.L., Sims A.H., Howell A., Miller C.J., Clarke R.B.* Effects of oestrogen on gene expression in epithelium and stroma of normal human breast tissue // Endocr-Relat. Cancer. — 2006. — V. 13. — P. 617—628.

[8] *Russo J., Ao X., Grill C., Russo I.H.* Pattern of distribution of cells positive for estrogen receptor alpha and progesterone receptor in relation to proliferating cells in the mammary gland // Breast Cancer Res. Treat. — 1999. — V. 53. — P. 217—227.

[9] *Balvinder S. Shoker, Christine Jarvis, Robert B. Clarke, Elizabeth Anderson, Joanne Hewlett, Michael P.A. Davies, D. Ross Sibson, John P. Sloane*. Estrogen receptor-positive proliferating cells in the normal and precancerous breast // The American journal of pathology. — 1999. — V. 155. — P. 1811—1815.

[10] *Mallepell S., Krust A., Chambon P., Brisken C.* Paracrine signaling through the epithelial estrogen receptor alpha is required for proliferation and morphogenesis in the mammary gland // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2009. — V. 103. — P. 2196—2201.

[11] *Elizabeth Anderson*. The role of oestrogen and progesterone receptors in human mammary development and tumorigenesis // Breast Cancer Res. — 2002. — V. 4. — P. 197—201.

[12] *Khan S.A., Rogers M.A., Obando J.A., Tamsen A.* Estrogen receptor expression of benign epithelium and its association with breast cancer // Cancer Res. — 1994. — V. 54. — P. 993—997.

[13] *Allred D.C., Mohsin S.K., Fuqua S.W.* Histological and biological evolution of human premalignant breast disease // Endocr. Relat. Cancer. — 2001. — V. 8. — P. 47—61.

REFERENCES

[1] *Bozhenko V.K., Kudinova E.A., Melnikova N.V., Bliznyukov O.P.* Analysis of proliferative activity and apoptosis in hyperplastic processes of mammary glands // Journal of RNCRR. — 2010. — Vol. 10. — P. 17. — URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/v10. htm # P17

[2] *Korach K.S., Couse J.F., Curtis S.W. et al.* Oestrogen receptor gene disruption: molecular characterization and experimental and clinical phenotypes // Recent Prog. Horm. Res. — 1996. — V. 51. — P. 159—168.

[3] *Mallepell S., Krust A., Chambon P., Brisken C.* Paracrine signaling through the epithelial estrogen receptor alpha is required for proliferation and morphogenesis in the mammary gland // Proc. Nat. l Acad. Sci. USA. — 2006. — V. 103. — P. 2196—2201.

[4] *Shoker B.S., Jarvis C., Clarke R.B. et al.* Estrogen receptor-positive proliferating cells in the normal and precancerous breast // Am. J. Pathol. — 1999. — V. 155. — P. 1811—1815.

[5] *Clarke R., Howell A., Potten C., Anderson E.* Dissociation between steroid receptor expression and cell proliferation in the human breast // Cancer Res. — 1997. — V. 57. — P. 4987—4991.

[6] *Booth B.W., Boulanger C.A., Anderson L.H., Jimenez-Rojo L., Brisken C., Smith G.H.* Amphiregulin mediates selfrenewal in an immortal mammary epithelial cell line with stem cell characteristics // Exp. Cell Res. — 2010. — V. 316. — P. 422—432.

[7] *Wilson C.L., Sims A.H., Howell A., Miller C.J., Clarke R.B.* Effects of oestrogen on gene expression in epithelium and stroma of normal human breast tissue // Endocr-Relat. Cancer. — 2006. — V. 13. — P. 617—628.

[8] *Russo J., Ao. X., Grill C., Russo I.H.* Pattern of distribution of cells positive for estrogen receptor alpha and progesterone receptor in relation to proliferating cells in the mammary gland // Breast Cancer Res. Treat. — 1999. — V. 53. — P. 217—227.

[9] *Balvinder S. Shoker, Christine Jarvis, Robert B. Clarke, Elizabeth Anderson, Joanne Hewlett, Michael P.A. Davies, D. Ross Sibson, John P. Sloane.* Estrogen receptor-positive proliferating cells in the normal and precancerous breast // The American journal of pathology. — 1999. — V. 155. — P. 1811—1815.

[10] *Mallepell S., Krust A., Chambon P., Brisken C.* Paracrine signaling through the epithelial estrogen receptor alpha is required for proliferation and morphogenesis in the mammary gland // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2009. — V. 103. — P. 2196—2201.

[11] *Elizabeth Anderson.* The role of oestrogen and progesterone receptors in human mammary development and tumorigenesis // Breast Cancer Res. — 2002. — V. 4. — P. 197—201.

[12] *Khan S.A., Rogers M.A., Obando J.A., Tamsen A.* Estrogen receptor expression of benign epithelium and its association with breast cancer // Cancer Res. — 1994. — V. 54. — P. 993—997.

[13] *Allred D.C., Mohsin S.K., Fuqua S.W.* Histological and biological evolution of human premalignant breast disease // Endocr. Relat. Cancer. — 2001. — V. 8. — P. 47—61.

GENE EXPRESSION ANALYSIS OF PROLIFERATION AND APOPTOSIS DEPENDING ON THE STATUS OF STEROID HORMONE RECEPTORS IN BREAST CANCER

V.K. Bozhenko, E.A. Kudinova

Federal State Institute "Russian Scientific Center of Roentgen radiology"
Profsoyuznaya str., 86, Moscow, Russia, 117997

N.V. Kharchenko, G.M. Zapirov, I.D. Trotsenko

Oncology department
People Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

In normal cell apoptosis and proliferation are strictly controlled by intra- and extracell mechanisms. These signals interfere with cell pathways through cell receptors, estrogen, progesterone, HER2/neu receptors in the case of breast cancer. Expression of apoptotic and proliferative genes is different in breast cancer depending on hormonal status. Besides correlation analysis shows different role of cell receptors in proliferation control in normal and breast tissue.

Key words: proliferation, apoptosis, gene expression, cell receptors.