

**РОЛЬ РЕЦЕПТОРА ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА БЕТА I ТИПА В
ПРОГРЕССИИ ЛЮМИНАЛЬНОГО ПОДТИПА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Т.А. Дронова

Научные руководители: к.м.н. Н.Н. Бабышкина, профессор, д.б.н. В.Н. Стегний

НИИ Онкологии, Томский НИМЦ,

Россия, г. Томск, пер. Кооперативный 5, 634050

Национальный исследовательский Томский государственный университет,

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 36, 634050

E-mail: tanyadronova@mail.ru

**ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR RECEPTOR BETA I TYPE IN THE
PROGRESSION OF THE LUMINAL BREAST CANCER SUBTYPE**

T.A. Dronova

Scientific Supervisors: Ph.D. N.N. Babyshkina, Ph.D. V.N. Stegnyi

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,

Russia, Tomsk, Kooperativny Street, 5, 634050

Tomsk State University, Russia, Tomsk, Lenina av., 36, 634050

E-mail: tanyadronova@mail.ru

***Abstract.** Identification of additional biomarkers that are able to predict prognosis and treatment response may be very useful to distinguish patients who will benefit from tamoxifen treatment. The aim of the study was to examine the relationship between the protein and receptor gene expression of transforming growth factor β type I (TGF- β RI) and its polymorphism with progression of luminal breast cancer patients treated by adjuvant tamoxifen. Our data suggest that TGF- β RI protein expression level can be a potential molecular marker of tamoxifen resistance in the luminal breast cancer patients.*

Актуальность. На сегодняшний день большая часть больных раком молочной железы (РМЖ) имеет рецептор-позитивные люминальные опухоли, которые характеризуются высокими показателями чувствительности к гормональной терапии, а также благоприятным клиническим течением [1]. Несмотря на успехи лечения, у 10-30% больных возникает прогрессирование данного заболевания [2,3]. Формирование резистентности к гормональной терапии у больных люминальным РМЖ может быть обусловлено перекрестным взаимодействием рецепторов эстрогенов с сигнальными путями, которые реализуются через различные рецепторы факторов роста, одним из которых является рецептор трансформирующего фактора роста β I типа (TGF- β RI). Роль TGF- β RI в сопоставлении с эффективностью гормональной терапии у больных РМЖ в настоящее время недостаточно изучена. Следует отметить, что на сегодняшний день литературные данные об экспрессии гена *TGF- β RI*, его белкового продукта, а также полиморфизма *Int7G24(rs334354)* при РМЖ немногочисленны. Большая часть исследований проводится в общих группах больных без учета молекулярного подтипа опухоли [4, 5]. Данное исследование позволит оценить вклад TGF- β RI в механизмы формирования резистентности к гормонотерапии у больных люминальным РМЖ и определить его прогностическую значимость.

Цель работы: исследовать взаимосвязь белковой и генной экспрессии рецептора трансформирующего фактора роста β I типа и полиморфных вариантов его гена с прогнозом и эффективностью адъювантной гормональной терапии у больных люминальным раком молочной железы.

Материалы и методы. В исследование включены 105 пациенток с впервые выявленным операбельным раком молочной железы ($T_{1-4}N_{0-3}M_0$). У всех больных диагноз был подтвержден морфологически. Пациентки получали комбинированное лечение в объеме оперативного вмешательства, лучевой- и химиотерапии по показаниям. Обязательным компонентом адъювантного лечения для всех больных явился прием тамоксифена в течение 5 лет в стандартной дозировке (20 мг/сутки). Неoadъювантное лечение не проводилось. Для определения люминального подтипа рака молочной железы использована классическая панель из иммуногистохимических маркеров: ER, PR, HER2 и Ki-67. Возраст пациенток варьировал от 30 до 79 лет, средний – $54,5 \pm 0,9$ лет. В зависимости от отдаленных результатов лечения были сформированы две исследуемые группы: пациентки, имевшие прогрессирование заболевания на фоне приема тамоксифена составили тамоксифен-резистентную группу (ТР=39), больные без признаков прогрессирования – тамоксифен-чувствительную группу (ТЧ=53). Материалом для исследования служили образцы опухолевой и прилежащей нормальной ткани. Для изучения уровня экспрессии гена *TGF- β RI* была выделена тотальная РНК с помощью набора RNeasy Plus mini Kit, содержащего ДНК-азу I (Qiagen, Германия). ДНК из опухолевых образцов была выделена путем депарафинизации срезов с помощью наборов QIaamp DNA FFPE tissue kit (Qiagen, Германия). Уровень экспрессии гена *TGF- β RI* оценивали при помощи количественной обратной-транскриптазной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR). Анализ полиморфизма гена *TGF- β RI*(rs334354) был проведен с помощью метода ПЦР в режиме реального времени. Уровень белковой экспрессии TGF- β R1 изучен иммуногистохимическим методом. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы “STATISTICA 7.0”. Для проверки гипотезы о значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий согласия χ^2 . Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$.

Результаты. В результате исследования установлено, что уровень экспрессии гена *TGF- β RI* значимо выше у больных люминальным А РМЖ ($7,07 \pm 2,99$) по сравнению с люминальным В подтипом ($1,81 \pm 0,55$; $p = 0,050$). При сопоставлении уровня экспрессии белка TGF- β R1 в опухолевой ткани больных люминальным А и В подтипами не было выявлено статистически значимых различий. Частота встречаемости как мутантного генотипа *Int7G24AA*, так и аллеля *Int7G24A* гена *TGF- β RI* (rs334354) была значимо выше среди больных с люминальными А опухолями по отношению к пациенткам с люминальным В подтипом ($p = 0,019$ и $p = 0,007$, соответственно). Анализ взаимосвязи уровня генной экспрессии *TGF- β RI* с эффективностью адъювантной терапии тамоксифеном не подтвердил статистически значимых различий как в общей группе больных, так и в группах пациенток люминальным А и В подтипом опухоли. Следует отметить, что группа ТЧ пациенток как с люминальным А, так и люминальным В РМЖ, характеризовалась более высоким уровнем экспрессии мРНК *TGF- β RI* по сравнению с ТР группой соответственно люминального А и В РМЖ, однако достоверных различий достигнуто не было ($p = 0,637$ и $p = 0,542$, соответственно). Статистически значимые результаты были получены при изучении уровня экспрессии белковых продуктов гена *TGF- β RI*. Выявлено, что позитивная экспрессия TGF- β R1 чаще наблюдалась среди пациенток ТЧ группы, по

сравнению с TP группой больных ($p = 0,043$). При разделении группы больных по молекулярному подтипу выявлена тенденция к взаимосвязи высокого уровня экспрессии белка TGF- β RI с чувствительностью к терапии тамоксифеном только среди больных люминальным В раком молочной железы ($p = 0,090$). Анализ частот встречаемости аллельных вариантов гена *TGF- β RI* не выявил значимых ассоциаций с эффективностью проводимой гормональной терапии, как в общей группе пациенток, так и в зависимости от подтипа опухоли.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что прогностически благоприятный люминальный А подтип РМЖ характеризуется более высоким уровнем экспрессии мРНК *TGF- β RI* и высокой частотой встречаемости мутантных генотипов и аллелей гена *TGF- β RI* (rs334354) по сравнению с люминальным В РМЖ. Уровень белковой экспрессии TGF- β RI является одним из факторов, сопряженных с эффективностью лечения тамоксифеном у пациенток с люминальным типом рака молочной железы.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ № МД-9084.2016.7 (молекулярно-генетические исследования) и гранта РФФИ № 16-54-76015 ЭРА_a (набор биологических образцов и клинические данные пациентов).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sihto, H., Lundin, J., Lundin, M., Lehtimäki, T., Ristimäki, A., Holli, K., Sailas, L., Kataja, V., Turpeenniemi-Hujanen, T., Isola, J., Heikkilä, P., Joensuu, H. (2011) Breast cancer biological subtypes and protein expression predict for the preferential distant metastasis sites: a nationwide cohort study. *Breast Cancer Research*, no. 5, pp. 1-11.
2. Ring, A., Dowsett, M. (2004) Mechanisms of tamoxifen resistance. *Endocrine-Related Cancer*, no. 4, pp. 643-658.
3. Band, A.M., Laiho, M. (2011) Crosstalk of TGF- β and estrogen receptor signaling in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, no. 2, pp. 109-15.
4. Chen, C., Zhao, K.N., Masci, P.P., Lakhani, S.R., Antonsson, A., Simpson, P.T., Vitetta, L. (2015) TGF β isoforms and receptors mRNA expression in breast tumours: prognostic value and clinical implications. *BMC Cancer*, no. 15, pp. 1-12.
5. Song, B., Margolin, S., Skoglund, J., Zhou, X., Rantala, J., Picelli, S., Werelius, B., Lindblom, A. (2007) TGFBR1(*)6A and Int7G24A variants of transforming growth factor beta receptor 1 in Swedish familial and sporadic breast cancer. *Br J Cancer*, no. 5, pp. 1175-9.