

УДК 618.19-006.6-08:615.256.51:577.1.088

М.В. Родионова¹, И.К. Воротников¹, В.В. Родионов², Н.В. Чхиквадзе¹,
Е.А. Дудко¹, Д.А. Рябчиков¹, Е.В. Ошкина¹, Т.А. Богуш¹

ЭСТРОГЕНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ БЕТА**КАК МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва

²Ульяновский государственный университет, Ульяновск

Контактная информация

Родионова Мария Валерьевна, аспирант хирургического отделения опухолей молочных желез НИИ клинической онкологии

адрес: 115478, Каширское шоссе, 24; тел. +7(499)324-90-10;

e-mail: miss.rodionova@gmail.com

Статья поступила 03.02.2015, принята к печати 27.04.2015

Резюме

Рецепторы эстрогенов являются важнейшей клеточной мишенью, воздействуя на которую, можно не только контролировать процессы канцерогенеза, но и подавлять рост опухолевых клеток. Блестящим подтверждением этого стали результаты многолетнего применения первого таргетного препарата антиэстрогена тамоксифена у больных раком молочной железы с положительным рецепторным статусом опухоли. Открытие в 1990-х годах эстрогенового рецептора бета расширило понимание механизмов эстроген-опосредованного сигнального пути и межрецепторных взаимодействий. В обзоре литературы представлены данные о строении и функциональной активности эстрогеновых рецепторов бета, а также результаты клинических исследований, показавших предиктивную роль маркера при лечении рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, эстрогеновые рецепторы, тамоксифен, предиктивный маркер.

M.V. Rodionova¹, I.K. Vorotnikov¹, T.A. Bogush, V.V. Rodionov, N.V. Chkhivadze¹,
E.A. Dudko¹, D.A. Ryabchikov, E.V. Oshkina¹

**ROLE OF ESTROGEN RECEPTOR BETA
IN THE DEVELOPMENT AND TREATMENT
OF BREAST CANCER**

¹FSBSI «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Moscow

²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk

Abstract

Estrogen receptors are one of the major targets in cancer cells, acting on which it is possible not only to control the processes of carcinogenesis, but also to inhibit tumor cells growth. Brilliant confirmation of this is the results of long-term application of the first targeted therapy – antiestrogen tamoxifen – in breast cancer patients with positive hormonal status of the tumor. Being discovered in the 90s, estrogen receptor beta enhanced the understanding of estrogen-mediated signaling pathway and receptor-related interactions. This review of the literature presents data on the history of the discovery, structure and functional activity of selective estrogen receptor beta, and the results of existing clinical trials which have shown the predictive role of this marker.

Key words: breast cancer, estrogen receptors, tamoxifen, predictive biomarker.

Введение

РМЖ занимает 1 место в структуре онкологической заболеваемости женского населения. В 2012 г. в России зарегистрированы 59538 новых больных РМЖ. По сравнению с 2007 г. прирост составил 13,8 %. [5].

Этиология РМЖ до сих пор изучается, но многочисленные исследования показали, что именно эстрогены играют ведущую роль в возникновении этого заболевания, реализуя свое действие че-

рез лиганд-зависимые транскрипционные факторы, называемые ЭР.

В 1962 году Jensen E. и Jacobsen H., обнаружив специфическое взаимодействие 17-β эстрадиола с белками в ткани матки, пришли к заключению, что биологическое действие эстрогенов реализуется при участии рецепторного белка [27]. В дальнейшем этот белок изучался в различных лабораториях, и в 1986 Г. две исследовательские группы сделали заявление о том, что ЭР клонирован [19; 20]. До 1995 г. считалось, что существует только

один тип ЭР, и что именно он ответственен за реализацию всех физиологических и фармакологических эффектов естественных и синтетических эстрогенов и антиэстрогенов. Однако в 1995 г. был клонирован второй эстрогеновый рецептор из библиотеки к-ДНК простаты крысы [31]. Уже известный эстрогеновый рецептор был назван ЭРа, а новый рецептор – ЭРβ. Этот тип рецепторов экспрессируется в опухолях разных локализаций [1], а в ткани первичного и метастатического рака легкого, в отличие от ЭРа, является главной клеточной мишенью эстрогенов [2; 3; 6].

Сравнительная характеристика эстрогеновых рецепторов:

строение, функциональная активность

ЭРа и ЭРβ принадлежат к суперсемейству стероидных ядерных рецепторов и имеют сходную структурную архитектуру [17; 18; 21; 28; 36; 62]. Ген ЭРа находится в длинном плече хромосомы 6 (локус q24–27), тогда как ген ЭРβ расположен в локусе q21–22 хромосомы 14. Оба рецептора состоят из трех основных доменов, выполняющих специфические функции: N-концевой (A/B), ДНК-связывающий (C) и лиганд-связывающий домены (E) [43].

На N-концевом участке рецептора находится домен транскрипционной активаторной функции AF1 – участок рецептора, ответственный за белок-белковые взаимодействия и транскрипционную активацию гена-мишени независимо от связывания с лигандом [10; 29; 39]. Сравнительный анализ AF1 доменов эстрогеновых рецепторов в различных клеточных линиях показал, что в ЭРа этот домен высоко эффективен в стимуляции репортерных генов различных эстроген-чувствительных элементов (ERE), в то время как подобная активность AF1 ЭРβ низкая [15]. ДНК связывающий домен (DBD), как следует из названия, отвечает за присоединение к специфическим последовательностям ДНК [56]. Гомологичность DBD ЭРа и ЭРβ высока и составляет около 96 % [22].

Лиганд-связывающий домен (LBD) ответствен за связывание лиганда с рецептором, димеризацию рецептора, ядерную транслокацию и трансактивацию экспрессии генов-мишеней. Этот домен содержит участок с активационной функцией (AF-2), ответственный за конформационные изменения ЭР в присутствии лигандов и последующее связывание димеров ЭР с коактиваторами и корепрессорами [17; 18; 62].

Лиганд-связывающие LBD домены ЭРа и ЭРβ обладают высокой гомологичностью и имеют сходную третичную структуру аминокислотной последовательности [18; 33]. Поэтому не удивительно, что ЭРа и ЭРβ имеют сходную афинность к эстрогенам и антиэстрогенам [32].

Присоединение лиганда к ЭР через цепь последующих событий приводит к изменению уровня транскрипции эстроген-регуляторных генов. Эти события и порядок, в котором они происходят, до конца не понятны, но известно, что они включают в

себя димеризацию рецептора, взаимодействие рецептора с ДНК, коактиваторами, корепрессорами или другими транскрипционными факторами, и формирование преинициаторного комплекса [8; 9; 28–30; 58].

Накапливаются данные о негеномных эффектах эстрогенов, которые происходят слишком быстро, чтобы быть обусловленными активацией синтеза РНК и белка. Негеномные эффекты являются общим свойством стероидных гормонов и часто связаны с активацией различных протеинкиназных каскадов [35]. Описанные негеномные эффекты 17β-эстрадиола включают мобилизацию внутриклеточного кальция, стимулирование активности аденилатциклазы, и синтез цАМФ [7; 26; 54]. В культуре клеток РМЖ была отмечена способность 17β-эстрадиола активировать MAPK и PI3K сигнальные пути [13; 40].

На сегодняшний день изучено 5 изоформ ЭРβ [42]. Ген *ESR2*, с которого происходит трансляция ЭРβ, имеет 8 экзонов. В процессе альтернативного сплайсинга мРНК последнего экзона образуются белковые продукты с различной функциональной активностью – изоформы ЭРβ₁ – ЭРβ₅. Все изоформы отличаются по длине C-концевых последовательностей, и имеют различную молекулярную массу. При этом ЭРβ₁ является единственным полноразмерным белком, способным связываться с лигандом. Функциональные исследования показали, что гиперэкспрессия ЭРβ₁ имеет проапоптотический и антипролиферативные эффекты [34; 50]. Активность изоформ ЭРβ₂ – ЭРβ₅ изучена недостаточно. ЭРβ₃ специфично экспрессируется преимущественно в ткани яичка [42], а ЭРβ₄ в ткани молочной железы найден не был [53]. Несмотря на то, что ЭРβ₂ и ЭРβ₅ не связываются с лигандом, исследования транзитной трансфекции показали, что ЭРβ₂ и ЭРβ₅ могут выступать как антагонисты ЭРа, путем образования гетеродимеров [52; 67].

Имеются сообщения, что высокий уровень экспрессии ЭРβ₂ ассоциирован с резистентностью к тамоксифену и более агрессивным течением РМЖ [23; 65]. Рассмотренные в следующем разделе обзора данные касаются предиктивной роли в терапии больных РМЖ только полноразмерной изоформы эстрогеновых рецепторов.

Для определения уровня экспрессии ЭР наиболее часто применяется полуколичественный метод иммуногистохимии. Использование селективных моноклональных антител позволяет с высокой точностью установить наличие ЭР в исследуемой ткани. Однако, осуществляемая визуальная оценка доли клеток, содержащих рецепторы, а тем более интенсивности их экспрессии в клетке, является субъективной и полуколичественной. В отдельных работах в качестве альтернативы иммуногистохимии для определения ЭР применяют метод ПЦР. Но уровень мРНК, обнаруживаемый таким способом, не всегда соответствует уровню рецептора в клетке, так как на формирование белка из мРНК оказывают влияние различные трансляционные факторы, постсинтетическая модификация и белко-

вая деградация. Недостаточно информативными являются радиолигандный метод и вестерн-блоттинг. Первый сводится к определению уровня ЭР в неочищенном цитозоле гомогената клеток на основании связывания рецепторов и продуктов их деградации с лигандом, а второй – к детекции ЭР по связыванию со специфическими антителами в тотальной белковой фракции, полученной из анализируемых клеток.

Безусловным шагом вперед явился разработанный в РОНЦ им. Н.Н. Блохина и запатентованный метод иммунофлуоресцентного анализа с привлечением проточной цитофлуориметрии. Метод позволяет строго количественно оценивать не только уровень экспрессии разных типов ЭР, то есть количество клеток, экспрессирующих маркер в исследуемой опухоли, но и интенсивность экспрессии ЭР в каждой клетке [4].

Эстрогеновые рецепторы β и их корреляция с клинико-морфологическими параметрами

Экспрессия ЭР β_1 коррелирует с экспрессией ЭР α , небольшим размером опухолевого узла, низкой степенью злокачественности, отсутствием поражения регионарных лимфоузлов [24; 38; 46; 61] и отсутствием экспрессии Her2 [38; 45; 46] (табл. 1). Самым крупным явилось ретроспективное исследование, включавшее 2170 больных РМЖ, проведенное Marotti J. et al. (2010). ЭР β^+ опухоли были представлены в 68 % случаев всех инвазивных карцином. Экспрессия ЭР β статистически достоверно коррелировала с экспрессией ЭР α ($P < 0,0001$), рецепторов прогестерона (ПР) ($P < 0,0001$), Her2 $^-$ статусом опухоли ($P = 0,004$). ЭР $\beta^{+/-}$ статус опухоли значимо отличается в различных молекулярно-генетических подтипах РМЖ ($P < 0,0001$), встречаясь более чем в 72 % случаев люминального А подтипа, 68 % – люминального В подтипа. Интересным является тот факт, что 55 % опухолей Her2 $^+$ подтипа и 60 % случаев базалоидного рака, являющихся ЭР α^- , экспрессируют ЭР β . Последняя была представлена в опухолях всех гистологических вариантов РМЖ: в 63 % случаях инвазивных протоковых карцином, 87 % – инвазивных дольковых карцином, 83 % – муцинозных карцином, 100 % – тубулярных карцином. Отсутствие экспрессии ЭР β_1 ассоциировалось с большим размером опухоли ($P = 0,0008$), высокой степенью злокачественности ($P < 0,0001$), метастатическим поражением регионарных лимфоузлов ($P = 0,06$) [38]. Однако имеются и результаты другого исследования, не показавшего взаимосвязи экспрессии ЭР β_1 и клинико-патологических параметров [57]. Такие различия в полученных результатах могут быть обусловлены различной концентрацией используемых антител, а также – отсутствием единой шкалы определения уровня экспрессии. Однако, исходя из частой комбинации изучаемого рецептора с благоприятными клинико-морфологическими параметрами, ЭР β_1^+ опухоли представляются группой хорошего прогноза.

Рядом авторов изучали уровень экспрессии ЭР β_2 (табл. 1). В двух крупных исследованиях, включавших 757 и 150 больных РМЖ соответственно, была отмечена прямая корреляция экспрессии ЭР β_2 с экспрессией ЭР α [57; 61], ПР [57], низкой степенью злокачественности [61] и лимфоваскулярной инвазией [12]. Тем не менее, Vinayagam R. et al. в работе, включавшей данные о 141 больной, взаимосвязи между экспрессией опухолью ЭР β_2 и клинико-морфологическими параметрами выявить не смогли [63].

Эстрогеновые рецепторы β и их предиктивная роль в терапии больных раком молочной железы

После открытия ЭР β представления о сигнальных путях эстрогенов значительно изменились. Теперь известно, что 17 β -эстрадиол, главный эндогенный активатор ЭР, неселективен по отношению к разным типам рецепторов – α и β . ЭР α присутствуют в 80 % случаев РМЖ и являются основным иммуногистохимическим параметром для назначения антиэстрогенотерапии. Поскольку большинство пациентов, получающих тамоксифен, имеют ЭР α^+ опухоли, затруднительно определить прогностическую и предиктивную значимость экспрессии ЭР β , несмотря на тот факт, что 5–10 % ЭР α^- опухолей чувствительны к терапии тамоксифеном [60; 64]. Анализ, проведенный EBCTCG (1998), показал незначительное снижение смертности (6 %) в группе пациентов с низкой экспрессией ЭР α (0-2 балла по системе Allred Scoring Guideline), получавших тамоксифен [14]. Однако эти данные не подтвердились в последующем метаанализе, включавшем большее количество исследований [16].

Имеются данные 9 ретроспективных исследований, в которых сравнивался уровень экспрессии ЭР β (изолированно и в сочетании с экспрессией ЭР α) в первичной опухоли с показателями выживаемости больных первично-операбельным РМЖ (табл. 2) [24; 25; 45–47; 57; 60;]. Данные исследования отличаются по количеству включенных больных, виду адъювантной терапии, пороговому значению в оценке ЭР β и медиане наблюдения. В шести исследованиях с общим количеством 1227 пациенток получена достоверная взаимосвязь высокого уровня экспрессии ЭР β и безрецидивной выживаемости, как в группе пациенток, получавших комбинированное лечение, так и антиэстрогенотерапию в монорежиме. Также достоверно значимое увеличение общей выживаемости в случае высокой экспрессии ЭР β было показано в работах Sugiura et al. (2007), Nakopoulou et al. (2004), Honma et al. (2008), Mann et al. (2001). В трех других исследованиях статистически достоверной корреляции уровня экспрессии ЭР β и показателей выживаемости получено не было [47; 48; 57].

Говоря об экспрессии ЭР β в ткани РМЖ, можно выделить две группы случаев – когда ЭР β ко-экспрессируется с ЭР α (ЭР $\beta^+/\text{ЭР}\alpha^+$) и экспрессируется изолированно (ЭР $\beta^+/\text{ЭР}\alpha^-$).

Таблица 1

Результаты ретроспективных исследований по оценке уровня экспрессии ЭРβ1 и ЭРβ2 и клинко-морфологических параметров

Автор	ЭР, изо-форма	Гистологический вариант	n пациен-тов	Клинико-морфологические параметры
[61]	ЭРβ1	Инвазивная карцинома молочной железы	150	Корреляция экспрессии ЭРβ1 с небольшим размером опухоли, N0, низкой степенью злокачественности
[46]		Инвазивная карцинома молочной железы	181	Корреляция экспрессии ЭРβ1 с экспрессией ЭРа, отсутствием экспрессии HER2
[45]		Инвазивная карцинома молочной железы	150	Корреляция экспрессии ЭРβ1 с отсутствием экспрессии HER2
[57]		Инвазивная карцинома молочной железы	757	Отсутствие корреляции с клинко-морфологическими параметрами
[38]		Инвазивная карцинома молочной железы с выделением молекулярно-биологических подтипов	2170	Корреляция экспрессии ЭРβ1 с экспрессией ЭРа, отсутствием экспрессии HER2, небольшим размером опухолевого узла, N0, низкой степенью злокачественности
[24]		Апокриновая карцинома	150	Корреляция экспрессии ЭРβ1 с небольшим размером опухолевого узла, низкой степенью злокачественности
[57]	ЭРβ2	Инвазивная карцинома молочной железы	757	Корреляция экспрессии ЭРβ2 с экспрессией ЭРа, отсутствием метастазов и сосудистой инвазии
[61]		Инвазивная карцинома молочной железы	150	Корреляция экспрессии ЭРβ2 с экспрессией ЭРа и низкой степенью злокачественности
[63]		Инвазивная карцинома молочной железы	141	Отсутствие корреляции с клинко-морфологическими параметрами
[12]		Инвазивная карцинома молочной железы	44	Корреляция экспрессии ЭРβ2 с наличием лимфоваскулярной инвазии
[12]		Протоковый рак <i>in situ</i>	26	Отсутствие корреляции с клинко-морфологическими параметрами

Первая группа (ЭРβ⁺/ЭРа⁺) составляет более половины случаев первичного РМЖ, в то время как изолированная экспрессия ЭРβ (ЭР/ЭР) встречается менее чем в 20% случаев [44; 55]. Опухоли, которые традиционно на основании иммуногистохимического анализа классифицируют как ЭР⁺ и характеризуется более агрессивным течением и низкой частотой ответа на гормонотерапию [49], включают вторую группу ЭРβ-экспрессирующих новообразований. Эта группа опухолей составляет 50–80 % ЭР⁺ опухолей (фенотип ЭРβ⁺/ЭРа⁺) [24; 51]. До открытия в 1996 г. ЭРβ предполагалось, что часть пациентов так называемой «классической» ЭР⁺ группы отвечают на гормонотерапию в силу методических погрешностей и неправильного определения статуса ЭР в опухоли (ложноотрицательные иммуногистохимические результаты), а также в случае реализации эффектов антиэстрогенов, не ассоциированных с эстрогеновыми рецепторами [11]. До настоящего времени ЭРβ⁺/ЭРа⁺ группа опухолей, изучена недостаточно, однако в свете современных знаний о существовании разных типов эстрогеновых рецепторов, которые являются мишенью для эстрогенов и антиэстрогенов, противоопухолевый эффект последних в опухолях с фенотипом ЭРβ⁺/ЭРа⁺ кажется очевидным.

Особый интерес представляет исследование Honma N. et al. (2008), в которое вошли 442 пациентки с первично-операбельным инвазивным РМЖ, получившие хирургическое лечение с последую-

щей адъювантной терапией тамоксифеном вне зависимости от рецепторного статуса опухоли [24]. Медиана наблюдения составила 11,1 лет. Оказалось, что высокая экспрессия опухолевыми клетками ЭРβ (в данном исследовании пороговое значение принималось как наличие 10% и более интенсивно окрашенных клеток) является благоприятным прогностическим маркером вне зависимости от уровня экспрессии ЭРа (p<0,001).

Из 442 пациенток, включенных в исследование, 60 имели ЭРа⁺/ПР⁺ статус опухоли, однако у 50 пациенток (83 %) данной группы определялась экспрессия ЭРβ. Разница БРВ ЭРа⁺/ЭРβ⁺ и ЭРа⁺/ЭРβ⁺ пациенток оказалась разительной. Только у 11 (22 %) из 50 ЭРβ⁺ пациенток развился рецидив заболевания за весь период наблюдения, в то время как у 8 (80 %) из 10 ЭРβ⁺ пациенток развился рецидив в течение 5 лет. Проведенный многофакторный анализ показал, что низкий уровень экспрессии ЭРβ является независимым показателем повышенной смертности (p=0,021) и рецидивирования (p=0,004) у больных РМЖ, получающих адъювантную гормонотерапию тамоксифеном. В группе пациенток с трижды-негативным фенотипом, ОВ и БРВ также отличались в зависимости от экспрессии ЭРβ (p<0,001).

Таблица 2

Результаты ретроспективных исследований по оценке уровня экспрессии ЭРβ и выживаемости больных раком молочной железы

Автор	n боль- ных	Период ис- следования	Пороговое зна- чение в оценке ЭРβ статуса	Системная терапия (n больных, %)	Медиана наблюда- ния	Показатели выжи- ваемости
[61]	150	1993-2000	Allred ≥3	ГТ без уточнения – 37% ХТ – 15% ХТ+ГТ – 20% Системная терапия не проводилась – 28%	58 мес.	↑ БРВ (p=0,001) ↑ОВ (p=0,002)
[46]	181	Нет данных	10% окрашен- ных клеток	ХТ + ТАМ ТАМ (независимо от гормонального статус- а опухоли)	76 мес.	↑ БРВ (p=0,0002) ↑ОВ (p=0,0002)
[45]	150	1996-2002	Allred ≥3	ХТ+ТАМ	27 мес.	↑ БРВ (p=0,0008) ОВ не оценивалась
[24]	442	1983-1993	10% окрашен- ных клеток	ТАМ	11,1 лет	↑ БРВ (p<0,01) ↑ОВ (p<0,01)
[25]	186 N+	Нет данных	Allred ≥3		65 мес	↑ БРВ (p=0,0063) ↑ОВ (p=0,03)
[37]	118	Нет данных	20% окрашен- ных клеток		Нет данных	↑ОВ (p=0,03)
[48]	138	1993-1999	20% окрашен- ных клеток		Нет данных	↔ ОВ и БРВ
[47]	728	2001-2005	20% окрашен- ных клеток	ГТ (без уточнения) ХТ+ГТ (без уточне- ния)	50 мес.	↔ ОВ и БРВ ↑ БРВ только в груп- пе люминальных А, N0 опухолей (p=0,02)
[56]	757	1986-1998	20% окрашен- ных клеток	Нет данных о прово- димой ХТ ТАМ – 32%	Нет данных	↔ ОВ и БРВ

N+ метастазы в регионарные лимфоузлы: ↑ – увеличение показателя выживаемости; ↔ – отсутствие увеличения показателей выживаемости.

Учеными была предпринята попытка оценить предиктивную роль экспрессии ЭРβ на модели неoadъювантной гормонотерапии. В исследование Miller W. et al. (2006) вошли 33 пациентки в постменопаузе с морфологически верифицированным диагнозом РМЖ, с размером опухолевого узла >3см и высокой экспрессией ЭРα (Allred > 5), ежедневно получавших тамоксифен 20 мг/сут в течение 3 месяцев до операции [41]. Опухоли всех пациенток были высоко положительными по экспрессии ЭРβ (Allred 5–8). Клинический ответ был зарегистрирован у 70 % пациенток, патоморфологический – у 48 %.

Однако статистических достоверных различий уровней экспрессии эстрогеновых рецепторов в группах ответивших и не ответивших на гормонотерапию получено не было. На фоне трехмесячного приема тамоксифена отмечалось снижение экспрессии ЭРα (у 81 % больных) и повышение экспрессии ЭРβ (в 51 % случаев) по сравнению с исходными показателями. В 2013 году в Annals of Clinical Oncology опубликованы результаты проспективного анализа экспрессии ЭРβ-1 и его регулятора SRAP в рамках исследования NCIC-

CTG-MA12¹ [66]. В исследование вошли 672 пациентки; период наблюдения составил 9,7 года. ЭРβ-1 и SRAP были оценены у 457 из 462 больных, соответственно, в связи с отсутствием материала или невозможностью интерпретации иммуногистохимических результатов. Медиана уровня экспрессии ЭРβ составила 5,0 баллов (0–205); 54,9 % пациенток были отнесены в группу высокой ЭРβ экспрессии, а 45,1 % – низкой. Поскольку в исследование были включены пациентки как с положительным, так и с отрицательным ЭРα статусом опухоли, был выполнен анализ внутри группы в соответствии с стратификацией ЭРα^{+/–}. В группе ЭРα⁺ опухолей высокие уровни экспрессии ЭРβ-1 и SRAP, как изолированно, так и в сочетании, не показали преимущества терапии тамоксифеном. В то время как в группе ЭРα[–] опухолей с высокой экспрессией ЭРβ-1 при назначении тамоксифена отмечалось увеличение общей (p=0,007) и безрецидивной выживаемости (p=0,0009) по сравнению с группой плацебо.

¹рандомизированное плацебо-контролируемое исследование тамоксифена после адъювантной химиотерапии у пременопаузальных больных ранним РМЖ

При низкой экспрессии ЭРβ-1 и SRAP не было получено статистических различий в показателях выживаемости между группами тамоксифена и плацебо. Авторами сделан вывод о возможной предиктивной роли ЭРβ-1 в группе пациенток с ЭРα⁺ РМЖ. Иными словами, в работе получено реальное доказательство того, что, по крайней мере, в половине случаев, позитивный эффект тамоксифена при лечении РМЖ с отрицательным статусом ЭРα связан с экспрессией в опухолевых клетках другой мишени – эстрогеновых рецепторов β.

Важным параметром, определяющим биологические особенности опухоли, является уровень каждого из маркеров при их коэкспрессии. В некоторых случаях высокий уровень экспрессии в опухоли ЭРβ может влиять на эффекты, опосредуемые ЭРα. Например, пролиферативный ответ при воздействии на культуру клеток РМЖ человека эстрогенов в случае коэкспрессии рецепторов наблюдается только при низком уровне экспрессии ЭРβ [59]. Полученные на культурах клеток данные о влиянии соотношения разных типов рецепторов на пролиферативное действие эстрогенов ещё не подтверждены в клинических условиях при изучении действия блокаторов рецепторов. Поэтому информация о количественном соотношении экспрессии ЭРα и ЭРβ может быть очень важной при оценке предиктивной значимости каждого из типов рецепторов при их коэкспрессии.

Заключение

В последние годы стало очевидно, что, помимо классических ЭРα, в биологии РМЖ важную роль играют рецепторы другого типа – ЭРβ, которые также являются мишенью для эстрогенов и

антиэстрогенов, прогностическими и предиктивными маркерами РМЖ.

Рассматривая экспрессию ЭРβ, следует выделять два типа опухолей, поскольку механизмы канцерогенеза и биологические свойства РМЖ различны при изолированной экспрессии ЭРβ и коэкспрессии ЭРβ с ЭРα. Более того, эффект эстрогенов зависит от соотношения в клетке разных типов рецепторов, при этом ЭРβ могут подавлять функцию ЭРα. Существование различных изоформ ЭРβ может лежать в основе не только повышенной чувствительности, но и резистентности опухоли к антиэстрогенотерапии, а коэкспрессия ЭРβ с ЭРα и рецепторами прогестерона наиболее надежно прогнозирует лучший исход болезни.

Роль изолированной экспрессии ЭРβ в реализации биологических особенностей опухоли не только представляет научный интерес, но и требует дальнейших исследований по изучению эффективности антиэстрогенотерапии в данной группе пациентов. По нашему мнению, столь же важно проведение подобных оценок в группе больных с высоким уровнем ЭРβ на фоне низкой экспрессии ЭРα.

В дальнейшем необходимы проспективные исследования с целью определения клинически значимых показателей экспрессии ЭРβ в ткани РМЖ, используя для этого строго количественные методы оценки уровня и интенсивности экспрессии белка, в частности, с использованием современной проточной цитофлуориметрии.

Исследования поддержаны грантами РФФИ (№№ 13-04-01004-а, 15-04-06991-а и 14-04-31734-мол-а), а также грантом по программе РАН (ФИМТ-2014-205) и стипендией Президента РФ (376.2012.4).

Литература

1. Богуш Т.А., Дудко Е.А., Бёме А.А. и др. Экспрессия эстрогеновых рецепторов в опухолях, отличных от рака молочной железы // Антибиотики и химиотер. – 2009. – Т. 54, № 7–8. – С. 41–9.
2. Богуш Т.А., Дудко Е.А., Бёме А.А. и др. Эстрогеновые рецепторы, антиэстрогены и немелкоклеточный рак лёгкого // Биохимия. – 2010. – Т. 75, № 12. – С. 1633–41.
3. Богуш Т.А., Шатурова А.С., Дудко Е.А. и др. Сравнительная оценка экспрессии эстрогеновых рецепторов бета в ткани немелкоклеточного рака легкого и метастазов в легком опухолей других первичных локализаций // ДАН. – 2014. – Т. 454, № 6. – С. 720–4.
4. Богуш Т.А., Шатурова А.С., Дудко Е.А. и др. Количественная иммунофлуоресцентная оценка с использованием проточной цитофлуориметрии экспрессии эстрогеновых рецепторов β в солидных опухолях человека // Вестн. Моск. ун-та Сер. 2, Химия. – 2011. – Т. 52, № 4. – С. 305–12.
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. – С. 46.
6. Шатурова А.С., Богуш Т.А., Дудко Е.А. и др. Экспрессия эстрогеновых рецепторов β и β1 в ткани немелкоклеточного рака легкого человека // Антибиотики и химиотер. – 2012. – Т. 57, № 5–6. – С. 11–7.
7. Aronica S.M., Kraus W.L., Katzenellenbogen B.S. Estrogen action via the cAMP signaling pathway: stimulation of adenylate cyclase and cAMP-regulated gene transcription // Proc Natl Acad Sci USA. – 1994. – 91. – P. 8517–21.
8. Beato M. Gene regulation by steroid hormones // Cell. – 1989. – 56. – P. 335–44.
9. Beekman J.M., Allan G.F., Tsai S.Y. et al. Transcriptional activation by the estrogen receptor requires a conformational change in the ligand binding domain // Mol Endocrinol. – 1993. – 7. – P. 1266–74.
10. Berry M., Metzger D., Chambon P. Role of the two activating domains of the oestrogen receptor in the cell-type and promotercontext dependent agonistic activity of the anti-oestrogen 4-hydroxytamoxifen // EMBO J. – 1990. – 9. – P. 2811–8.
11. Bogush T., Dudko E., Bogush E. et al. Tamoxifen non-estrogen receptor mediated molecular targets // Oncology

- reviews. – 2012. – 6:e15. – P. 122–9.
12. *Bozkurt K., Kapucuoglu N.* Investigation of immunohistochemical ERalpha, ERbeta and ERbetacx expressions in normal and neoplastic breast tissues // *Pathol. Res. Pract.* – 2012. – 208. – P. 133–9.
 13. *Castoria G., Migliaccio A., Bilancio A. et al.* PI3-kinase in concert with Src promotes the S-phase entry of oestradiol-stimulated MCF-7 cells // *EMBO J.* – 2001. – 20. – P. 6050–9.
 14. *Collins R., Davies C.* Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials // *Lancet.* – 1998. – 351. – P. 1451–67.
 15. *Cowley S.M., Parker M.G.* A comparison of transcriptional activation by ER alpha and ER beta // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 1999. – 69. – P. 165–75.
 16. *Davies C., Godwin J., Gray R. et al.* Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials // *Lancet.* – 2011. – 378. – P. 771–84.
 17. *Evans R.M.* The steroid and thyroid hormone superfamily // *Science.* – 1988. – 240. – P. 889–95.
 18. *Giguere V., Yang N., Segui P., Evans R.M.* Identification of a new class of steroid hormone receptors // *Nature.* – 1988. – 331. – P. 91–4.
 19. *Green G.L., Gilna P., Waterfield M. et al.* Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA // *Science.* – 1986. – 231. – P. 1150–4.
 20. *Green S., Walter P., Kumar V. et al.* Human oestrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A // *Nature.* – 1986. – 320. – P. 134–9.
 21. *Gronemeyer H., Laudet V.* Transcription factors 3: nuclear receptors // *Protein Profile.* – 1995. – 2. – P. 1167–322.
 22. *Hanstein B., Liu H., Yancisin M., Brown M.* Functional analysis of a novel estrogen receptor-b isoform // *Mol Endocrinol.* – 1999. – 13. – P. 129–37.
 23. *Hartman J., Lindberg K., Morani A.* Estrogen receptor beta inhibits angiogenesis and growth of T47D breast cancer xenografts // *Cancer Res.* – 2006. – 66. – P. 11207–13.
 24. *Honma N., Saji S., Kurabayashi R. et al.* Oestrogen receptor-beta1 but not oestrogen receptor-beta2 is of prognostic value in apocrine carcinoma of the breast // *Apmis.* – 2008. – 116. – P. 923–30.
 25. *Hopp T., Weiss H., Parra I. et al.* Low levels of estrogen receptor beta protein predict resistance to tamoxifen therapy in breast cancer // *Clinical Cancer Research.* – 2004. – 10. – P. 7490–9.
 26. *Improta-Brears T., Whorton A.R., Codazzi F. et al.* Estrogen-induced activation of mitogen-activated protein kinase requires mobilization of intracellular calcium // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1999. – 96. – P. 4686–91.
 27. *Jensen E.V., Jacobsen H.I.* Basic guides to the mechanism of estrogen action // *Rec Prog Horm Res.* – 1962. – 18. – P. 387–414.
 28. *Katzenellenbogen J.A., Katzenellenbogen B.S.* Nuclear hormone receptors: ligand-activated regulators of transcription and diverse cell responses // *Chem Biol.* – 1996. – 3. – P. 529–36.
 29. *Kraus W.L., McInerney E.M., Katzenellenbogen B.S.* Ligand-dependent transcriptionally productive association of the amino- and carboxy-terminal regions of a steroid hormone nuclear receptor // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1995. – 92. – P. 12314–8.
 30. *Kraus W.L., Kadonaga J.T.* P300 and estrogen receptor cooperatively activate transcription via differential enhancement of initiation and reinitiation // *Genes Dev.* – 1998. – 12. – P. 331–42.
 31. *Kuiper G.G., Enmar E., Peltto-Huikko M. et al.* Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1996. – 93. – P. 5925–30.
 32. *Kuiper G.G., Lemmen J.G., Lemmen J.G. et al.* Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta // *Endocrinology.* – 1998. – 139. – P. 4252–63.
 33. *Lagerkrantz J., Nordenskjöld L.D., Gustafsson J.A.* Human estrogen receptor b-gene structure, chromosomal localisation and expression pattern // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1997. – 82. – P. 4258–65.
 34. *Lazennec G., Bresson D., Lucas A. et al.* ERβ inhibits proliferation and invasion of breast cancer cells // *Endocrinology.* – 2001. – 142. – P. 4120–410.
 35. *Losel R., Wehling M.* Nongenomic actions of steroid hormones // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2003. – 4. – P. 46–56.
 36. *Mangelsdorf D.J., Thummel C., Beato M. et al.* The nuclear receptor superfamily: the second decade // *Cell.* – 1998. – 83. – P. 835–9.
 37. *Mann S., Laucirica R., Carlson N. et al.* Estrogen receptor beta expression in invasive breast cancer // *Human Pathology.* – 2001. – 32. – P. 113–8.
 38. *Marotti J., Collins L., Hu R., Tamimi R.* Estrogen receptor-beta expression in invasive breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the Nurses' Health Study // *Mod. Pathol.* – 2010. – 23. – P. 197–204.
 39. *McInerney E.M., Katzenellenbogen B.S.* Different regions in activation function-1 of the human estrogen receptor required for antiestrogen- and estradiol-dependent transcription activation // *J Biol Chem.* – 1996. – 271. – P. 24172–8.
 40. *Migliaccio A., Di Domenico M., Castoria G. et al.* Tyrosine kinase/p21ras/MAP-kinase pathway activation by estradiol-receptor complex in MCF-7 cells // *EMBO J.* – 1996. – 15. – P. 1292–300.
 41. *Miller W., Anderson T., Dixon J., Saunders P.* Oestrogen receptor beta and neoadjuvant therapy with tamoxifen: prediction of response and effects of treatment // *Br. J. Cancer.* – 2006. – 94. – P. 1333–8.
 42. *Moore J.T., McKee D.D., Slentz-Kesler K. et al.* Cloning and characterisation of human estrogen receptor beta isoforms // *Biochem Biophys Res Comm.* – 1998. – 247. – P. 75–8.

43. *Murphy L., Watson P.* Is oestrogen receptor- β a predictor of endocrine therapy responsiveness in human breast cancer? // *Endocr Relat Cancer*. – 2006. – 13. – P. 327–34.
44. *Murphy L., Cherlet T., Lewis A. et al.* New insights into estrogen receptor function in human breast cancer // *Annals of Medicine*. – 2003. – 35. – P. 614–31.
45. *Myers E., Fleming F., Crotty T. et al.* Inverse relationship between ER-beta and SRC-1 predicts outcome in endocrine-resistant breast cancer // *Br. J. Cancer*. – 2004. – 91. – P. 1687–93.
46. *Nakopoulou L., Lazaris A., Panayotopoulou E. et al.* The favourable prognostic value of oestrogen receptor beta immunohistochemical expression in breast cancer // *J. Clin. Pathol.* – 2004. – 57. – P. 523–8.
47. *Novelli F., Milella M., Melucci E. et al.* A divergent role for estrogen receptor-beta in node-positive and node-negative breast cancer classified according to molecular subtypes: an observational prospective study // *Breast Cancer Res.* – 2008. – 10. – P. 74.
48. *O'Neill P., Davies M., Shaaban A. et al.* Wild-type oestrogen receptor beta (ERbeta1) mRNA and protein expression in Tamoxifen-treated post-menopausal breast cancers // *British Journal of Cancer*. – 2004. – 91 – P. 1694–702.
49. *Osborne C.* Steroid hormone receptors in breast cancer management // *Breast Cancer Research Treatment*. – 1998. – 51. – P. 227–38.
50. *Paruthiyil S., Parmar H., Kerekatte V. et al.* Estrogen receptor β inhibits human breast cancer cell proliferation and tumor formation by causing a G₂ cell cycle arrest // *Cancer Res.* – 2004. – 64. – P. 432–8.
51. *Peng B., Lu B., Leygue E., Murphy L.* Putative functional characteristics of human estrogen receptor-beta isoforms // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 2003. – 30. – P. 13–29.
52. *Pettersson K., Delaunay F., Gustafsson J.A.* Estrogen receptor β acts as a dominant regulator of estrogen signaling // *Oncogene*. – 2000. – 19. – P. 4970–8.
53. *Poola I., Abraham J., Baldwin K., et al.* Estrogen receptors β 4 and β 5 are full-length functionally distinct ER β isoforms: cloning from human ovary and functional characterization // *Endocrine*. – 2005. – 27. – P. 227–38.
54. *Razandi M., Pedram A., Greene G.L., Levin E.R.* Cell membrane and nuclear estrogen receptors (ERs) originate from a single transcript: studies of ER α and ER β expressed in Chinese hamster ovary cells // *Mol Endocrinol.* – 1999. – 13. – P. 307–19.
55. *Saji S., Hirose M., Toi M.* Clinical significance of estrogen receptor beta in breast cancer // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2005. – 56. – P. 21–6.
56. *Seol W., Choi H.S., Moore D.D.* An orphan nuclear hormone receptor that lacks a DNA binding domain and heterodimerizes with other receptors // *Science*. – 1996. – 272. – P. 1336–9.
57. *Shaaban A., Green A., Karthik S. et al.* Nuclear and cytoplasmic expression of ERbeta1, ERbeta2, and ERbeta5 identifies distinct prognostic outcome for breast cancer patients // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – 14. – P. 5228–35.
58. *Shibata H., Spencer T.E., Onate S.A. et al.* Role of co-activators and co-repressors in the mechanism of steroid/thyroid receptor action // *Rec Prog Horm Res.* – 1997. – 52. – P. 141–65.
59. *Sotoca A.M., van den Berg H., Vervoort J. et al.* Influence of cellular ERalpha/ERbeta ratio on the ERalpha-agonist induced proliferation of human T47D breast cancer cells // *Toxicol Sci.* – 2008. – 105(2). – P. 303–11.
60. *Stewart J., King R., Hayward J. et al.* Estrogen and progesterone receptors: correlation of response rates, site and timing of receptor analysis // *Breast Cancer Res Treat.* – 1982. – 2. – P. 243–50.
61. *Sugiura H., Toyama T., Hara Y. et al.* Expression of estrogen receptor beta wild-type and its variant ERbeta2 is correlated with better prognosis in breast cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2007 – 37. – P. 820–8.
62. *Tsai M.G., O'Malley B.W.* Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members // *Annu Rev Biochem.* – 1994. – 63. – P. 451–86.
63. *Vinayagam R., Sibson D., Holcombe C. et al.* Association of oestrogen receptor beta 2 (ER beta 2/ER beta cx) with outcome of adjuvant endocrine treatment for primary breast cancer – a retrospective study // *BMC Cancer*. – 2007. – 7. – P. 131.
64. *Von Maillott K., Gentsch H.H., Günselmann W.* Steroid receptors and response to endocrine treatment and chemotherapy of advanced breast cancer // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 1980. – 98. – P. 301–13.
65. *Warner M., Gustafsson J.* The role of estrogen receptor beta (ERbeta) in malignant diseases – a new potential target for antiproliferative drugs in prevention and treatment of cancer // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – 396. – P. 63–6.
66. *Yan Y., Li X., Blanchard A. et al.* Expression of both Estrogen Receptor-beta 1 (ER- β 1) and its co-regulator Steroid Receptor RNA Activator Protein (SRAP) are predictive for benefit from tamoxifen therapy in patients with Estrogen Receptor-alpha (ER- α)-Negative Early Breast Cancer (EBC) // *Annals of Oncology*. – 2013. – P. 1–8.
67. *Zhao C., Matthews J., Tujague M., et al.* Estrogen receptor β 2 negatively regulates the transactivation of estrogen receptor α in human breast cancer cells // *Cancer Res.* – 2007. – 67. – P. 3955–62.