

8. Markelova Yu.I. *Rol tyutora v sisteme distantsionnogo obucheniya. Proc Univers. A series of the humanities. Moscow, 2013; 4 (3): 198-201.*

9. Korreya A., Reynolds A., Artyomenko V.V. *Stvorenniya simulyatsiynogo tsentru: zasady ta kerivni nastanovi. Posibnyk. TOV "Vistka", 2015. 55 p.*

10. Rybalkina N.V. *K istorii tyutorstva. [Electronic resource] Available at: www.thetutor.ru*

11. Kuzmina T.A., Semyonova I. Tutor accompanying as an important factor of educational process under condition of development of information and communication technologies. *Pedagogicheskoe obrazovaniye v Rossii 2013; 5: 42-45.*

12. Patient Safety Curriculum Guide for Medical Schools, World Health Organization 2009 WHO/IER/PSP/2009. 3S.

13. Artyomenko V.V., Semchenko S.S., Osintseva V.I., Berlinska L.I. Role of simulation education in improvement of quality of medical care. *Upravlinnya zakladom okhorony zdorovya 2014; 12: 40-48.*

14. Rudarakanjana N., van Herzeele I., Desender L., Cheshire N.J. Virtu-

al reality simulation for the optimization of endovascular procedures: current perspectives. *Vasc. Health Risk Manag 2015; 11: 195-202.*

15. Artyomenko A.A., Novikov D.A., Yegorenko O.S., Semchenko S.S. Efficacy of simulation methods of education. *Upravlinnya zakladom okhorony zdorovya 2015; 6: 70-76.*

16. DNAOP 0.00-4.12-94 Model provision of training, instruction and testing employees on safety. Appr. by State Supervision of Labor Protection Order N 30 from 04.04.1994. Enacted 22.05.1994.

17. Zaporazhan V.M., Artemenko V.V., Grubnik V.V., Malynovsky A.V. *Pershiy dosvid navchannya laparoskopichny hirurgiyi na virtualnih simulyatorakh LapMentor I LapTrainer v navchalno-innovatsiynomu tsentri ON-MedU. All-Ukr. NPK with int. participation "Mistakes and risks in laparoscopic surgery". Odessa, 21-23rd, May, 2015.*

18. Smith C.C., Gordon C.E., Feller-Kopman D. et al. Creation of an innovative inpatient medical procedure service and a method to evaluate

house staff competency. *J. Gen. Intern. Med 2004. Vol. 19, N 2: 510-513*

19. Artyomenko V.V., Yelchaninova S.I., Semchenko S.S. et al. *Rol psikhologichnykh treniniv v simulyatsiynomu navchanni. Humanitar. Bull. of "G. Skovoroda Pereyaslav-Khmelnytsky State Pedagogic University". Suppl. 1, N 36, Vol. 5 (65): Thematic Issue "Higher education in the context of Ukraine's integration into the European educational space". Kyiv, Gnosis, 2015: 32-39.*

20. Artyomenko V., Berlinska L., Lefterov V. et al. New simulation-based program for the medical students' skills improving before the graduation. Abstr. of the 21st Annual Meeting of the Society in Europe for Simulation Applied to Medicine. Belfast, 2015: 328-329.

21. Zaporozhan V.M., Kresyun V.Y., Bazhora Yu.I., Godovan V.V. et al. The provisions on the organization of educational process at the Odessa National Medical University. Ed. Kresyun V.Y., Odessa, ONMedU, 2015. 41 p.

Надійшла 30.03.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. В. Годован

УДК 577.156:577.15.072

Г. С. Маринюк, К. В. Олійник

РОЛЬ ПРОТЕОМА У ДІАГНОСТИЦІ І ЛІКУВАННІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 577.156:577.15.072

А. С. Маринюк, Е. В. Олейник

РОЛЬ ПРОТЕОМА В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Наибольшие достижения в области протеомики связаны с открытием новых биомаркеров, ценных для предвидения клинического ответа на противоопухолевую терапию. Мы провели ретроспективный поиск потенциальных биомаркеров рака молочной железы (РМЖ), основываясь на данных источников литературы. Определили целесообразность дальнейших исследований протеома человека и сигнальных путей, ассоциируемых с развитием, рецидивированием и метастазированием РМЖ, для улучшения диагностики и мониторинга терапии РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, протеом, биомаркеры, сигнальные пути.

UDC 577.156:577.15.072

G. S. Marynyuk, K. V. Oliynyk

THE PROTEOME ROLE IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BREAST CANCER

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Major advances in proteomics are associated with the discovery of new biomarkers for prediction of clinical response to anti-tumor therapy. We conducted a retrospective search for potential biomarkers of breast cancer (BC), based on literature data. It is proved the feasibility of further studies of human proteome and signaling pathways associated with the development, recurrence and metastasis of breast cancer to improve diagnosis and treatment monitoring of breast cancer.

Key words: breast cancer, proteome, biomarkers, signaling pathways.



Розуміння ролі протеома у розвитку онкологічних захворювань має важливе значення, адже сьогодні вже відомо, що наявність мутації в онкогені не означає, що людина захворює на рак. Онкоген повинен бути виражений у вигляді білка зі зміненою функцією, щоб впливати на функції клітин [1]. У результаті процесів канцерогенезу відбуваються порушення у системі взаємодії білків, що можуть поширюватися за межі пухлинної клітини в тканинне мікрооточення, де відбуваються зміни в обміні цитокінів, ферментів та інших білків і, як результат, формуються умови, вигідні для існування пухлинних клітин. Молекули, залучені до цих порушень, можуть служити діагностичними маркерами або мішенями для нових лікарських препаратів [2].

Найбільші досягнення у галузі протеоміки пов'язані з відкриттям нових біомаркерів, цінних для передбачення клінічної відповіді на протипухлинну терапію [2; 3]. Більшість білків мають посттрансляційні модифікації. Нині відомо більше ніж 300 посттрансляційних модифікацій, які можуть утворити величезну кількість ізоформ білків [3]. Таким чином, для широкого застосування нових протеомних маркерів у клінічній практиці необхідні великі рандомізовані когортні дослідження, які дійсно підтвердять їхню діагностичну цінність.

Рак молочної залози (РМЗ) посідає перше місце серед усіх злоякісних захворювань у жінок [4]. Висока смертність від РМЗ пов'язана з пізньою діагностикою метастазування пухлини у різні органи і частими випадками рецидивування захворювання [2]. У зв'язку з цим виявлення протеомних маркерів пухлинного росту у плазмі крові на доклінічній стадії та

застосування цих показників для діагностики і моніторингу перебігу захворювання може істотно вплинути на показники виживаності при РМЗ.

Кількість біомаркерів, рекомєнтованих міжнародними організаціями для діагностики та моніторингу РМЗ, досить обмежена. Сьогодні у клінічній практиці застосовується низка протеомних маркерів РМЗ: рецептори естрогенів, прогестерону, епідермального фактора росту, тирозинкіназний рецептор Her-2/neu, раковий антиген 15-3, раковий ембріональний антиген, — однак вони не виявляють достатню чутливість і специфічність для діагностики ранніх доклінічних форм і прогнозу метастазування пухлини в різні органи. У зв'язку з цим постійно триває пошук комплексів біомаркерів для діагностики та прогнозу РМЗ [5; 6].

З розвитком протеомних технологій відкрилися нові перспективи щодо виявлення більш чутливих і специфічних пухлинних білкових маркерів у крові. Нині ідентифіковано більше 400 перспективних протеомних маркерів РМЗ: гаптоглобін альфа-1, компонент комплексу С3а, трансферин, аполіпопротеїн АІ і С-І, багатий на гістидин глікопротеїн та ін. [5]. Цікаво відзначити, що більшість ідентифікованих білків не є продуктом пухлинних клітин, а належать до неспецифічних білків запалення. Питання про те, наскільки можуть бути застосовні такі білки для онкодіагностики, є предметом гострої дискусії [4; 5].

Загалом було виявлено, що високі рівні експресії циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) у пухлинній тканині корелюють з негативним прогнозом і метастазуванням клітин РМЗ [7], а сигнальний каскад ЦОГ-2, за даними літератури, регулює ангиогенез

і лімфангіогенез у пухлинній тканині [8]. Інгібування ЦОГ-2 має великі переваги у лікуванні онкологічних захворювань [9]. Існують відомості про те, що при зниженні експресії ЦОГ-2, шляхом трансфекції коротких інтерферуючих РНК (siРНК), у пухлинних клітинах відбувалися зниження експресії білка сурвівіну іVcl та активація Вах, що призводило до зменшення проліферації пухлинних клітин й активізації апоптозу. Білок сурвівін регулює мітотичний поділ клітин й апоптоз. Метаболізм цього білка залежить від експресії p53 та регулюється β-катеніном, проте молекулярні механізми регуляції білка сурвівіну досі невідомі [10], що потребує більш детального вивчення, адже сурвівін може бути однією з мішеней у лікуванні РМЗ.

Виявлена коекспресія біомаркерів p16, Ki67, ЦОГ-2 при РМЗ свідчить про більш агресивний його перебіг [11; 13]. Такі дані спонукають до пошуку взаємозв'язків між сигнальними шляхами, до яких залучені ці біомаркери, що може надати важливу інформацію для розуміння патогенезу РМЗ і розширити можливості для моніторингу лікування онкохворих.

Підвищення експресії ЦОГ-2 сприяє метастазуванню пухлинних клітин РМЗ у головний мозок шляхом активізації першого металопропротеїназного шляху (MMP1) [12], що дає підстави зробити висновок про те, що біологічно активні молекули MMP1 сигнального шляху можуть бути діагностичними маркерами РМЗ, а пошук специфічних інгібіторів цього шляху має великі перспективи у боротьбі з метастазуванням РМЗ.

Для посиленого росту пухлин необхідно є активація



синтезу жирних кислот. Існують дані про наявність кореляції підвищення експресії гена синтази жирних кислот (FASN) з активацією сигнального шляху ЦОГ-2 [18]. Білки, пов'язані з ліпідним обміном, диференційно експресуються у різних підтипах РМЗ, причому підвищення рівня експресії гена FASN у поєднанні з високим проліферативним індексом у пухлинних клітинах корелює з несприятливим прогнозом для хворих на РМЗ [16]. Протеїн FASN визначається у плазмі крові та пухлинній тканині молочної залози, а також є біомаркером і потенційною мішенню для спрямованої терапії пацієнток з даною патологією [17]. Недавні успіхи показали, що шляхом блокування FASN, ключового ферменту, який каталізує синтез ендогенної довголанцюгової жирної кислоти, можна досягти доброго терапевтичного ефекту [18]. Втім, відносно небагато інгібіторів FASN було виявлено до цього часу, що вказує на перспективність досліджень у даному напрямі.

Існують дані про взаємозв'язок між підвищенням експресії HER-2 та FASN у пухлинній тканині РМЗ, а саме: при гіперекспресії HER-2 збільшується експресія FASN, а надекспресія FASN помітно підвищує HER-2-сигналізацію, що призводить до посиленого росту пухлинних клітин. Jin et al. [39] у своїй роботі припустили, що FASN безпосередньо фосфорилує HER-2, що призводить до помітного прогресування РМЗ [17]. Однак молекулярні механізми та шляхи регулювання взаємодії HER-2 і FASN досі чітко не визначені. Виявлено, що фосфорилування HER-2 пов'язано зі стійкістю до HER-2-терапії [19], що також може бути використано як діа-

гностичний маркер на HER-2-позитивний РМЗ.

Серед потенційних мішеней для спрямованої терапії інтерес викликають також білки-цитокератини KRT8/KRT18, які диференційно експресуються у пухлинній тканині молочної залози людини [62]. У деяких дослідженнях виявлено, що високий рівень експресії KRT18 у пухлинних клітинах корелює зі зниженням інвазивності та відсутністю туморогенно пухлинних клітин в експериментах на тваринах [63]. Експресія гена KRT18 стимулює і запускає процес редиференціювання злоякісних пухлинних клітин, повертаючи їх у функціонально початковий стан епітелію молочної залози, що супроводжується помітним зниженням метастатичної активності пухлинних клітин [64]. Існують дані про те, що трансфекція гена KRT18 у пухлинні клітини перешкоджає їхній рухливості та здатності проникати через ендотелій судин шляхом заміни віментину на кератин в архітектурі цитоскелета [65; 66]. Таким чином, регулювання KRT18 за допомогою біологічних модуляторів або підходів до генної терапії може бути використане як нова стратегія у лікуванні РМЗ у перспективі.

Особливий інтерес становить також протеїн STAT1 (перетворювач сигналу й активатор транскрипції 1), який кодується геном STAT1. Ген STAT1 диференційно експресується при РМЗ. Білок STAT1 пов'язаний з регуляцією сигнального шляху ЦОГ-2 і є маркером метастатичної активності пухлинних клітин РМЗ [20].

Існують відомості про те, що при РМЗ експресія ЦОГ-2 пов'язана зі збільшенням рівня естрогену в пухлинній тканині з підвищеним рівнем естрогенових рецепторів (ЕР-пози-

тивні пухлини) і активацією Акт-шляху у ЕР-негативних пухлинах. Також при ЕР-негативному типі РМЗ відбувається активація шляху ядерного фактора каппа В (NF-κB), що часто пов'язано зі зниженням загальної виживаності хворих [14]. Вочевидь, дослідження механізмів інгібування Акт-шляху та NF-κB є перспективним для індивідуального підбору та контролю ефективності терапії ЕР-негативних пухлин. На противагу цьому, пошук шляхів активації сигнального шляху фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K) може відкрити багато біомаркерів на додаток до геномної інформації, такої як мутації PIK3CA або втрати PTEN [19].

Серед білків, залучених у процеси пухлинної прогресії, інвазії та метастазування РМЗ, виділяють білки теплового шоку (БТШ), які кодуються генами HSP90, HSP90AA1, HSP90AB1, HSP90B, що функціонально пов'язані зі сигнальним шляхом cPGES/p23. Білок cPGES (цитозольна синтаза простагландину Е) і теломеразо-зв'язувальний білок p23 кодується геном PGES3, який диференційно експресується в пухлинних клітинах молочної залози [26]. Білок p23 є кошапероном Hsp90, а також частиною рецепторного комплексу прогестерону; регулює роботу рецепторів стероїдних гормонів, активує каталітичну активність деяких кіназ і бере участь у канцерогенезі. Сигнальний шлях cPGES/p23 функціонально пов'язаний з ЦОГ-1, інтродукцією ЦОГ-2 і спрямований на збільшення продукції у клітині простагландину Е2 (PGE2) з екзогенною й ендогенною арахідоновою кислотою, який відіграє важливу роль у підтримці тканинного гомеостазу пухлинних клітин [25].



Нещодавно було виявлено, що p23 диференційно регулюється генами-мішенями *PMP22*, *ABCC3*, *AGR2*, *Sox3*, *TM4SF1* і *P8 (NUPR1)*, які контролюють процеси метастазування і хіміорезистентності пухлинних клітин [15; 23; 24]. Відомо, що коекспресія p23 і аденозинтрифосфат-залежного транспортного білка (*ABCC3*) пов'язана зі стійкістю до хіміотерапевтичних препаратів етопозиду і доксорубіцину і є несприятливим прогностичним фактором для хворих на РМЗ пізньої стадії пухлинного процесу. Таким чином, ці білки можуть бути потенційними біомаркерами РМЗ.

З групи БТШ ідентифікований стрес-індукований фосфопротейн 1 (*STIP1*), який модулює діяльність БТШ, діючи як адаптер, який направляє Hsp90 до мішеней білкових комплексів у цитоплазмі Hsp70. Також *STIP1* бере участь у РНК-сплайсингу, транскрипції, з'єднанні білків, передачі сигналу та регуляції клітинного циклу. Протеїн *STIP1* ідентифікований як потенційний біомаркер раку яєчників (РЯ) і РМЗ [27].

Відомо, що у плазмі хворих на РМЗ підвищується рівень білка БТШ-β1 — HspB1 (Hsp27), який кодується геном *HSPB1* [28; 31]. Основна функція цього білка — підтримка виживаності клітин в умовах стресу. Протеїн Hsp27 бере участь у регуляції апоптозу та диференціюванні клітин [29]. Білок Hsp27 активує протеосоми і підвищує активацію NF-κB-шляху, який контролює багато процесів, таких як ріст клітин, запальні та відповідні реакції на стрес. Також відомо, що він активує експресію ЦОГ-2 і стимулює продукцію PGE2. Цитопротекторні властивості Hsp27 пов'язані з його здатністю модулювати активні форми кисню і підвищувати рівень глута-

тіону [30]. Беручи до уваги вищесказане, можна зробити висновок, що протеїн Hsp27 є антиапоптотичним білком, що бере участь у регуляції апоптотичних сигнальних шляхів і процесів диференціювання та регуляції росту клітин. Протеїн Hsp27 пов'язаний з метастазуванням і є чинником лікарської резистентності до хіміопрепаратів [32], а отже, перспективною мішенню для протипухлинної таргетної терапії РМЗ.

Відомо, що у пухлинних клітинах РМЗ відбувається підвищена експресія аргінінметилтрансфераз (*PRMT1v1* і *PRMT1v2*), які сприяють розвитку РМЗ. Ці ізоформи мають різну клітинну локалізацію (*PRMT1v1* — ядерну, а *PRMT1v2* — цитозольну) і виконують різну функціональну роль: *PRMT1v1* бере участь у регуляції експресії генів, тимчасом як *PRMT1v2* — у функціональній динаміці цитоскелета. Ген *PRMT* генерує щонайменше сім різних альтернативно сплайсингових ізоформ, які ще досі не вивчені [67]. Безперечно, слід досліджувати *PRMT1v1* і *PRMT1v2* більш детально, адже їх цитопротекторні можливості можуть бути використані при лікуванні РМЗ шляхом розробки методик підвищення їхньої експресії у пухлинній тканині. Крім того, *PRMT1v1* і *PRMT1v2* можуть виявитися перспективними діагностичними маркерами при РМЗ, а також свідчити про наявність резистентності до хіміопрепаратів.

З групи потенційних мішеней для терапії РМЗ певний інтерес становлять білки сімейства 14-3-3 (ізоформи γ, ξ, d) — регулятори апоптозу, клітинного циклу та сигнальної трансдукції [33]. Протеїн 14-3-3ξ регулює різні сигнальні шляхи у клітині й опосередковано

стимулює експресію ЦОГ-2 [34]; регулює механізми клітинної адгезії, блокує апоптоз неопластичних клітин і пов'язаний з регуляцією епітеліально-мезенхімального переходу [35–37]. Гіперекспресія 14-3-3ξ пов'язана з високим ризиком рецидиву раку в оперованих хворих на РМЗ, а також є важливою складовою у мережі мітогенних сигналів і сприяє росту злоякісної пухлини [38; 39].

Експериментально доведено, що рівень експресії білка 14-3-3γ достовірно зростає при РМЗ, будучи негативним регулятором p53 [40]. На думку деяких авторів, протеїн 14-3-3γ можна розглядати як потенційну мішень для майбутньої терапії раку [41–45]. Протеїн 14-3-3β є компонентом сигнального шляху Wnt, який відіграє ключову роль у розвитку РМЗ. Шлях Wnt/β-катенін ініціюється Wnt-лігандами, що призводить до нагромадження цитозольного β-катеніну, який переміщується в ядро й активує транскрипцію генів-мішеней Wnt. Білок 14-3-3β функціонує в ядрі, де він взаємодіє з c-Jun, β-катеніном і регулює Wnt-транскрипцію гена-мішені. Зміна експресії білка 14-3-3β часто виявляється у клітинах пухлини. Протеїн 14-3-3β надмірно експресується при раку передміхурової залози, раку легенів, мезотеліомі плеври, РМЗ, що корелює з активацією сигнального шляху Wnt/β-катенін [46]. Протеїни 14-3-3β, θ здатні модулювати різні біологічні процеси через білок-білкові взаємодії.

Протеїни 14-3-3β, ξ, ε, θ зв'язуються з β-катеніном і можуть позитивно або негативно регулювати Wnt-сигналізацію у клітині. Протеїн 14-3-3ε є антиапоптотичним білком, тому що індукує біосинтез PGE2 у нео-



пластичних клітинах. Інгібітори ЦОГ-2 пригнічують експресію 14-3-3ε. Зниження експресії білка 14-3-3ε призводить до індукції апоптозу та підвищує чутливість пухлинних клітин до хіміотерапевтичних препаратів [47].

Серед ідентифікованих маркерів інтерес становлять білки сімейства S100 (A6, A7, A8, A9, A10, A11) — маркери та індуктори інвазивності пухлинних клітин, проте механізм впливу даних білків на канцерогенез РМЗ до кінця не відомий. Є дані, що S100A6 регулює експресію EP, E-кадгеринів індукованого фактора гіпоксії 1α, а також знижує активність протеаз у клітинах. Білки S100A6 і S100A4 пов'язані з метастазуванням РМЗ [48; 49]. Білок S100A7 виконує функції фактора хемотаксису для пухлинних клітин і підвищує потенціал клітин РМЗ до метастазування [50]. Білки S100A8 і S100A9 пов'язані з регулюванням запалення і є важливими прозапальними медіаторами, взаємодіють з інтерлейкіном-1, ФНП-α, індукують метаболізм арахідонової кислоти і простагландинів [51; 52]. Протеїни S100A10 і S100A11 пов'язані з канцерогенезом, метастазуванням та інвазією РМЗ [53]. Білки сімейства S100 у перспективі можуть бути діагностичними маркерами, що вказує на доцільність їх дослідження у майбутньому.

Ще одним біомаркером РМЗ є протеїн TRAP1 (фактор некрозу рецепторів), який належить до сімейства Hsp90 і кодується геном *TRAP1*. Ген *TRAP1* здатний диференційно експресуватися у пухлинних клітинах молочної залози. Білок TRAP1 регулює процеси клітинного диференціювання й активації апоптозу, контролює утворення рецепторів до фактора не-

крозу пухлини-α (ФНП-α) і пов'язаний з регуляцією експресії ЦОГ-2 [21]. У роботах S. Aust et al. показано, що *TRAP1* регулює апоптоз та індукує утворення EPα у пухлинних клітинах при РЯ і є новим потенційним біомаркером РМЗ і РЯ [22].

Серед гіперекспресованих білків у високометастатичних лініях РМЗ інтерес становлять білки-супероксиддисмутази (SOD1, SOD2, SOD3) — ферменти, що регулюють баланс активних форм кисню і перекисних радикалів у клітині. В організмі людини існує три типи SOD: протеїн SOD1 знаходиться у цитоплазмі, SOD2 — у мітохондріях, а SOD3 — це позаклітинна форма. Супероксид є одним з основних прооксидантів у клітині, тому SOD відіграють ключову роль в антиоксидантному захисті організму.

Зміна рівня кисню і перекисних радикалів у мітохондріях модулює молекулярні механізми апоптозу, клітинної адгезії та проліферації клітин, отже, відіграє ключову роль у розвитку раку. Виявлено, що порушення функції генів *SOD2* і *SOD3* пов'язане з високим ризиком розвитку РМЗ, РЯ та інших пухлинних захворювань [56].

Привертають увагу також дослідження рівня протеїну DJ-1/PARK7 при РМЗ, який необхідний для адаптації клітин до стресу, викликаного гіпоксією. Протеїн DJ-1/PARK7 активує функції HIF-1 у ракових клітинах. Установлено, що онкогенний потенціал DJ-1/PARK7 є результатом його здатності підвищувати резистентність клітин до гіпоксичного стресу за допомогою регуляторних ефектів DJ-1/PARK7 на mPM і AMPK. Відкриття цих функцій DJ-1/PARK7 посилює необхідність розвитку терапії, націленої на

активність DJ-1/PARK7 у клітинах РМЗ [59].

При РМЗ спостерігається також гіперекспресія протеїну MIF — фактора, що інгібує міграцію макрофагів, але його причинна роль у розвитку РМЗ досі нез'ясована [60]. Є дані, що вказують на його зв'язок з метастазуванням, інвазією і проліферацією клітин РМЗ.

Функціонально пов'язаним з розвитком РМЗ є анексин A7 (ANX7) — білок сімейства кальцій-фосфоліпідозв'язувальних білків. Він має широкий спектр клітинних функцій, які включають поділ і ріст клітин, апоптоз, регуляцію кальцієвої сигналізації. Багато досліджень показали, що експресія гена *ANX7* змінюється у пухлинній тканині [61]. Виявлено, що ген *ANX7* регулює гормональний рецепторний статус пухлини й асоційований з поганим прогнозом РМЗ.

Інсуліноподібний фактор росту I (IGF-I) і IGF-зв'язувальний білок 3 (IGFBP-3) асоційовані з ризиком розвитку РМЗ у жінок у молодому віці [57]. Протеїн CRABP1 пов'язаний з канцерогенезом, метастазуванням і прогнозом РЯ, РМЗ [58]. Також як потенційні маркери РМЗ розглядаються аполіпопротеїни APOA1 і APOD [54; 55].

Висновки

Сьогодні протеомні дослідження набувають спрямованого характеру, вивчається не лише протеом пухлинної клітини, а також конкретні сигнальні шляхи, асоційовані з метастазуванням РМЗ. Дослідження каскаду білкових сигнальних шляхів, асоційованих з метастазуванням, є перспективним напрямом в онкології. Сучасні дослідження протеома є дуже перспективним напрямом для діагностики та лікування онкологічних захворювань і можуть сприяти розвит-



ку персоналізованої терапії у майбутньому.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ichibangase T.* Development and Application of FD-LC-MS/MS Proteomics Analysis Revealing Protein Expression and Biochemical Events in Tissues and Cells / T. Ichibangase, K. Imai // *Yakugaku Zasshi.* – 2015. – Vol. 135, № 2. – P. 197–203.

2. *Biomarkers in Patients with Metastatic Breast Cancer and the PRAEGNANT Study Network* / P. A. Fasching, S. Y. Brucker, T. N. Fehm [et al.] // *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* – 2015. – Vol. 75, № 1. – P. 41–50.

3. *Souchelnyskiy S.* Current status and challenges of personalized treatment of cancer: view inspired by the workshop / S. Souchelnyskiy // *Exp. Oncology.* – 2011. – Vol. 33, № 3. – P. 166–169.

4. *Картирование протеомализата линии опухолевых клеток MCF-7 для идентификации потенциальных маркеров рака молочной железы* / В. Е. Шевченко, М. А. Тапков, С. В. Ковалев [и др.] // *Опухоли женской репродуктивной системы.* – 2012. – № 2. – С. 4–10.

5. *Тамкович С. Н.* Современные методы диагностики рака молочной железы / С. Н. Тамкович, В. Е. Войцицкий, П. П. Лактионов // *Биомедицинская химия.* – 2014. – Т. 60, № 2. – С. 141–161.

6. *Sestak I.* Markers for the identification of late breast cancer recurrence / I. Sestak, J. Cuzick // *Breast Cancer Res.* – 2015. – Vol. 17. – P. 10.

7. *Expression of cyclooxygenase-2 in invasive breast carcinomas and its prognostic impact* / H. P. Dhakal, B. Naume, M. Synnestvedt [et al.] // *Histology and Histopathology.* – 2012. – Vol. 27, № 10. – P. 1315–1325.

8. *Antitumor effect of a selective COX-2 inhibitor, celecoxib, may be attributed to angiogenesis inhibition through modulating the PTEN/PI3K/Akt/HIF-1 pathway in an H22 murine hepatocarcinoma model* / W. Sui, Y. Zhang, Z. Wang [et al.] // *Oncology Reports.* – 2014. – Vol. 31, № 5. – P. 2252–2260.

9. *Menter D. G.* Cyclooxygenase-2 and cancer treatment: understanding the risk should be worth the reward / D. G. Menter, R. L. Schilsky, R. N. DuBois // *Clinical Cancer Res.* – Vol. 16, № 5. – P. 1384–1390.

10. *Effects and mechanism of downregulation of COX-2 expression*

by RNA interference on proliferation and apoptosis of human breast cancer MCF-7 cells / H. Han, S. Yang, S. G. Lin [et al.] // *Molecular Medicine Reports.* – 2014. – Vol. 10, № 6. – P. 3092–3098.

11. *Co-Expression of p16, Ki67 and COX-2 Is Associated with Basal Phenotype in High-Grade Ductal Carcinoma In Situ of the Breast* / A. A. Perez, D. Balabram, R. M. Rocha [et al.] // *J. Histochem. Cytochem.* – 2015. – Vol. 63, № 6. – P. 408–416.

12. *Roles of the cyclooxygenase 2-matrix metalloproteinase 1 pathway in brain metastasis of breast cancer* / K. Wu, K. Fukuda, F. Xing [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2015. – Vol. 290, № 15. – P. 9842–9854.

13. *COX-2 expression is predictive for early relapse and aromatase inhibitor resistance in patients with ductal carcinoma in situ of the breast, and is a target for treatment* / D. Generali, F. M. Buffa, S. Deb [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 111, № 1. – P. 46–54.

14. *MicroRNA-30c-2-3p negatively regulates NF- κ B signaling and cell cycle progression through downregulation of TRADD and CCNE1 in breast cancer* / K. Shukla, A. K. Sharma, A. Ward [et al.] // *Molecular Oncology.* – 2015. – Vol. 9, № 6. – P. 1106–1119.

15. *Aka J. A.* Comparison of Functional Proteomic Analyses of Human Breast Cancer Cell Lines T47D and MCF7 / J. A. Aka, S. X. Lin // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 2. – P. e31532.

16. *Kim S.* Differential expression of lipid metabolism-related proteins in different breast cancer subtypes / S. Kim, Y. Lee, J. S. Koo // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0119473.

17. *Fatty acid synthase phosphorylation: a novel therapeutic target in HER-2-overexpressing breast cancer cells* / J. Quanri, L. X. Yuan, D. Boulbes [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2010. – Vol. 12, № 6. – P. R96.

18. *Fatty acid synthase expression in Barrett's esophagus: implications for carcinogenesis* / N. Ishimura, Y. Amano, A. A. Sanchez-Siles [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 45, № 8. – P. 665–672.

19. *Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention* / N. M. Davis, M. Sokolosky, K. Stadelman [et al.] // *Oncotarget.* – 2014. – Vol. 5, № 13. – P. 4603–4650.

20. *Tumor STAT1 transcription factor activity enhances breast tumor growth and immune suppression me-*

diated by myeloid-derived suppressor cells / L. M. Hix, J. Karavitis, M. W. Khan [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2013. – Vol. 288, № 17. – P. 11676–11688.

21. *TRAP1 and the proteasome regulatory particle TBP7/Rpt3 interact in the endoplasmic reticulum and control cellular ubiquitination of specific mitochondrial proteins* / M. R. Amoroso, D. S. Matassa, G. Laudiero [et al.] // *Cell Death & Differentiation.* – 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 592–604.

22. *Role of TRAP1 and estrogen receptor alpha in patients with ovarian cancer — a study of the OVCAD consortium* / S. Aust, A. Bachmayr-Heyda, P. Pateisky [et al.] // *Molecular Cancer.* – 2012. – Vol. 11. – P. 69.

23. *Synergistic up-regulation of prostaglandin E synthase expression in breast cancer cells by 17 beta-estradiol and proinflammatory cytokines* / J. Frassor, A. E. Weaver, M. Pradhan, K. Mehra // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149, № 12. – P. 6272–6279.

24. *Hypoxia activates the cyclooxygenase-2-prostaglandin E synthase axis* / J. J. Lee, M. Natsuzaka, S. Ohashi [et al.] // *Carcinogenesis.* – 2010. – Vol. 31, № 3. – P. 427–434.

25. *High levels of Hsp90 cochaperone p23 promote tumor progression and poor prognosis in breast cancer by increasing lymph node metastases and drug resistance* / N. E. Simpson, W. M. Lambert, R. Watkins [et al.] // *Cancer Res.* – 2010. – Vol. 70, № 21. – P. 8446–8456.

26. *Molecular identification of cytosolic prostaglandin E2 synthase that is functionally coupled with cyclooxygenase-1 in immediate prostaglandin E2 biosynthesis* / T. Tanioka, Y. Nakatani, N. Semmyo [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275, № 42. – P. 32775–32782.

27. *Stress-induced phosphoprotein 1 as a secreted biomarker for human ovarian cancer promotes cancer cell proliferation* / T. H. Wang, A. Chao, C. L. Tsai [et al.] // *Molecular & Cellular Proteomics.* – 2010. – Vol. 9, № 9. – P. 1873–1884.

28. *Carper S. W.* cDNA sequence of a human heat shock protein HSP27 / S. W. Carper, T. A. Rocheleau, F. K. Storm // *Nucleic Acids Res.* – 1990. – Vol. 18, № 21. – P. 6457.

29. *Upregulated HSP27 in human breast cancer cells reduces Herceptin susceptibility by increasing Her-2 protein stability* / S. H. Kang, K. W. Kang, K. H. Kim [et al.] // *BMC Cancer.* – 2008. – Vol. 8. – P. 286.



30. *Hsp-27* expression in invasive ductal breast carcinoma / J. Grzegorzolka, K. Kurnol, P. Piotrow [et al.] // *Folia Histochemica et Cytobiologica*. – 2012. – Vol. 50, № 4. – P. 527–533.
31. *Downregulation of Hsp27 (HSPB1) in MCF-7 human breast cancer cells induces upregulation of PTEN* / N. Cayado-Gutierrez, V. L. Moncaleiro, E. M. Rosales [et al.] // *Cell Stress Chaperones*. – 2013. – Vol. 18, № 2. – P. 243–249.
32. *Imatinib reverses doxorubicin resistance by affecting activation of STAT3-dependent NF- κ B and HSP27/p38/AKT pathways and by inhibiting ABCB1* / J. T. Sims, S. S. Ganguly, H. Bennett [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. e55509.
33. *Cellular functions of 14-3-3 zeta in apoptosis and cell adhesion emphasize its oncogenic character* / M. Niemantsverdriet, K. Wagner, M. Visser, C. Backendorf // *Oncogene*. – 2008. – Vol. 27, № 9. – P. 1315–1319.
34. *14-3-3 zeta Cooperates with ErbB2 to promote ductal carcinoma in situ progression to invasive breast cancer by inducing epithelial-mesenchymal transition* / J. Lu, H. Guo, W. Treekitkarnmongkol [et al.] // *Cancer Cell*. – 2009. – Vol. 16, № 3. – P. 195–207.
35. *14-3-3 zeta overexpression defines high risk for breast cancer recurrence and promotes cancer cell survival* / C. L. Neal, J. Yao, W. Yang [et al.] // *Cancer Res*. – 2009. – Vol. 69, № 8. – P. 3425–3432.
36. *Neal C. L. Overexpression of 14-3-3 zeta in cancer cells activates PI3K via binding the p85 regulatory subunit* / C. L. Neal, J. Xu, P. Li // *Oncogene*. – 2012. – Vol. 31, № 7. – P. 897–906.
37. *UVB-induced COX-2 expression requires histone H3 phosphorylation at Ser10 and Ser28* / Y. S. Keum, H. G. Kim, A. M. Bode [et al.] // *Oncogene*. – Vol. 32, № 4. – P. 444–452.
38. *Overexpression of 14-3-3 gamma causes polyploidization in H322 lung cancer cells* / W. Qi, X. Liu, W. Chen [et al.] // *Molecular Carcinogenesis*. – 2007. – Vol. 46, № 10. – P. 847–856.
39. *Sirt2 interacts with 14-3-3 beta/gamma and down-regulates the activity of p53* / Y. H. Jin, Y. J. Kim, D. W. Kim [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2008. – Vol. 368, № 3. – P. 690–695.
40. *Radhakrishnan V. M. 14-3-3 gamma induces oncogenic transformation by stimulating MAP kinase and PI3K signaling* / V. M. Radhakrishnan, J. D. Martinez // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 7. – P. e11433.
41. *Regulation of TSC2 by 14-3-3 binding* / Y. Li, K. Inoki, R. Yeung, K. L. Guan // *J. Biol. Chem*. – 2002. – Vol. 277, № 47. – P. 44593–44596.
42. *Protein kinase A-mediated 14-3-3 association impedes human dapper1 to promote dishevelled degradation* / H. Chen, L. Liu, B. Ma [et al.] // *J. Biol. Chem*. – 2011. – Vol. 286, № 17. – P. 14870–14880.
43. *Loss of Tsc1/Tsc2 activates mTOR and disrupts PI3K-Akt signaling through downregulation of PDGFR* / H. Zhang, G. Cicchetti, H. Onda [et al.] // *J. Clin. Invest*. – 2003. – Vol. 112, № 8. – P. 1223–1233.
44. *TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR-signalling* / K. Inoki, Y. Li, T. Zhu [et al.] // *Nature Cell Biology*. – 2002. – Vol. 4. – P. 648–657.
45. *Wu K. K. Cyclooxygenase inhibitors induce colon cancer cell apoptosis Via PPARdelta - > 14-3-3epsilon pathway* / K. K. Wu, J. Y. Liou // *Methods in Molecular Biology*. – 2009. – Vol. 512. – P. 295–307.
46. *A combined proteome and ultrastructural localization analysis of 14-3-3 proteins in transformed human amnion (AMA) cells: definition of a framework to study isoform-specific differences* / J. M. Moreira, T. Shen, G. Ohlsson [et al.] // *Molecular & Cellular Proteomics*. – 2008. – Vol. 7, № 7. – P. 1225–1240.
47. *Pilot and feasibility study: comparative proteomic analysis by 2-DE MALDI TOF/TOF MS reveals 14-3-3 proteins as putative biomarkers of response to neoadjuvant chemotherapy in ER-positive breast cancer* / V. C. Hodgkinson, V. Agarwal, D. ELFadl [et al.] // *J. Proteomics*. – 2012. – Vol. 75, № 9. – P. 2745–2752.
48. *Desai K. V. S100A6 as a biomarker in human breast cancer* / K. V. Desai // *Proc. Am. Ass. Cancer Res*. – 2005. – Vol. 46. – P. 448.
49. *Psoriasis (S100A7) expression and invasive breast cancer* / S. Al-Haddad, Z. Zhang, E. Leygue [et al.] // *Am. J. Pathol*. – 1999. – Vol. 155, № 6. – P. 2057–2066.
50. *Global gene expression profiling unveils, S100A8/A9 as candidate markers in H-ras-mediated human breast epithelial cell invasion* / A. Moon, H. Y. Yong, J. I. Song [et al.] // *Molecular Cancer Res*. – 2008. – Vol. 6, № 10. – P. 1544–1553.
51. *A novel p53 target gene, S100A9, induces p53-dependent cellular apoptosis and mediates the p53 apoptosis pathway* / C. Li, H. Chen, F. Ding [et al.] // *Biochem. J*. – 2009. – Vol. 422, № 2. – P. 363–372.
52. *Silencing of the annexin II gene down-regulates the levels of S100A10, c-Myc, and plasmin and inhibits breast cancer cell proliferation and invasion* / J. Zhang, B. Guo, Y. Zhang [et al.] // *Saudi Medical J*. – 2010. – Vol. 31, № 4. – P. 374–381.
53. *The role of S100 genes in breast cancer progression* / E. Mc Kiernan, E. W. McDermott, D. Evoy [et al.] // *Tumor Biology*. – 2011. – Vol. 32, № 3. – P. 441–450.
54. *Serum levels of leptin, insulin, and lipids in relation to breast cancer in China* / C. Han, H. T. Zhang, L. Du [et al.] // *Endocrine*. – 2005. – Vol. 26, № 1. – P. 19–24.
55. *Comparison of apolipoprotein D determination methods in breast cancer* / H. Soiland, I. Skaland, E. A. Jansen [et al.] // *Anticancer Res*. – 2008. – Vol. 28, № 2 B. – P. 1151–1160.
56. *Zelco I. N. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression* / I. N. Zelko, T. J. Mariani, R. J. Folz // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2002. – Vol. 33, № 3. – P. 337–349.
57. *IGF-I, IGFBP-3 and breast cancer risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)* / S. Rinaldi, P. H. Peeters, F. Berrino [et al.] // *Endocrine Related Cancer*. – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 593–605.
58. *18F-FDG PET of locally invasive breast cancer and association of estrogen receptor status with standardized uptake value: microarray and immunohistochemical analysis* / J. R. Osborne, E. Port, M. Gonen [et al.] // *J. Nuclear Medicine*. – 2010. – Vol. 51, № 4. – P. 543–549.
59. *DJ-1/PARK7 is an important mediator of hypoxia-induced cellular responses* / S. Vasseur, S. Afzal, J. Tardivel-Lacombe [et al.] // *PNAS*. – 2009. – Vol. 106, № 4. – P. 1111–1116.
60. *Dual role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in human breast cancer* / E. Verjans, E. Noetzel, N. Bektas [et al.] // *BMC Cancer*. – 2009. – Vol. 9. – P. 230.
61. *Significant allelic loss of ANX7 region (10q21) in hormone receptor negative breast carcinomas* / X. Leighton, V. Srikantan, H. B. Pollard [et al.] // *Cancer Letters*. – 2004. – Vol. 210, № 2. – P. 239–244.



62. Cytokeratin KRT8/18 expression differentiates distinct subtypes of grade 3 invasive ductal carcinoma of the breast / L. C. Walker, G. C. Harris, A. J. Holloway [et al.] // *Cancer Genetics and Cytogenetics*. – 2007. – Vol. 178, № 2. – P. 94–103.

63. Bühler H. Transfection of keratin 18 gene in human breast cancer cells causes induction of adhesion proteins and dramatic regression of malignancy in vitro and in vivo / H. Bühler, G. Schaller // *Molecular Cancer Res*. – 2005. – Vol. 3, № 7. – P. 365–371.

64. CK8/18 expression, the basal phenotype, and family history in identifying BRCA1-associated breast cancer in the Ontario site of the breast cancer family registry / A. M. Mulligan, D. Pinnaduwa, A. L. Bane [et al.] // *Cancer*. – 2011. – Vol. 117, № 7. – P. 1350–1359.

65. The prognostic potential of keratin 18 in breast cancer associated with tumor dedifferentiation, and the loss of estrogen and progesterone receptors / S. A. Ha, Y. S. Lee, H. K. Kim [et al.] // *Cancer Biomarkers*. – 2011. – Vol. 10, № 5. – P. 219–231.

66. Keratin 18 attenuates estrogen receptor alpha-mediated signaling by sequestering LRP16 in cytoplasm / Y. Meng, Z. Wu, X. Yin [et al.] // *BMC Cell Biology*. – 2009. – Vol. 10. – P. 96.

67. Identification of the prmt1v1 and prmt1v2 specific interactomes by quantitative mass spectrometry in breast cancer cells / R. M. Baldwin, M. Bejide, L. Trinkle-Mulcahy, J. Côté // *Proteomics*. – 2015. – Feb 17. doi: 10.1002/pmic.201400209.

REFERENCES

1. Ichibangase T., Imai K. Development and Application of FD-LC-MS/MS Proteomics Analysis Revealing Protein Expression and Biochemical Events in Tissues and Cells. *Yakugaku Zasshi* 2015; 135 (2): 197-203.

2. Fasching P.A., Brucker S.Y., Fehm T.N. et al. *Biomarkers in Patients with Metastatic Breast Cancer and the PRAEGNANT Study Network Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2015; 75 (1): 41-50.

3. Souchelnyskiy S. Current status and challenges of personalized treatment of cancer: view inspired by the workshop. *Experim. oncology* 2011; 33 (3): 166-169.

4. Shevchenko V.Ye., Taipov M.A., Kovalyov S.V. et al. Carting of proteomalizate of cancer MCF-7 for identification of potential markers of breast

cancer. *Opukholi zhenskoi reprodukivnoi sfery* 2012; 2: 4-10.

5. Tamkovich S.N., Voitsitskiy V.Ye., Laktionov P.P. Modern methods of breast cancer. *Biomeditsinskaya khimiya* 2014; 60 (2): 141-161.

6. Sestak I., Cuzick J. Markers for the identification of late breast cancer recurrence. *Breast Cancer Res* 2015; 17: 10.

7. Dhakal H.P., Naume B., Synnestvedt M. et al. Expression of cyclooxygenase-2 in invasive breast carcinomas and its prognostic impact. *Histology and Histopathology* 2012; 27 (10): 1315-1325.

8. Sui W., Zhang Y., Wang Z. et al. Antitumor effect of a selective COX-2 inhibitor, celecoxib, may be attributed to angiogenesis inhibition through modulating the PTEN/PI3K/Akt/HIF-1 pathway in an H22 murine hepatocarcinoma model. *Oncology Reports* 2014; 31 (5): 2252-2260.

9. Menter D.G., Schilsky R.L., DuBois R.N. Cyclooxygenase-2 and cancer treatment: understanding the risk should be worth the reward. *Clinical Cancer Res*; 16 (5): 1384-1390.

10. Han H., Yang S., Lin S.G. et al. Effects and mechanism of downregulation of COX-2 expression by RNA interference on proliferation and apoptosis of human breast cancer MCF-7 cells. *Molecular Medicine Reports* 2014; 10 (6): 3092-3098.

11. Perez A.A., Balabram D., Rocha R.M. et al. Co-Expression of p16, Ki67 and COX-2 Is Associated with Basal Phenotype in High-Grade Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *J. Histochem. Cytochem* 2015; 63 (6): 408-416.

12. Wu K., Fukuda K., Xing F. et al. Roles of the cyclooxygenase 2-matrix metalloproteinase 1 pathway in brain metastasis of breastcancer. *J. Biol. Chem* 2015; 290 (15): 9842-9854.

13. Generali D., Buffa F.M., Deb S. et al. COX-2 expression is predictive for early relapse and aromatase inhibitor resistance in patients with ductal carcinoma in situ of the breast, and is a target for treatment. *Br. J. Cancer* 2014; 111 (1): 46-54.

14. Shukla K., Sharma A.K., Ward A. et al. MicroRNA-30c-2-3p negatively regulates NF- κ B signaling and cell cycle progression through downregulation of TRADD and CCNE1 in breast cancer. *Molecular Oncology* 2015; 9 (6): 1106-1119.

15. Aka J.A., Lin S.X. Comparison of Functional Proteomic Analyses of Human Breast Cancer Cell Lines T47D

and MCF7. *PLoS One* 2012; 7 (2): e31532.

16. Kim S., Lee Y., Koo J.S. Differential expression of lipid metabolism-related proteins in different breast cancer subtypes. *PLoS One* 2015; 10 (3): e0119473.

17. Quanri J., Yuan L.X., Boulbes D. et al. Fatty acid synthase phosphorylation: a novel therapeutic target in HER-2-overexpressing breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2010; 12 (6): R96.

18. Ishimura N., Amano Y., Sanchez-Siles A.A. et al. Fatty acid synthase expression in Barrett's esophagus: implications for carcinogenesis. *J. Clin. Gastroenterol* 2011; 45 (8): 665-672.

19. Davis N.M., Sokolosky M., Stadelman K. et al. Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention. *Oncotarget* 2014; 5 (13): 4603-4650.

20. Hix L.M., Karavitis J., Khan M.W. et al. Tumor STAT1 transcription factor activity enhances breast tumor growth and immune suppression mediated by myeloid-derived suppressor cells. *J. Biol. Chem* 2013; 288 (17): 11676-11688.

21. Amoroso M.R., Matassa D.S., Laudiero G. et al. TRAP1 and the proteasome regulatory particle TBP7/Rpt3 interact in the endoplasmic reticulum and control cellular ubiquitination of specific mitochondrial proteins. *Cell Death & Differentiation* 2012; 19 (4): 592-604.

22. Aust S., Bachmayr-Heyda A., Pateisky P. et al. Role of TRAP1 and estrogen receptor alpha in patients with ovarian cancer — a study of the OVCAD consortium. *Molecular Cancer* 2012; 11: 69.

23. Frasor J., Weaver A.E., Pradhan M., Mehta K. Synergistic up-regulation of prostaglandin E synthase expression in breast cancer cells by 17 beta-estradiol and proinflammatory cytokines. *Endocrinology* 2008; 149 (12): 6272-6279.

24. Lee J.J., Natsuizaka M., Ohashi S. et al. Hypoxia activates the cyclooxygenase-2-prostaglandin E synthase axis. *Carcinogenesis* 2010; 31 (3): 427-434.

25. Simpson N.E., Lambert W.M., Watkins R. et al. High levels of Hsp90 cochaperone p23 promote tumor progression and poor prognosis in breast cancer by increasing lymph node metastases and drug resistance. *Cancer Res* 2010; 70 (21): 8446-8456.



26. Tanioka T., Nakatani Y., Semmyo N. et al. Molecular identification of cytosolic prostaglandin E2 synthase that is functionally coupled with cyclooxygenase-1 in immediate prostaglandin E2 biosynthesis. *J. Biol. Chem* 2000; 275 (42): 32775-32782.
27. Wang T.H., Chao A., Tsai C.L. et al. Stress-induced phosphoprotein 1 as a secreted biomarker for human ovarian cancer promotes cancer cell proliferation. *Molecular & Cellular Proteomics* 2010; 9 (9): 1873-1884.
28. Carper S.W., Rocheleau T.A., Storm F.K. cDNA sequence of a human heat shock protein HSP27. *Nucleic Acids Res.* 1990; 18 (21): 6457.
29. Kang S.H., Kang K.W., K. H. Kim K.H. et al. Upregulated HSP27 in human breast cancer cells reduces Herceptin susceptibility by increasing Her-2 protein stability. *BMC Cancer* 2008; 8: 286.
30. Grzegorzolka J., Kurnol K., Piotrow P. et al. Hsp-27 expression in invasive ductal breast carcinoma. *Folia Histochemica et Cytobiologica* 2012; 50 (4): 527-533.
31. Cayado-Gutierrez N., Moncaleiro V.L., Rosales E.M. et al. Downregulation of Hsp27 (HSPB1) in MCF-7 human breast cancer cells induces upregulation of PTEN. *Cell Stress Chaperones* 2013; 18 (2): 243-249.
32. Sims J.T., Ganguly S.S., Bennett H. et al. Imatinib reverses doxorubicin resistance by affecting activation of STAT3-dependent NF- κ B and HSP27/p38/AKT pathways and by inhibiting ABCB1. *PLoS One* 2013; 8 (1): e55509.
33. Niemantsverdriet M., Wagner K., Visser M., Backendorf C. Cellular functions of 14-3-3 zeta in apoptosis and cell adhesion emphasize its oncogenic character. *Oncogene* 2008; 27 (9): 1315-1319.
34. Lu J., Guo H., Treekitkarnmongkol W. et al. 14-3-3zeta Cooperates with ErbB2 to promote ductal carcinoma in situ progression to invasive breast cancer by inducing epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Cell* 2009; 16 (3): 195-207.
35. Neal C.L., Yao J., Yang W. et al. 14-3-3zeta overexpression defines high risk for breast cancer recurrence and promotes cancer cell survival. *Cancer Res* 2009; 69 (8): 3425-3432.
36. Neal C.L., Xu J., Li P. Overexpression of 14-3-3zeta in cancer cells activates PI3K via binding the p85 regulatory subunit. *Oncogene* 2012; 31 (7): 897-906.
37. Keum Y.S., Kim H.G., Bode A.M. et al. UVB-induced COX-2 expression requires histone H3 phosphorylation at Ser10 and Ser28. *Oncogene*; 32 (4): 444-452.
38. Qi W., Liu X., Chen W. et al. Overexpression of 14-3-3gamma causes polyploidization in H322 lung cancer cells. *Molecular Carcinogenesis* 2007; 46 (10): 847-856.
39. Jin Y.H., Kim Y.J., Kim D.W. et al. Sirt2 interacts with 14-3-3 beta/gamma and down-regulates the activity of p53. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2008; 368 (3): 690-695.
40. Radhakrishnan V.M., Martinez J.D. 14-3-3gamma induces oncogenic transformation by stimulating MAP kinase and PI3K signaling. *PLoS One* 2010; 5 (7): e11433.
41. Li Y., Inoki K., Yeung R., Guan K.L. Regulation of TSC2 by 14-3-3 binding. *J. Biol. Chem* 2002; 277 (47): 44593-44596.
42. Chen H., Liu L., Ma B. et al. Protein kinase A-mediated 14-3-3 association impedes human dapper1 to promote dishevelled degradation. *J. Biol. Chem* 2011; 286 (17): 14870-14880.
43. Zhang H., Cicchetti G., Onda H. et al. Loss of Tsc1/Tsc2 activates mTOR and disrupts PI3K-Akt signaling through downregulation of PDGFR. *J. Clin. Invest* 2003; 112 (8): 1223-1233.
44. Inoki K., Li Y., Zhu T. et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nature Cell Biology* 2002; 4: 648-657.
45. Wu K.K., Liou J.Y. Cyclooxygenase inhibitors induce colon cancer cell apoptosis Via PPARdelta -> 14-3-3epsilon pathway. *Methods in Molecular Biology* 2009; 512: 295-307.
46. Moreira J.M., Shen T., Ohlsson G. et al. A combined proteome and ultrastructural localization analysis of 14-3-3 proteins in transformed human amnion (AMA) cells: definition of a framework to study isoform-specific differences. *Molecular & Cellular Proteomics* 2008; 7 (7): 1225-1240.
47. Hodgkinson V.C., Agarwal V., ELFadi D. et al. Pilot and feasibility study: comparative proteomic analysis by 2-DE MALDI TOF/TOF MS reveals 14-3-3 proteins as putative biomarkers of response to neoadjuvant chemotherapy in ER-positive breast cancer. *J. Proteomics* 2012; 75 (9): 2745-2752.
48. Desai K.V. S100A6 as a biomarker in human breast cancer. *Proc. Am. Ass. Cancer Res* 2005; 46: 448.
49. Al-Haddad S., Zhang Z., Leygue E. et al. Psoriasin (S100A7) expression and invasive breast cancer. *Am. J. Pathol.* 1999; 155 (6): 2057-2066.
50. Moon A., Yong H.Y., Song J.I. et al. Global gene expression profiling unveils, S100A8/A9 as candidate markers in H-ras-mediated human breast epithelial cell invasion. *Molecular Cancer Res* 2008; 6 (10): 1544-1553.
51. Li C., Chen H., Ding F. et al. A novel p53 target gene, S100A9, induces p53-dependent cellular apoptosis and mediates the p53 apoptosis pathway. *Biochem. J* 2009; 422 (2): 363-372.
52. Zhang J., Guo B., Zhang Y. et al. Silencing of the annexin II gene down-regulates the levels of S100A10, c-Myc, and plasmin and inhibits breast cancer cell proliferation and invasion. *Saudi Medical J* 2010; 31 (4): 374-381.
53. Mc Kiernan E., McDermott E.W., Evoy D. et al. The role of S100 genes in breast cancer progression. *Tumor Biology* 2011; 32 (3): 441-450.
54. Han C., Zhang H.T., Du L. et al. Serum levels of leptin, insulin, and lipids in relation to breast cancer in China. *Endocrine* 2005; 26 (1): 19-24.
55. Soiland H., Skaland I., Janssen E.A. et al. Comparison of apolipoprotein D determination methods in breast cancer. *Anticancer Res* 2008; 28 (2 B): 1151-1160.
56. Zelco I.N., Mariani T.J., Folz R.J. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radical Biology & Medicine* 2002; 33 (3): 337-349.
57. Rinaldi S., Peeters P.H., Berriño F. et al. IGF-I, IGFBP-3 and breast cancer risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocrine Related Cancer* 2006; 13 (2): 593-605.
58. Osborne J.R., Port E., Gonen M. et al. 18F-FDG PET of locally invasive breast cancer and association of estrogen receptor status with standardized uptake value: microarray and immunohistochemical analysis. *J. Nuclear Medicine* 2010; 51 (4): 543-549.
59. Vasseur S., Afzal S., Tardivel-Lacombe J. et al. DJ-1/PARK7 is an important mediator of hypoxia-induced cellular responses. *PNAS* 2009; 106 (4): 1111-1116.
60. Verjans E., Noetzel E., Bektas N. et al. Dual role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in human



breast cancer. *BMC Cancer* 2009; 9: 230.

61. Leighton X., Srikantan V., Polard H.B. et al. Significant allelic loss of ANX7 region (10q21) in hormone receptor negative breast carcinomas. *Cancer Letters* 2004; 210 (2): 239-244.

62. Walker L.C., Harris G.C., Holloway A.J. et al. Cytokeratin KRT8/18 expression differentiates distinct subtypes of grade 3 invasive ductal carcinoma of the breast. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2007; 178 (2): 94-103.

63. Bühler H., Schaller G. Transfection of keratin 18 gene in human breast cancer cells causes induction of adhe-

sion proteins and dramatic regression of malignancy in vitro and in vivo. *Molecular Cancer Res* 2005; 3 (7): 365-371.

64. Mulligan A.M., Pinnaduwa D., Bane A.L. et al. CK8/18 expression, the basal phenotype, and family history in identifying BRCA1-associated breast cancer in the Ontario site of the breast cancer family registry. *Cancer* 2011; 117 (7): 1350-1359.

65. Ha S.A., Lee Y.S., Kim H.K. et al. The prognostic potential of keratin 18 in breast cancer associated with tumor dedifferentiation, and the loss of estrogen and progesterone receptors. *Cancer Biomarkers* 2011; 10 (5): 219-231.

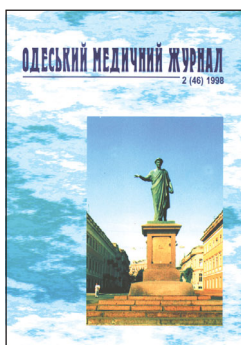
66. Meng Y., Wu Z., Yin X. et al. Keratin 18 attenuates estrogen receptor alpha-mediated signaling by sequestering LRP16 in cyto-plasm. *BMC Cell Biology* 2009; 10): 96.

67. Baldwin R.M., Bejide M., Trinkle-Mulcahy L., Côté J. Identification of the prmt1v1 and prmt1v2 specific interactomes by quantitative mass spectrometry in breast cancer cells. *Proteomics* 2015. Feb 17. doi: 10.1002/pmic.201400209.

Надійшла 11.04.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Л. С. Годлевський

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

