

## НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616-006.66:575.113.1

**ПРОТЕОМНЫЙ ПРОФИЛЬ СУБТИПОВ  
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ****<sup>1</sup>Байжигитов А.Б., <sup>1</sup>Кайдарова Д.Р., <sup>2</sup>Макимбетов Э.К.**<sup>1</sup>*Казахский НИИ онкологии и радиологии, Алматы;*<sup>2</sup>*Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

Рак молочной железы представляет собой гетерогенное заболевание, подразделяемое на четыре подтипа: люминальный А, люминальный В, положительный HER2 и базальный. Различные подтипы рака молочной железы можно различить на основе уровня экспрессии четырех значимых биомаркеров с помощью иммуногистохимии. Молекулярная классификация учитывает уровни экспрессии мРНК и определяет тройной отрицательный подтип термином базальный. Различные подтипы рака молочной железы имеют разные клинические исходы, такие как выживаемость пациентов, прогноз и рецидивы. Общесистемное профилирование рака молочной железы почти всегда включало анализ РНК и ДНК с помощью микрочипов и методов секвенирования. Заметные достижения в области протеомных технологий в настоящее время позволяют проводить очень глубокое профилирование клинических образцов с высокой точностью идентификации и количественного определения. Обзор литературы показал, что протеомные профили выявили функциональные различия между подтипами рака молочной железы, связанные с энергетическим метаболизмом, ростом клеток, трансляцией мРНК и межклеточной коммуникацией. Используя подход, основанный на белках, исследователи используют количественную протеомику для изучения функциональных сетей в рамках установленных подтипов рака. Также установлено, что анализ на уровне белка, а не генов и транскриптов может более непосредственно отражать клеточные функции. Примечательно, что только три белка сигнатуры были связаны с вариациями числа копий генов, а одиннадцать также были отражены на уровне мРНК. Эти особенности рака молочной железы, выявленные в обзоре, дают новые идеи, которые в конечном итоге могут привести к разработке специфичных для подтипа терапевтических средств.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, подтипы, молекулярная классификация, белки, гены, биомаркеры, РНК**PROTEOMIC PROFILE OF SUBTYPES OF BREAST CANCER****<sup>1</sup>Bayzhigitov A.B., <sup>1</sup>Kaydarova D.R., <sup>2</sup>Makimbetov E.K.**<sup>1</sup>*Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty;*<sup>2</sup>*Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

Breast cancer is a heterogeneous disease divided into four subtypes: luminal A, luminal B, HER2 positive and basal. Different subtypes of breast cancer can be distinguished based on the expression level of four significant biomarkers using immunohistochemistry. The molecular classification takes into account the levels of mRNA expression and defines the triple negative subtype by the term basal. Different subtypes of breast cancer have different clinical outcomes, such as patient survival, prognosis, and relapses. System-wide breast cancer profiling has almost always involved RNA and DNA analysis using microarrays and sequencing techniques. Notable achievements in the field of proteomic technologies currently allow for very deep profiling of clinical samples with high accuracy of identification and quantification. A review of the literature showed that proteomic profiles revealed functional differences between breast cancer subtypes related to energy metabolism, cell growth, mRNA translation and intercellular communication. Using a protein-based approach, researchers use quantitative proteomics to study functional networks within established cancer subtypes. It has also been found that analysis at the protein level, rather than genes and transcripts, can more directly reflect cellular functions. It is noteworthy that only three protein signatures were associated with variations in the number of copies of genes, and eleven were also reflected at the mRNA level. These breast cancer features identified in the review provide new insights that may eventually lead to the development of subtype-specific therapeutics.

**Keywords:** breast cancer, subtypes, molecular classification, proteins, genes, biomarkers, RNA

Чтобы получить новую классификацию рака, которая может изменить терапевтические режимы, рак молочной железы (РМЖ) был тщательно изучен на геномном и транскриптомном уровнях [1]. Три основных классических подтипа определяются экспрессией рецептора эстрогена (РЭ), рецептора прогестерона (РП); гормональноположительный рак молочной железы) и рецептора эпидермального фактора роста ErbB2/Her2 (Her2-положительный). Тройная отрицательная форма (ТН) (где не экспрессируется ни один из трех марке-

ров) имеет особенно плохой прогноз. Со всем недавно непредвзятые подходы, такие как анализ РНК-мессенджера (мРНК) и анализ вариаций числа копий генов, выявили новые классы, основанные на полном молекулярном профиле. Первоначально С.М. Pegou и др. (2000) профилированные паттерны экспрессии генов десятков опухолей молочной железы и идентифицировали так называемые «внутренние подтипы» РМЖ, которые были усилены в многочисленных исследованиях с некоторыми модификациями [2, 3]. Эти подтипы развились

в четыре общепринятых подтипа: люминальный А, люминальный В, обогащенный Her2 и базальный рак молочной железы. Хотя они не полностью отражают клинические подтипы, большинство опухолей являются РЭ / РП положительными. Большинство опухолей, обогащенных Her2, содержат амплификацию гена, а большинство базальных опухолей являются тройными отрицательными. Крупномасштабное комплексное геномно-транскриптомное исследование дополнительно разделило эти подтипы на 10 кластеров, однако они еще не были приняты клинически [4].

Цель исследования – изучить протеомный профиль при раке молочной железы на основе литературных данных.

#### Материалы и методы исследования

Проведен систематический обзор литературы в базе данных Pubmed, Medline, Kohrain library и др., где ключевыми словами поиска явились: рак молочной железы, подтипы, молекулярная классификация, белки, гены, биомаркеры, РНК. Поиск охватывал последние исследования за 10 лет.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Используя подход, основанный на изучении белков, исследователи используют количественную протеомику для изучения функциональных сетей в рамках установленных подтипов РМЖ. Некоторые пришли к выводу, что анализ на уровне белка, а не генов и транскриптов может более непосредственно отражать клеточные функции. В сравнении с геномными данными авторы ранее показали низкую корреляцию между числом копий гена в геноме и относительными изменениями на уровнях белка, что означает, что многие геномные вариации не транслируются или только частично транслируются на уровень белка [5]. Кроме того, также было обнаружено, что корреляция между уровнями мРНК и белка далека от совершенства, поэтому изучение только мРНК не обязательно отражает активные клеточные функции [6]. Количественный протеомный анализ в масштабе генома только сейчас становится возможным благодаря многочисленным достижениям в области базовой технологии, вычислительных алгоритмов и биохимических технологий. Например, высокоскоростные масс-спектрометры с высоким разрешением в сочетании с передовыми вычислительными методами теперь могут обеспечить глубокое покрытие протеома с высокой степенью достоверности идентификации белков [7]. Для точного количественного опреде-

ления используют стабильную изотопную маркировку аминокислотами в технологии культивирования клеток (SILAC), которая включает метаболическую маркировку клеток лизином и аргинином. Пептиды, образующиеся в результате триптического расщепления, маркируются в «легкой» (нормальной изотопной) или «тяжелой» (меченной стабильными изотопами) форме, и каждый из этих пептидных дублетов способствует количественному определению белка [8].

Stefka Tyanova и др. (2016) проанализировали панель из сорока образцов РМЖ, состоящую из 14 положительных случаев рецептора эстрогена и/или рецептора прогестерона, 15 положительных Her2 и 11 TN опухолей. Были использованы методы иммуногистохимии и флуоресцентной гибридизации *in situ* FISH. Из общего набора 37 были протоковыми карциномами и три дольковыми; большинство опухолей были I–II стадии. Только две опухоли экспрессировали как Her2, так и РЭ, и поэтому могут рассматриваться как люминальные В типы. Для протеомного анализа авторы использовали две технологии: первая, FFPE-подготовка образцов с фильтром (FASP), которая позволяет извлекать белок из тканей FFPE. Второй, super-SILAC, использует смесь клеток, меченных SILAC, в качестве стандарта, что позволяет проводить точную количественную оценку опухолевых протеомов. Анализ предоставил самый большой набор протеомных данных по опухоли молочной железы, содержащий в общей сложности 157 544 идентифицированных пептидов, уникальных по последовательности и 10 135 идентифицированных белков с частотой ложных обнаружений 1%, как по соответствию пептидного спектра, так и по уровням белка. В среднем они идентифицировали >7000 белков в каждом образце, охватывающих 8 порядков интенсивности сигнала. Интересно, что 95% белков находились в гораздо более узком диапазоне численности на четыре порядка, и они все еще включали важные факторы транскрипции, такие, как JUN и ATF2. Эти результаты представляют собой общесистемное количественное представление протеомов клинических образцов, которое послужило основой для дальнейшего последующего вычислительного анализа и биологической интерпретации [9, 10].

Человеческий ген, связанный с СТД 1 (C-terminal domen) ассоциированным фактором (SCAF1-сплайсинг фактором), является новым членом человеческого суперсемейства SR (Ser/Arg-rich) факторов сплайсинга пре-мРНК. SCAF1 взаимодей-

ствует с доменом CTD полипептида А РНК-полимеразы II и активно участвует в сплайсинге пре-мРНК. Хотя было обнаружено, что он широко экспрессируется во многих тканях человека, уровни его мРНК сильно различаются. Значительная связь SCAF1 с раком была подтверждена многими исследованиями, поскольку было обнаружено, что транскрипт мРНК SCAF1 сверхэкспрессируется в опухолях молочной железы и яичников, подтверждая его значительную прогностическую ценность в качестве биомаркера рака при обоих этих злокачественных новообразованиях. P.G. Adamopoulos и др. (2018) описали открытие и клонирование пятнадцати новых транскриптов человеческого гена SCAF1 с использованием технологии вложенной ПЦР. Биоинформационный анализ показал, что эти новые варианты сплайсинга SCAF1 содержат в общей сложности девять новых альтернативных событий сплайсинга между аннотированными экзонами гена, таким образом, образуя семь новых транскриптов SCAF1 с открытыми рамками считывания, которые, по прогнозам, будут кодировать новые изоформы SCAF1 и восемь новых транскриптов SCAF1 с кодонами преждевременного завершения, которые, вероятно, являются длинными некодирующими РНК. Поскольку SCAF1 участвует во многих злокачественных новообразованиях человека, квалифицируясь как потенциальный биомаркер, количественная оценка представленных новых транскриптов в образцах человека может иметь клиническое применение при различных типах рака [11].

Толерантность к тяжелому микроокружению опухоли, включая гипоксию и недостаток питательных веществ, является общей чертой агрессивных раковых клеток. Однако метаболические изменения, которые поддерживают раковые клетки при недостатке питательных веществ, недостаточно изучены. Показано, что лишение глутамина приводит к накоплению фосфоэтаноламина (PETN) в раковых клетках посредством подавления цитидилтрансферазы PETN (PCYT2), фермента, ограничивающего скорость биосинтеза фосфатидилэтаноламина. Накопление PETN коррелировало с ростом опухоли при недостатке питательных веществ. Подавление PCYT2 было частично опосредовано подавлением транскрипционного фактора ELF3. Кроме того, сверхэкспрессия PCYT2 снижала уровни PETN и рост опухоли. Кроме того, накопление PETN и снижение регуляции PCYT2 в опухолях молочной железы человека коррелировали с плохим прогнозом. Таким образом, установлено, что лишение глутамина при-

водит к прогрессированию опухоли, регулируя биосинтез PE через ось ELF3-PCYT2. Кроме того, манипулирование генами, чувствительными к глутамину, может быть терапевтическим подходом для ограничения прогрессирования рака [12, 13].

Примерно 70% случаев РМЖ являются эстроген-положительными и лечатся с помощью эндокринной терапии. Широко используемое лечебное средство, тамоксифен, демонстрирует высокую эффективность для улучшения прогноза. Однако примерно у трети пациентов, получающих тамоксифен, развивается резистентность к этому препарату. Oh J.H. и др. (2020) исследовали функцию общего контроля, ген ацетилтрансферазы (GCN5), и его нижестоящих эффекторов при РМЖ, резистентном к тамоксифену. Клетки РМЖ поддерживали высокие уровни GCN5 из-за его ослабленной протеасомной деградации. Повышенная экспрессия GCN5 усиливала экспрессию при РМЖ, что приводило к снижению стабильности p53 и устойчивости к тамоксифену. И наоборот, чувствительность клеток MCF7, сверхэкспрессирующих GCN5, к тамоксифену была восстановлена путем принудительной экспрессии p53. Исследование *in vivo* продемонстрировало положительную корреляцию между GCN5 и AIB1 и их вкладом в устойчивость к тамоксифену. Авторы пришли к выводу, что GCN5 способствует экспрессии AIB1 и резистентности к тамоксифену при РМЖ за счет снижения уровня p53, что позволяет предположить полезность GCN5 и его нижестоящих эффекторов в качестве терапевтических мишеней для предотвращения или преодоления резистентности к тамоксифену при РМЖ [14].

Устойчивость к химиотерапии и лучевой терапии считается основным терапевтическим барьером при РМЖ. Раковые стволовые клетки (РСК) играют важную роль в устойчивости к химиотерапии и лучевой терапии. Установленная химио- и радиорезистентная клеточная линия тройного негативного РМЖ (ТНРМЖ) MDA-MB-231/IR демонстрирует более высокие характеристики РСК, чем родительские клетки MDA-MB-231. Все больше доказательств свидетельствует о том, что метагерин связан с рядом сигнальных путей рака, а также с устойчивостью к терапии РМЖ, что делает его привлекательной терапевтической мишенью. Анализ выживаемости выявил корреляцию между более высокими уровнями метагерина и более короткой продолжительностью жизни у пациентов с РМЖ и ТНРМЖ. Более того, в базе данных Cancer Genome Atlas по РМЖ была выявлена положительная корреляция между уровнями экс-

прессии метадгерина и CD44. Y.T.-K. Nguyen и др. показали, что метадгерин играет ключевую роль в регуляции гемопоеза в клетках MDA-MB-231/IR. Нокдаун метадгерина в клетках MDA-MB-231/IR приводил к снижению популяции РСК, активности альдегиддегидрогеназы и основных маркеров РСК, включая  $\beta$ -катенин, CD44+ и Slug. Кроме того, нокдаун метадгерина повышал уровни активных форм кислорода (АФК) в клетках MDA-MB-231/IR. Они обнаружили, что фенэтилизотиоцианат (РФЭТЦ), хорошо известный фитохимический антиоксидант, подавляет пролиферацию в клетках MDA-MB-231/IR посредством модуляции АФК посредством подавления метадгерина. Совместное лечение фенэтилизотиоцианатом и N-ацетилцистеином (поглотителем АФК) вызывало изменения в индуцированной гибели клеток и маркерах РСК. Более того, РФЭТЦ регулировал экспрессию метадгерина на посттранскрипционном уровне, что было подтверждено с использованием циклогексимида, ингибитора синтеза белка [15].

Гипоксия опухоли приводит к метастазированию и определенным иммунным реакциям, а также нарушает нормальные биологические функции. Она также влияет на потребление глюкозы, снижает окислительное фосфорилирование и ингибирует десатурацию жирных кислот, регулируруемую индуцируемым гипоксией фактором 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ). Хотя было обнаружено, что гипоксия опухоли способствует метастазированию опухоли, роль генов, регулируемых HIF-1 $\alpha$ , и их применение не полностью интегрированы в клиническую практику. P.-Y. Chu и др. (2020) исследовали корреляцию между экспрессией мРНК HIF-1 $\alpha$ , метадгерина и интерлейкина (IL)-10, а также паттерны их экспрессии в прогнозировании РМЖ, используя базы данных интерактивного анализа профилирования экспрессии генов через веб-интерфейс; микрочипы тканей были окрашены на экспрессию белка метадгерина и IL-10 с использованием иммуногистохимии. Экспрессия мРНК HIF-1 $\alpha$ , MTDH и IL-10 сильно коррелирует и тесно связана с плохим прогнозом. Экспрессия белка метадгерина и IL-10 у пациентов РМЖ обычно имеет отрицательный статус рецептора эстрогена или рецептора прогестерона, а опухоли на поздней стадии имеют более высокую экспрессию IL-10. Что касается статуса экспрессии белка метадгерина и IL-10, результаты показали, что экспрессия белка метадгерина и IL-10 у эстроген-отрицательных или прогестерон-отрицательных пациентов РМЖ имеет худший прогноз [16].

Недавно A. Tervasmäki и др. идентифицировали рецидивирующую мутацию зародышевой линии MСРН1, p.Arg304ValfsTer3, как аллель предрасположенности к РМЖ. Ген MСРН1 кодирует многофункциональный белок, участвующий в поддержании целостности генома, и он также соматически изменяется при различных типах рака, включая РМЖ. Кроме того, биаллельные мутации гена MСРН1 являются причиной микроцефалии и преждевременной конденсации хромосом на клеточном уровне. Чтобы изучить молекулярные механизмы, приводящие к предрасположенности к раку и злокачественному превращению, авторы смоделировали эффект мутации MСРН1 p.Arg304ValfsTer3, используя геномные эпителиальные клетки молочной железы MCF10A. Авторы показали, что мутировавший ген MСРН1 дерегулирует транскрипционные программы, связанные с инвазией и метастазированием, и приводит к снижению регуляции генов гистонов. Эти глобальные изменения транскрипции отражаются значительно увеличенным потенциалом миграции и инвазии клеток, а также аномальной конденсацией хромосом как до, так и после митоза. Эти результаты дают новое молекулярное представление о функциях опухолевого гена супрессора MСРН1 и устанавливают роль в регуляции транскрипционных программ, связанных со злокачественной конверсией и сборкой хромосом. Опухоли молочной железы – носители MСРН1 p.Arg304ValfsTer3 показали рецидивирующие мутации гена-супрессора опухолей TP53, которые также были значительно чрезмерно представлены в опухолях молочной железы с соматически инактивированным MСРН1 [17].

Удаляемый при РМЖ (DVC1) является регуляторным белком, участвующим в клеточном метаболизме и прогрессировании некоторых типов рака, например гепатоцеллюлярной карциномы [18]. S.A. Best и др. провели вычислительный анализ, включающий изменения числа копий и профили экспрессии генов в 1024 РМЖ, сгруппированных в четыре молекулярных подтипа: люминальный А, люминальный В, HER2 и базальный. Анализы выявили несколько генов, коррелирующих во всех подтипах, таких как KIAA1967 и MСРН1. Кроме того, было обнаружено несколько специфичных для подтипа генов, которые показали значительную корреляцию между числом копий и профилями экспрессии генов: SMARCB1, AZIN1, MTDH в просвете А, PPP2R5E, APEX1, GCN5 в просвете В, TNFAIP1, PCYT2, DIABLO в HER2 и FAM175B, SENP5, SCAF1 в базальном подтипе. Это

исследование показало, что вычислительный анализ, объединяющий количество копий и экспрессию генов, может способствовать раскрытию молекулярных механизмов рака и выявлению новых биомаркеров, специфичных для данного подтипа [19].

Изменения числа копий или count number aberration (CNAs) могут способствовать прогрессированию опухоли путем изменения уровней экспрессии генов. Однако из-за адаптивных механизмов транскрипции CNA не всегда пропорционально преобразуются в измененные уровни экспрессии. Путем повторного анализа более 34 000 профилей экспрессии генов выявляют степень транскрипционной адаптации к CNA в масштабах всего генома, которые тесно связаны с различными биологическими процессами. А. Bhattacharya и др. (2020) разработали независимый от платформы метод – транскрипционную адаптацию к профилированию CNA, который извлекает транскрипционные эффекты CNA из профилей экспрессии генов, не требуя парных профилей. Применяя профилирование CNA к более чем 28 000 образцам опухолей, полученных от пациентов, авторы определили ландшафт транскрипционных эффектов CNA. Полезность этого ландшафта демонстрируется идентификацией четырех генов, которые, по прогнозам, будут участвовать в уклонении от иммунитета опухоли при транскрипционном воздействии CAN [19].

Массивные соматические мутации, обнаруженные в ходе крупных проектов по секвенированию генома рака, открывают беспрецедентные возможности в развитии молекулярной онкологии. Дисфункция посттрансляционной модификации белка играет решающую роль в онкогенезе и лекарственной реакции [20–22]. Zhao J. и др. (2019) предложили новый подход к вычислительной онкопротеомике, названный kinome-wide network module для фармакогеномики рака (KNMPX), для выявления активных мутаций, которые перестраивали сигнальные сети и дополнительно характеризовали онкогенез и реакцию на противоопухолевые препараты. В частности, они интегрировали 746 631 миссенс-мутацию в 4997 образцах опухолей по 16 основным типам/подтипам рака из Атласа генома рака в более 170 000 тщательно отобранных участков необильного фосфорилирования, охватывающих 18 610 белков. Они обнаружили 47 мутировавших белков (например, ERBB2, TP53 и CTNNA1), которые имели обогащенные миссенс-мутации в своих сайтах фосфорилирования в панраковом анализе. Кроме того, модули взаимодей-

ствия тканеспецифичной киназы с субстратом, измененные соматическими мутациями, идентифицированными KNMPX, были значительно связаны с выживаемостью пациентов. Далее они сообщили об общеклиническом ландшафте фармакогеномных взаимодействий, включив сигнальные сети, связанные с соматическими мутациями, в 1 001 линиях раковых клеток с помощью KNMPX. Интересно также, что они обнаружили, что клеточные линии могут в высокой степени воспроизводить мутации сайта онкогенного фосфорилирования, выявленные в первичных опухолях, поддерживая уверенность в их связи с чувствительностью/устойчивостью к ингибиторам, нацеленным на EGF, MAPK, PI3K, mTOR и сигнальные пути Wnt. Таким образом, подход KNMPX эффективен для выявления онкогенных изменений посредством перестройки сигнальных сетей, связанных с фосфорилированием, и чувствительности/резистентности к лекарственным средствам в эпоху точной онкологии [23].

Разработка новых вычислительных подходов, способных разрабатывать персонализированные лекарства, является важнейшей терапевтической проблемой в исследованиях рака. Однако гетерогенность опухоли является основным препятствием для разработки отдельных лекарств для конкретного пациента или комбинаций лекарств, которые уже существуют в клиниках. В исследовании С. Сава и др. (2021) разработан вычислительный подход, который объединяет изменение числа копий, экспрессию генов и сеть взаимодействия белков из 73 образцов базального РМЖ. 2509 прогностических генов, содержащих изменение числа копий, были идентифицированы с помощью анализа выживаемости, и была создана сеть взаимодействия белок – белок, учитывающая прямые взаимодействия. Каждый пациент был описан определенной комбинацией семи измененных белков-концентраторов, которые полностью характеризуют 73 пациента с базальным РМЖ. Они предложили оптимальную комбинированную терапию для каждого пациента с учетом взаимодействия лекарств и белков [24].

### Заключение

Исследования в области молекулярной онкологии рака молочной железы с каждым годом позволяют открывать новые гены, участвующие в канцерогенезе. Предлагается новое понимание опухолей с гипоксией в метаболизме и иммунных доказательствах для терапии РМЖ. Подтип Her2 характеризуется сниженным «ме-

таболизмом аминокислот и энергии». Эта категория включает белки, участвующие в окислении аминокислот, жирных кислот, спирта и многого другого; и еще больше усиливает заметные различия между подтипами в выработке клеточной энергии. Например, окисление алкоголя алкоголь-дегидрогеназой и последующие реакции альдегиддегидрогеназами были ниже в опухолях Her2. Окисление жирных кислот, представленное ацил-КоА-дегидрогеназами, также было снижено. В то время как в опухолях Her2 этот путь, как правило, был ниже, на самом деле повышалась регуляция множества белков. Эти ферменты с повышенной регуляцией участвуют в различных функциях, таких как метаболизм пролина (PYCR1,2, PYCRL и PRODH), метаболизм метионина (HNMТ) и триптофана (КМО). Путь «клеточного сообщения» состоит из белков цитоскелета, внеклеточного матрикса и молекул клеточной адгезии. Подобно метаболическим путям, описанным выше, в целом он был значительно снижен в подтипе Her2, но некоторые из сетевых белков были повышены. Миозины (МУН) были в целом снижены, а также семейство внеклеточных белков ламининов. Напротив, в этом подтипе было повышено содержание нескольких коллагенов и фибронектина. Эта сеть также показала более высокие уровни тромбоспондина, который может опосредовать взаимодействие клетки и матрикса. В подтипе Her2 наиболее поразительным открытием было повышение «биосинтеза и метаболизма гликанов», которое включает белки, участвующие в гликозилировании в гольджи, такие как фукозилтрансфераза, ацетилгалактозаминилтрансфераза, а также белки, которые участвуют в деградации гликанов в лизосоме, такие как гексозаминидаза (HEXA, HEXB) или маннозидаза (MAN2B2, MAN1B1, MAN2A1). Все эти изменения указывают на заметные различия в паттернах гликозилирования в подтипе Her2. Такие изменения еще не были тщательно исследованы. В целом эти результаты подчеркивают основные функциональные различия между подтипами РМЖ и раскрывают молекулярную сеть, связанную с этими функциями.

По оценкам, наследственная предрасположенность к РМЖ вызывает около 5–10% всех случаев. Поскольку известные гены восприимчивости, такие как BRCA1 и BRCA2, объясняют лишь малую часть этого, активно ведутся поиски дополнительных предрасполагающих генов и связанных с ними биологических механизмов. Изменения числа копий могут способствовать про-

грессированию опухоли путем изменения уровней экспрессии генов. Глубокое понимание функциональных последствий соматических мутаций и выявление ответственных мутаций и связанных с ними лекарственных реакций в настоящее время остаются серьезными проблемами.

### Список литературы

1. Reis-Filho J.S. & Puztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet*. 2011. Vol. 378. P. 1812–1823.
2. Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B., van de Rijn M., Jeffrey S.S., Rees C.A., Pollack J.R., Ross D.T., Johnsen H., Akslen L.A., Fluge O., Pergamenschikov A., Williams C., S. Zhu S.X., Lønning P.E., Børresen-Dale A.L., Brown P.O., Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000. Vol. 406. P. 747–752. DOI: 10.1038/35021093.
3. Cancer Genome Atlas Network (collaborators) TCGA. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012. Vol. 490. P. 61–70.
4. Christina Curtis, Sohrab P. Shah, Suet-Feung Chin, Gulisa Turashvili, Oscar M. Rueda, Mark J. Dunning, Doug Speed, Andy G. Lynch, Shamith Samarajiwa, Yinyin Yuan, Stefan Gräf, Gavin Ha, Gholamreza Haffari, Ali Bashashati, Roslin Russell, Steven McKinney, METABRIC Group; Anita Langerød, Andrew Green, Elena Provenzano, Gordon Wishart, Sarah Pinder, Peter Watson, Florian Markowitz, Leigh Murphy, Ian Ellis, Arnie Purushotham, Anne-Lise Børresen-Dale, James D. Brenton, Simon Tavaré, Carlos Caldas, Samuel Aparicio. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature*. 2012. Vol. 486. P. 346–352.
5. Bing Zhang, Jing Wang, Xiaojing Wang, Jing Zhu, Qi Liu, Zhiao Shi, Matthew C. Chambers, Lisa J. Zimmerman, Kent F. Shaddox, Sangtae Kim, Sherri R. Davies, Sean Wang, Pei Wang, Christopher R. Kinsinger, Robert C Rivers, Henry Rodriguez, R Reid Townsend, Matthew J.C. Ellis, Steven A. Carr, David L. Tabb, Robert J. Coffey, Robbert J.C. Slebos, Daniel C. Liebler. NCI CPTAC. Proteogenomic characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2014. Vol. 513. P. 382–387.
6. Nagarjuna Nagaraj, Jacek R. Wisniewski, Tamar Geiger, Juergen Cox, Martin Kircher, Janet Kelso, Svante Pääbo, Matthias Mann. Deep proteome and transcriptome mapping of a human cancer cell line. *Molecular Systematic Biology*. 2011. Vol. 7. P. 548.
7. Björn Schwanhäusser, Dorothea Busse, Na Li, Gunnar Dittmar, Johannes Schuchhardt, Jana Wolf, Wei Chen, Matthias Selbach. Global quantification of mammalian gene expression control. *Nature*. 2011. Vol. 473. P. 337–342. DOI: 10.1038/nature10098/
8. Shao-En Ong, Blagoy Blagoev, Irina Kratchmarova, Dan Bach Kristensen, Hanno Steen, Akhilesh Pandey, Matthias Mann. Stable isotope labeling by amino acids in cell culture, SILAC, as a simple and accurate approach to expression proteomics. *Molecular Cellular Proteomics*. 2002. Vol. 1. P. 376–386. DOI: 10.1074/mcp.M200025-MCP200.
9. Stefka Tyanova, Reidar Albrechtsen, Pauliina Kronqvist, Juergen Cox, Matthias Mann, and Tamar Geiger. Proteomic maps of breast cancer subtypes. *Nature Communications*. 2016. Vol. 7. P. 10259. DOI: 10.1038/ncomms10259.
10. Claudia Cava, Mirko Pisati, Marco Frasca, and Isabella Castiglioni. Identification of Breast Cancer Subtype-Specific Biomarkers by Integrating Copy Number Alterations and Gene Expression Profiles. *Medicina (Kaunas)*. 2021. Vol. 57 (3). P. 261. DOI: 10.3390/medicina57030261.
11. Adamopoulos P.G., Raptis G.D., Kontos C.K., Scoriلاس A. Discovery and expression analysis of novel transcripts of the human SR-related CTD-associated factor 1 (SCAF1) gene in human cancer cells using Next-Generation Sequencing. *Gene*. 2018. Vol. 670. P. 155–165. DOI: 10.1016/j.gene.2018.05.044.

12. Osawa T., Shimamura T., Saito K., Hasegawa Y., Ishii N., Nishida M., Ando R., Kondo A., Anwar M., Tsuchida R. et al. Phosphoethanolamine Accumulation Protects Cancer Cells under Glutamine Starvation through Downregulation of PCYT2. *Cell Reports*. 2019. Vol. 29. P. 89–103. DOI: 10.1016/j.celrep.
13. Coughlin S.S. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019. Vol. 1152. P. 9–29. DOI: 10.1007/978-3-030-20301-6.
14. Oh J.H., Lee J.-Y., Kim K.H., Kim C.Y., Jeong D.S., Cho Y., Nam K.T., Kim M.H. Elevated GCN5 expression confers tamoxifen resistance by upregulating AIB1 expression in ER-positive breast cancer. *Cancer Letters*. 2020. Vol. 495. P. 145–155. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.09.017.
15. Nguyen Y.T.-K., Moon J.Y., Ediriweera M.K., Cho S.K. Phenethyl Isothiocyanate Suppresses Stemness in the Chemo- and Radio-Resistant Triple-Negative Breast Cancer Cell Line MDA-MB-231/IR Via Downregulation of Metadherin. *Cancers*. 2020. Vol. 12. P. 268. DOI: 10.3390/cancers12020268.
16. Chu P.-Y., Wang S.-M., Chen P.-M., Tang F.-Y., Chiang E.-P.I. Expression of MTDH and IL-10 Is an Independent Predictor of Worse Prognosis in ER-Negative or PR-Negative Breast Cancer Patients. *Journal Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9. P. 3153. DOI: 10.3390/jcm9103153.
17. Tervasmäki A., Mantere T., Eshraghi L., Laurila N., Tuppurainen H., Ronkainen V., Koivuluoma S., Devarajan R., Peltoketo H., Pylkäs K. Tumor suppressor MCPH1 regulates gene expression profiles related to malignant conversion and chromosomal assembly. *International Journal of Cancer*. 2019. Vol. 145. P. 2070–2081. DOI: 10.1002/ijc.32234.
18. Li C., Liao J., Wu S., Fan J., Peng Z., Wang Z. Overexpression of DBC1, correlated with poor prognosis, is a potential therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017. Vol. 494. P. 511–517. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.134.
19. Best S.A., Nwaobasi A.N., Schmults C.D., Ramsey M.R. CCAR2 Is Required for Proliferation and Tumor Maintenance in Human Squamous Cell Carcinoma. *Journal Investigation Dermatology*. 2017. Vol. 137. P. 506–512. DOI: 10.1016/j.jid.2016.09.027.
20. Bhattacharya A., Bense R.D., Urzúa-Traslaviña C.G., De Vries E.G.E., Van Vugt M.A.T.M., Fehrmann R.S.N. Transcriptional effects of copy number alterations in a large set of human cancers. *Nat. Commun*. 2020. Vol. 11. P. 1–12. DOI: 10.1038/s41467-020-14605-5.
21. Zhao Z., Jinde S., Koike S., Tada M., Satomura Y., Yoshikawa A., Nishimura Y., Takizawa R., Kinoshita A., Sakakibara E. et al. Altered expression of microRNA-223 in the plasma of patients with first-episode schizophrenia and its possible relation to neuronal migration-related genes. *Translational Psychiatry*. 2019. Vol. 9. P. 1–11. DOI: 10.1038/s41398-019-0609-0.
22. Nagy Á., Lánckzy A., Menyhart O., Györfy B. Validation of miRNA prognostic power in hepatocellular carcinoma using expression data of independent datasets. *Science Report*. 2018. vol. 8. P. 1–9. DOI: 10.1038/s41598-018-27521-y.
23. Zhao J., Cheng F., Zhao Z. Tissue-Specific Signaling Networks Rewired by Major Somatic Mutations in Human Cancer Revealed by Proteome-Wide Discovery. *Cancer Research*. 2017. Vol. 77. P. 2810–2821. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2460.
24. Cava C., Sabetian S., Castiglioni I. Patient-Specific Network for Personalized Breast Cancer Therapy with Multi-Omics Data. *Entropy*. 2021. Vol. 23. P. 225. DOI: 10.3390/e23020225.