

Для цитирования: Васильченко Д.В., Крахмаль Н.В., Вторушин С.В., Завьялова М.В. Роль факторов транскрипции GATA3, FOXA1, ELF5 в патогенезе и прогнозе рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(3): 146–155. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-146-155.

For citation: Vasilchenko D.V., Krakhmal N.V., Vtorushin S.V., Zavyalova M.V. The role of GATA3, FOXA1, ELF5 transcription factors in the pathogenesis and prognosis of breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(3): 146–155. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-146-155.

РОЛЬ ФАКТОРОВ ТРАНСКРИПЦИИ GATA3, FOXA1, ELF5 В ПАТОГЕНЕЗЕ И ПРОГНОЗЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.В. Васильченко, Н.В. Крахмаль, С.В. Вторушин, М.В. Завьялова

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия
Россия, г. Томск, 634050, Московский тракт, 2. E-mail: vasilchenkodmitry1991@gmail.com

Аннотация

Цель исследования – обобщение имеющихся данных о роли и значении факторов транскрипции GATA3, FOXA1 и ELF5 в патогенезе, прогрессии и резистентности к гормонотерапии рака молочной железы. **Материал и методы.** Проведен поиск доступных зарубежных литературных источников в системах Medline и PubMed, содержащих современные сведения относительно структуры, функциональных показателей и участия исследуемых факторов транскрипции в механизмах патогенеза при раке молочной железы. По теме исследования было проанализировано более 180 источников литературы, из которых 76 были включены в обзор. **Результаты.** Настоящий обзор показывает актуальность проведения молекулярно-генетических исследований в отношении транскрипционных факторов с последующим сопоставлением полученных результатов с различными клинико-морфологическими характеристиками карциномы молочной железы, демонстрирует противоречивость имеющихся данных в отношении их клинической значимости при оценке прогноза заболевания и чувствительности опухоли к гормонотерапии. **Заключение.** Изучение параметров экспрессии факторов транскрипции GATA3, FOXA1 и ELF5, а также их взаимосвязи с механизмами опухолевой прогрессии позволит повысить информативность иммуноморфологического исследования, с наибольшей долей вероятности определять эффективность гормонотерапии, и, следовательно, планировать адекватную тактику лечения и прогнозировать исход заболевания при раке молочной железы.

Ключевые слова: факторы транскрипции GATA3, FOXA1, ELF5, рак молочной железы, факторы прогноза.

THE ROLE OF GATA3, FOXA1, ELF5 TRANSCRIPTION FACTORS IN THE PATHOGENESIS AND PROGNOSIS OF BREAST CANCER

D.V. Vasilchenko, N.V. Krakhmal, S.V. Vtorushin, M.V. Zavyalova

Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russia
2, Moskovsky Trakt, 634050, Tomsk, Russia. E-mail: vasilchenkodmitry1991@gmail.com

Abstract

Purpose of the study: to review available data on the role and significance of GATA3, FOXA1 and ELF5 transcription factors in the pathogenesis, progression and therapy resistance of breast cancer. **Material and Methods.** The Medline and PubMed databases were used to identify all studies that evaluated the structure, functional parameters and participation of the studied transcription factors in the pathogenesis of breast cancer. More than 180 publications were analyzed, of which 76 were included into the review. **Results.** The

review shows that molecular genetic studies in relation to transcription factors and subsequent comparison of the obtained results with various clinical and morphological characteristics of breast cancer are of great importance. The review also demonstrates the inconsistency of the available data regarding clinical significance in assessing the prognosis of the disease and the sensitivity of the tumor to hormone therapy. **Conclusion.** The study of the expression parameters of GATA3, FOXA1, and ELF5 transcription factors, as well as their relationship with tumor progression mechanisms will increase the reliability of immunomorphological studies, most likely suggesting the efficiency of hormone therapy. Therefore, the results of this study can help to plan adequate treatment tactics and predict outcomes in patients with breast cancer.

Key words: transcription factors GATA3, FOXA1, ELF5, breast cancer, prognosis factors.

Транскрипционные факторы являются ключевыми клеточными белками, имеющими в составе один или более ДНК-связывающий домен, функция которых заключается в интерпретации генома посредством контроля процессов синтеза матричной РНК с матрицы ДНК, что происходит через механизмы связывания данных белковых молекул со строго определенными участками последовательности ДНК. Среди таких участков в молекуле ДНК выделяют энхансеры и сайленсеры. Энхансеры представляют собой участки ДНК, обеспечивающие связь с активирующими факторами транскрипции (белки-индукторы), сайленсеры – участки, в которых происходит взаимодействие с факторами, осуществляющими функцию подавления процессов транскрипции (белки-репрессоры). Таким образом, факторы транскрипции осуществляют координирование уровня экспрессии генов в ответ на различные сигналы, поступающие в клетку. Клеточная физиология диктует необходимость идентификации и соответствующей реакции на всевозможные внутренние и внешние раздражители. Обеспечивая в самых разных ситуациях физиологически верную экспрессию специфических генов, транскрипционная регуляторная система играет основную роль в управлении и регуляции многих биологических процессов: клеточного цикла, внутриклеточного гомеостаза, дифференцировки клеток, различий в скорости их протекания, в том числе контролирует механизмы иммунного ответа [1–5].

В экспериментальных условиях показано, что транскрипционные факторы могут определять не только клеточную дифференцировку в условиях физиологии, но и процессы дедифференцировки и трансдифференцировки клеток, что, в свою очередь, может приводить к развитию патологии, занимая ключевые позиции в патогенезе. Известно, что многочисленные заболевания возникают в результате нарушений в функционировании транскрипционной регуляторной системы, в частности, около трети разнообразных нарушений анатомического развития у людей связывают с дисфункцией данных белковых молекул, при этом факторы транскрипции в большом количестве представлены среди онкогенов. Основой таких изменений могут быть как мутации самих факторов транскрипции, так и мутации в участках

их связывания с молекулой ДНК [3, 5–7]. Анализ литературы и представленные результаты исследований отчетливо демонстрируют возможность влияния на течение патологических процессов в организме путем активации или ингибирования факторов транскрипции, определяя их в качестве одних из основных молекул-мишеней при разработке лекарственных препаратов [8, 9]. Учитывая разнообразные показатели в структуре заболеваемости и смертности населения, можно сказать, что особое значение представленные данные имеют в онкологии, по этой причине в настоящее время отмечается повышенный интерес к исследованиям, посвященным роли факторов транскрипции в регуляции механизмов транскрипции при карциномах различной локализации.

Актуальность молекулярно-генетических исследований, посвященных роли факторов транскрипции при раке молочной железы (РМЖ) в настоящее время, сомнений не вызывает, поскольку обнаруживаются противоречивые данные, при этом они не всегда охватывают значимые клинические параметры, которые могли бы иметь значение относительно течения и прогноза. С учетом имеющихся в литературе данных о том, что транскрипционные факторы FOXA1, GATA3 и ELF5 регулируют связывание рецепторов ER на уровне ДНК и детерминируют дифференцировку эпителиальных клеток молочной железы, актуальным является изучение данных маркеров для понимания их роли как в патогенезе, прогнозе течения заболевания, связи с клинико-морфологическими параметрами РМЖ, так и в понимании механизмов резистентности к проводимой гормонотерапии.

В большинстве первичных опухолей и метастазах карцином молочной железы при иммуногистохимическом исследовании определяется экспрессия транскрипционного белка GATA3, который является одним из ведущих молекулярных маркеров при диагностике не только рака молочной железы, но и злокачественных опухолей других локализаций [10, 11].

GATA3 представляет собой связывающий белок транскрипционных факторов семейства GATA. Ядерные белки данного семейства содержат ДНК-связывающие домены цинкового пальца (zinc-finger), распознают нуклеотидные последовательности G-A-T-A в промоторах гена-

мишени, активируя или подавляя определенные гены. GATA3 включает в себя 6 транскрипционных факторов (GATA 1-6), содержащих общий ДНК фрагмент (A/G)GATA(A/G) и концевой цинксодеждающий домен (zinc-finger) [12]. GATA-белки можно разделить на гемопозитические (GATA1, GATA2, GATA3) и негемопозитические (GATA4, GATA5, GATA6). Известно, что дефекты белка GATA1 были обнаружены при острой мегакариоцитарной лейкемии, дефекты белка GATA2 – при апластической анемии и миелодиспластическом синдроме, удаление гена GATA3 у мышей в эксперименте приводило к гибели эмбриона в результате дефектов гемопоэза и центральной нервной системы, а факторы транскрипции GATA4, GATA5, а также GATA6 участвуют в развитии и формировании органов энтодермального происхождения и кишечной трубки зародыша [13].

Функция GATA3 важна для регуляции таких генов, как *MUC1/EMA*, принимающих участие в дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы, и регуляции генов, определяющих развитие Т-клеток [14]. Белок GATA3 играет роль в активации генов, регулирующих развитие кожи и ее придатков, в частности волосяных фолликулов, а также имеет значение в формировании структур трофобласта и эндотелиальных клеток, преимущественно в крупных сосудах [15]. GATA3 является неотъемлемым компонентом пути активации рецепторов ER (ER – рецепторы эстрогена), так как регулирует первичный фактор FOXA1 и обеспечивает связывание ER путем формирования доступности энхансера, что говорит о наличии перекрестных путей между коэкспрессируемыми генами *ER* и *GATA3* [16].

Экспериментальные исследования особенностей экспрессии GATA3 на моделях животных, клеточных линиях и образцах опухолевой ткани показали, что потеря экспрессии GATA3 коррелирует с агрессивным фенотипом опухоли при раке молочной железы. Широко используемая в качестве модели ER+ люминального РМЖ клеточная линия MCF-7 (Michigan Cancer Foundation-7) характеризуется наличием GATA3 D336Gfs*17 мутации. Направленная коррекция этой мутации в геноме методом CRISPR-Cas ассоциирована с уменьшением роста новообразования *in vivo*, а также с уменьшением размера опухоли в ксенотрансплантатах. Наоборот, введение мутации в клеточные линии люминального РМЖ G473 дикого типа (Wild-type) T47D или САМА-1 или избыточная экспрессия укороченных мутантов GATA3 в клетках линии ZR-75-1 приводили *in vivo* к увеличению роста опухоли [17, 18]. Фактор транскрипции GATA3 регулирует определенный набор генов, участвующих в дифференцировке и пролиферации клеток при раке молочной железы и играет роль в регуляции рецепторов ER и PR (PR – рецепторы прогестерона) [19]. Известно, что активация PR сопровождается снижением экспрессии GATA3 на уровне транс-

крипции и посттрансляции в клетках карциномы молочной железы посредством механизма двойной регуляции, включая метилирование на промоторе GATA3 и фосфорилирование белка, что приводит к индуцированному действию прогестерона на рост злокачественно трансформированных клеток в условиях *in vitro* и *in vivo* со снижением в дальнейшем функции GATA3 [20].

В исследовании W. Yan et al. [21] с использованием клеточных линий рака молочной железы MDA-MB-231 (GATA3-негативные, инвазивные клетки) и MCF-7 (GATA3-позитивные, неинвазивные клетки) было показано, что эктопическая экспрессия белка GATA3 в опухолях линии MDA-MB-231 способствовала приобретению клетками эпителиального фенотипа, что сопровождалось уменьшением инвазивных свойств. В таких клетках регистрировались увеличение экспрессии E-кадгерина и снижение экспрессии виментина, N-кадгерина и матриксной металлопротеиназы-9. Было отмечено, что клетки линии MDA-MB-231, экспрессирующие маркер GATA3, характеризовались наименьшими размерами первичных опухолей и отсутствием метастазов. Блокада GATA3 в опухолях клеточной линии MCF-7 запускала фибропластическую трансформацию клеток с приобретением мезенхимального фенотипа и повышала их активность в отношении инвазии, приводя к появлению фокусов отдаленного метастазирования [21].

W. Si et al. впервые установили, что при раке молочной железы белок GATA3 может принимать участие в подавлении механизмов транскрипции путем создания так называемого NuRD-комплекса, в состав которого также входят G9A и метастазирующий опухолевый антиген MTA3 (комплекс GATA3/G9A/NuRD (MTA3)). Данный комплекс способен ингибировать инвазивный потенциал опухолевых клеток *in vitro* и подавлять процессы метастазирования рака молочной железы *in vivo*. И наоборот, исследование показало подавление экспрессии NuRD-комплекса при прогрессировании рака молочной железы вследствие реализации программ эпителиально-мезенхимального перехода при активном участии таких факторов транскрипции, как Snail и Twist [22]. Фактор GATA3 может взаимодействовать с белком UTX, который представляет собой гистоновую деметилазу H3 (H3K27me2/H3K27me3), образуя комплекс GATA3-UTX. Данный комплекс ингибирует процессы эпителиально-мезенхимального перехода, процессы инвазии и метастазирование клеток РМЖ *in vitro*, а также злокачественных трансформированных клеток *in vivo* [23].

Мутация GATA3 является второй по частоте встречаемости при люминальном А подтипе (после PIK3CA) и третьей при люминальном В раке молочной железы (после PIK3CA и TP53) [24]. Потеря экспрессии этого гена-супрессора в опухоли ассоциирована с плохим прогнозом для пациенток

с карциномой данной локализации [25]. Большинство мутаций приводят к усечению белка, тогда как кластер мутаций в конце кодирующей области приводит к удлинению белка GATA3 вследствие дополнительных миссенс (бессмысленных) аминокислот [26]. Недавнее исследование M. Takaku et al. позволило определить ряд особенностей рака молочной железы с мутацией GATA3 ZnFn2 (zinc-finger). Так, в группе пациентов с подобной мутацией GATA3 в опухоли была зарегистрирована наибольшая 10-летняя выживаемость по сравнению с группой, у которой была выявлена мутация GATA3 дикого типа [27]. Известно, что высокая экспрессия GATA3 ассоциирована чаще всего с ER-положительными опухолями низкой степени злокачественности и более благоприятным прогнозом заболевания [28].

R. Mehra et al. показали, что низкий уровень экспрессии GATA3 регистрируется в случаях с высокой гистологической степенью злокачественности ткани новообразования, с наличием метастазов в лимфоузлах, с наибольшим размером первичной опухоли, а также в случаях с отрицательным гормональным статусом. У таких пациенток наблюдалась низкая общая и безрецидивная выживаемость по сравнению с больными, у которых опухоль имела высокий уровень экспрессии GATA3 [29].

В эксперименте на клеточной линии MCF-7 наличие изоформ белка GATA3 ассоциировано с резистентностью опухоли к тамоксифену [30]. В свою очередь, наличие мутаций фактора GATA3 коррелирует с лучшей общей безрецидивной выживаемостью у больных РМЖ в целом, а также у ER-положительных женщин, получавших адъювантную эндокринную терапию [31]. Кроме того, было показано, что мутации в GATA3 коррелируют с ответом опухоли на терапию ингибиторами ароматазы [32]. Это говорит о том, что мутация белка GATA3 может выступать в качестве определяющего фактора ответа на гормональное лечение РМЖ, однако имеющиеся на сегодняшний день данные о роли транскрипционного фактора GATA3 в прогнозировании ответа опухоли остаются неоднозначными.

Исследования молекулярных особенностей в отношении традиционных маркеров, в частности GCDFP15 (gross cystic disease fluid protein 15) и MGB (маммаглобин), показывающих высокую специфичность для эпителиальной дифференцировки клеток РМЖ, остаются актуальными, но необходимо отметить, что данные маркеры не обладают высокой чувствительностью, особенно по отношению к карциномам молочной железы высокой степени злокачественности. В недавних исследованиях показано, что экспрессия GATA3 является более чувствительной, чем экспрессия маркеров GCDFP15 и MGB [33]. Аналогичные данные были получены в исследовании, в котором белок GATA3 демонстрировал умеренную чувствительность (30,4 %) и высокую специфичность

(98,7 %) при дифференциальной диагностике трижды негативного РМЖ и в случаях TTF1-негативного рака легкого [34]. Поскольку транскрипционный фактор GATA3 ассоциирован с экспрессией ER при РМЖ, нельзя исключить, что данный маркер может отвечать за формирование гормон-реагирующего фенотипа опухоли и принимать участие в регуляции активации ER, тем самым определяя ответ на антиэстрогеновую терапию.

Соответственно, можно предположить, что ядерный фактор транскрипции GATA3 может быть использован в качестве молекулярно-биологического маркера для определения ответа на гормональную терапию и в конечном итоге служить фактором прогноза выживаемости пациентов с раком молочной железы.

FOXA1 (forkhead box protein A1) или гепатоцитарный ядерный фактор 3-альфа (HNF-3 α) является членом семейства ДНК-связывающих белков, который кодируется у человека геном *FOXA1*. Данный гепатоцитарный ядерный фактор регулирует в эмбриогенезе процессы обмена веществ в поджелудочной железе и способен активировать транскрипцию альбумина и транстиретина в ткани печени [35]. Описана его роль в развитии и клеточной дифференцировке тканей других локализаций, в том числе почек, легких, головного мозга, органов желудочно-кишечного тракта, молочной и предстательной железы [36]. Транскрипционные белки этого семейства часто называют «пионерскими» из-за их способности формировать связи с гетерохроматином и делать, таким образом, определенные участки генома более доступными для других факторов транскрипции [37]. В частности, FOXA1 может связываться с промоторами более 100 генов, определяющих реализацию различных процессов метаболизма и регулирующих механизмы функционирования сигнальных путей и клеточного цикла [38]. Известно, что FOXA1 и GATA3 являются ER-ассоциированными кофакторами, обеспечивающими регуляцию транскрипции, передачу внутриклеточных сигналов и связывание стероидных рецепторов ER и AR с молекулярными структурами ДНК [39]. Экспрессия ядерных факторов транскрипции в тканях, в частности экспрессия FOXA1, обусловлена способностью этих белков связываться со специфическими сайтами-мишенями на хроматине, что вызывает локальное раскручивание ДНК. В молочной железе такие изменения в молекуле ДНК позволяют хроматину становиться доступным для связи с ядерными рецепторами ER и PR, при этом в наибольшей степени оказывается зависимой от FOXA1-опосредованной доступности регуляция функционирования ER [40]. Анализ литературы показал, что мутация гена FOXA1 встречается в около 2 % случаев при РМЖ и примерно в 3 % случаев рака предстательной железы, при этом отмечается увеличение темпов роста первичной опухоли [41].

Ядерный фактор транскрипции FOXA1 рассматривают как один из основных белков, имеющих ведущее значение в механизмах канцерогенеза рака предстательной железы, в частности в механизмах активации рецепторов AR [42]. Н. Nakshatri и S. Vadve получили данные о том, что низкий уровень экспрессии FOXA1 у больных с прогрессированием РМЖ обусловлен повышением активности белков комплекса поликомб (polycomb), роль которого заключается в подавлении генов Нох посредством модуляции структуры хроматина во время эмбрионального развития [43]. В работе N. Yamaguchi et al. представлены данные о том, что транскрипционный фактор FOXA1 является маркером дифференцировки и созревания люминальных клеток в молочной железе, белок участвует в активации и пролиферации РНК опухолевых клеток, выступая в качестве онкоген-специфичного маркера [44].

При изучении роли транскрипционных факторов при раке молочной железы получены данные о том, что белок FOXA1 при карциноме указанной локализации ассоциирован с экспрессией ER. При «нокдауне» экспрессии FOXA1 происходят блокировка взаимодействия ER и хроматина, а также эстроген-индуцированная экспрессия генов, что подтверждает участие изучаемого ядерного фактора транскрипции в реализации эстроген-опосредованных сигналов в клетке, пролиферации опухолевых клеток, а также в развитии резистентности к гормонотерапии при РМЖ [45]. FOXA1 совместно с ER способствует транскрипции гена, индуцирующего дифференцировку люминальных клеток и подавляет базальноподобный фенотип опухоли. Отсутствие функциональных эффектов FOXA1 увеличивает миграционную активность и усиливает инвазивные свойства опухолевых клеток, обладающих характеристиками базального подтипа. Нельзя исключить, что FOXA1 контролирует пластичность между базальными и люминальными клетками РМЖ, не только путем индукции люминальных генов, но также путем подавления базального фенотипа и, следовательно, агрессивности [46]. Высокая экспрессия FOXA1 при люминальном РМЖ ассоциирована с хорошим ответом опухоли на гормонотерапию [40]. N. Rangel et al. подтвердили данные этих исследований, показав, что высокий уровень мРНК FOXA1 при раке молочной железы зачастую ассоциирован с более высокими показателями экспрессии рецепторов к ER и AR. Напротив, карциномы с низким уровнем мРНК FOXA1 демонстрируют более низкие показатели экспрессии гормональных рецепторов, особенно AR [47]. В литературе имеются сведения о том, что более благоприятное течение заболевания при раке молочной железы отмечается в случаях опухолей с AR+ гормональным статусом [48]. Высокий уровень позитивной экспрессии маркера FOXA1 рассматривают как индикатор хорошего прогноза при рецептор-позитивных карциномах, в том числе благоприятный прогноз регистрировался

и у пациенток, получавших в качестве терапии тамоксифен [49].

Однако в литературе относительно транскрипционного фактора FOXA1 представлены неоднозначные данные. Группа исследователей во главе с Y. Nogimoto показали, что при люминальном подтипе РМЖ хороший ответ при неoadъювантной терапии был ассоциирован с низкой экспрессией изучаемого белка, при этом при карциномах с высокими показателями экспрессии FOXA1 в опухолевых клетках, как правило, в дальнейшем развивались поздние рецидивы [50]. При изучении люминального А рака молочной железы S. De Lara et al. получены данные о том, что позитивная экспрессия FOXA1 и GATA3 при указанном молекулярно-генетическом субтипе присутствует более чем в 80 % карцином [51]. Кроме того, было высказано предположение, что фактор транскрипции FOXA1 может играть двойную роль и выступать как стимулятор опухолевого роста или как супрессор, в частности, на начальных стадиях он функционирует в качестве промотора, но при этом тормозит рост опухоли на более поздних стадиях. Отмечается, что гиперэкспрессия FOXA1, оказывая влияние на экспрессию белка p27 (ингибитор клеточного цикла, ассоциированного с BRCA1) и стимулируя экспрессию E-кадгерина, может проявлять супрессорное действие и блокировать процессы метастазирования [52].

Экспериментальные данные, полученные N. Yamaguchi et al., свидетельствуют о том, что снижение экспрессии FOXA1 может способствовать приобретению опухолевыми клетками свойств стволовых клеток, что приводит к возникновению резистентности новообразования к терапии тамоксифеном посредством индукции интерлейкина-6 (IL-6) [53]. X. Fu et al. также в эксперименте показали, что гиперэкспрессия FOXA1 в ER+ опухолях была ассоциирована с более агрессивным течением рака молочной железы, что может быть показателем возникновения нарушений в функционировании сигнальных путей при активации рецептора эстрогена и развития в дальнейшем устойчивости новообразования к гормонотерапии. Наиболее вероятно, это обусловлено перепрограммированием пути транскрипции ER через альтернативный путь (лиганд-независимый – E2 путь) с участием других факторов роста [54]. Аналогичный механизм наблюдается и при раке предстательной железы, где высокий уровень экспрессии FOXA1 в опухолевых клетках, чувствительных к андрогенам, облегчает связывание AR-хроматина в новых областях генома, не занятых AR, что, в свою очередь, способствует росту опухолевых клеток. Было показано, что гиперэкспрессия FOXA1 в опухоли ассоциирована с наименьшим временным периодом до регистрации биохимического рецидива после радикальной простатэктомии, с наличием положительных в отношении опухоли границ резекции и

с более высокой стадией процесса при постановке диагноза [55].

В одном из исследований показано наличие сложных взаимодействий между AR, ER и FOXA1 в отношении развития эндокринной резистентности, что, в первую очередь, может быть связано с изменением активации рецепторов ER при транскрипции. Известно, что длительная адьювантная терапия РМЖ вызывает возникновение в опухолевых клетках резистентности к блокирующим эффектам эндокринной терапии [56]. Мутации в домене ESR1 способствуют формированию резистентности к гормональной терапии метастатического РМЖ [57]. С. Van Poznak et al. описали случаи РМЖ, при которых экспрессия рецепторов ER в метастатических очагах была негативной, несмотря на то, что первичная опухоль была ER α -позитивной [58]. W. Schrijver et al. отмечен интересный факт, заключающийся в том, что показатель экспрессии маркера FOXA1 в плевральных метастазах был значимо ниже по сравнению с таковым в ткани первичной опухоли и отдаленных метастазов. Такая закономерность, по мнению авторов работы, указывает на потерю сигнальной оси рецепторов ER и, следовательно, может являться причиной резистентности рака молочной железы к гормональной терапии [59]. Описана роль транскрипционного фактора FOXA1 в качестве антагониста процессов эпителиально-мезенхимального перехода в злокачественных новообразованиях различной локализации, в том числе при РМЖ [60]. В одном из экспериментальных исследований с использованием клеточных линий РМЖ мезенхимального (MDA-MB-231) и эпителиального (MCF7) типов было проанализировано участие белка FOXA1 в прогрессировании эпителиально-мезенхимального перехода. Результаты работы подтверждают данные о том, что данный маркер преимущественно способствует экспрессии E-кадгерина на уровне белка путем подавления экспрессии Slug в клетках линии MCF7, соответственно, можно предположить, что ассоциация FOXA1-Slug регулирует прогрессирование эпителиально-мезенхимального перехода [61].

Необходимо отметить, что роль белка FOXA1 в оценке чувствительности РМЖ к антиэстрогеновой терапии изучена недостаточно, а имеющиеся в литературе данные немногочисленны и неоднозначны.

ELF5 (транскрипционный регулятор E74-подобный фактор 5-го типа) относится к семейству ETS-транскрипционных факторов (ET-26) и в норме физиологически связан с плацентацией, альвеологенезом, процессами дифференцировки акцинов молочной железы во время беременности и лактации [62]. Данный транскрипционный фактор рассматривается как потенциальный модулятор молекулярного подтипа РМЖ, поскольку в экспериментальных исследованиях на клеточных линиях базального подтипа рака молочной железы

показано, что блокировка ELF5 может приводить к изменениям молекулярного профиля карциномы данной локализации [63]. Отмечено, что функция ELF5 является крайне важной и первостепенной для клеток секреторного альвеолярного эпителия молочной железы, поскольку индуцирует процесс их дифференцировки во время альвеолярного морфогенеза. В ткани молочной железы с «нулевыми» мутациями рецептора пролактина, PR или Elf5 обнаруживаются почти одинаковые дефекты в развитии долек и альвеолярного эпителия. Это сходство указывает на наличие рецепторного механизма взаимодействия, что играет важную роль в развитии клеточных структур молочной железы [64]. Известно, что пролактин обеспечивает регулирование влияния фактора ELF5 на развитие ткани молочной железы, поскольку является пролактин-регулируемым геном. В одном из исследований показано, что у мышей с пролактин-рецепторной «нулевой» молочной железой в условиях *in vivo* экспрессия ELF5 была значительно снижена, при этом экспрессия рецепторов пролактина у мышей с выключенным геном ELF5 была не изменена [62].

Фактор транскрипции ELF5 является одним из ключевых в дифференцировке клеток-предшественников, участвуя изначально в развитии стволовых клеток молочной железы, а затем оказывая влияние на их дифференцировку в клетки-предшественники и далее в люминальные клетки [64]. Такие клетки-предшественники с определенным уровнем транскрипционного фактора ELF5 попадают под гормональный контроль и посредством механизмов взаимодействия с паракринными гормонами молочной железы, а также при участии мембранного белка RANKL (TNFSF11) активируют ELF5, который, в свою очередь, направляет дифференцировку в сторону ER-секреторной клеточной линии, отвечающей в норме за выработку люминальными клетками секрета [65]. По данным с J. Hattis et al., известна альтернативная функция клеток-предшественников, заключающаяся в том, что чувствительная к гормонам ER клетка может сформироваться в случае, если уровень транскрипционного белка ELF5 в ней будет находиться под контролем эстрогена [66]. S.R. Oakes et al. показали, что *in vivo* у мышей с нокаутом ELF5 (Elf5-KO) блокировка транскрипционного фактора ELF5 приводит к нарушению физиологических процессов созревания ткани молочной железы, а также процессов альвеологенеза и лактации [64].

В литературе представлены данные о том, что изучаемый транскрипционный фактор ассоциирован с процессами неоангиогенеза и эпителиально-мезенхимального перехода в ткани новообразования, соответственно, сопряжен с механизмами опухолевой инвазии и метастазирования. Экспериментально показано, что высокий уровень экспрессии фактора ELF5 в дифференцированной клеточной линии люминальных клеток

ингибирует эпителиально-мезенхимальный переход посредством прямого угнетения транскрипции фактора Snail2/Slug, являющегося индуктором процесса эпителиально-мезенхимального перехода. В случаях потери описанными клетками экспрессии фактора ELF5 отмечается активация процессов эпителиально-мезенхимального перехода посредством увеличения функциональной активности мезенхимальных стволовых клеток, зависящая от состояния фактора Snail2. Соответственно, можно говорить, что ELF5 является ключевым регулятором механизмов не только в реализации клеточной дифференцировки во время нормального развития молочной железы, но и в процессах приобретения злокачественно трансформированными эпителиальными клетками мезенхимальных свойств, определяющих метастазирование при раке молочной железы [67, 68]. Однако анализ литературы показал наличие сведений о том, что повышенная экспрессия ELF5 при люминальном А подтипе РМЖ ассоциирована с наиболее коротким периодом развития метастазов, с низкой общей выживаемостью, а также с худшим ответом опухоли на терапию [69]. М. Kalyuga et al. представлены данные, указывающие на то, что изучаемый белок обеспечивает ключевую транскрипционную детерминанту молекулярного подтипа рака молочной железы. ELF5 может подавлять экспрессию ER и фактора транскрипции FOXA1, которые участвуют в дифференцировке люминальных клеток, при этом снижение уровня ELF5 способствует развитию клаудин-подобного РМЖ, характеризующегося приобретением люминальными клетками резистентности к антиэстрогенам [63]. В исследовании определенным образом отобранных случаев клеточной линии MCF-7, обработанных тамоксифеном в течение 6 мес, показано, что метилирование гена ELF5 в линиях с PR-позитивной первичной опухолью, имеющих резистентный к антиэстрогенной терапии рецидив, может иметь значение относительно возможности выделения пациенток для индивидуального лечения на ранних стадиях заболевания [70]. F. Omata et al. показали, что уровень экспрессии

Elf5 в инвазивном и неинвазивном трижды негативном РМЖ является неблагоприятным прогностическим фактором, независимым от других клинико-патологических характеристик. В частности, низкий уровень экспрессии ELF5, особенно в EGFR- и CK5/6- карциномах молочной железы, был ассоциирован с низкой общей и безрецидивной выживаемостью [71].

Необходимо сказать, что есть работы, посвященные исследованию фактора транскрипции ELF5 при карциномах других локализаций. Имеются данные, что при раке предстательной железы ELF5 способен ингибировать эпителиально-мезенхимальный переход за счет связывания с белком SMAD3, нарушая механизмы фосфорилирования и тем самым блокируя сигналы трансформирующего фактора роста TGF- β [72]. Результаты других исследователей указывают на тот факт, что функциональная активность белка ELF5 скорее определяет более злокачественный фенотип опухолевых клеток при раке простаты [73]. Карциномы мочевого пузыря и почек характеризуются потерей экспрессии фактора транскрипции ELF5 [74, 75]. Кроме того, известно, что при эндометриальной карциноме повышенная регуляция ELF5 связана с более высокой стадией заболевания [76].

Таким образом, отсутствие эффекта от гормонотерапии тамоксифеном может быть связано с активацией различных транскрипционных факторов. В настоящее время данных об экспрессионных характеристиках и взаимодействии между транскрипционными факторами ELF5, FOXA1 и GATA3 у пациенток РМЖ, в том числе при люминальных субтипах, недостаточно. Изучение параметров экспрессии факторов транскрипции, а также их взаимосвязи с механизмами опухолевой прогрессии позволит повысить информативность иммуноморфологического исследования, с большей долей вероятности предполагать эффективность гормонотерапии и, следовательно, планировать адекватную тактику лечения и прогнозировать исход заболевания при раке молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Simon I., Barnett J., Hannett N., Harbison C.T., Rinaldi N.J., Volkert T.L., Wyrick J.J., Zeitlinger J., Gifford D.K., Jaakkola T.S., Young R.A. Serial regulation of transcriptional regulators in the yeast cell cycle. *Cell*. 2001 Sep 21; 106(6): 697–708. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00494-9.
2. Accili D., Arden K.C. FoxOs at the crossroads of cellular metabolism, differentiation, and transformation. *Cell*. 2004 May 14; 117(4): 421–6. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00452-0.
3. Vaquerizas J.M., Kummerfeld S.K., Teichmann S.A., Luscombe N.M. A census of human transcription factors: function, expression and evolution. *Nat Rev Genet*. 2009 Apr; 10(4): 252–63. doi: 10.1038/nrg2538.
4. Singh M., Ding Y., Zhang L.Y., Song D., Gong Y., Adams S., Ross D.S., Wang J.H., Grover S., Doval D.C., Shao C., He Z.L., Chang V., Chin W.W., Deng F.M., Singh B., Zhang D., Xu R.L., Lee P. Distinct breast cancer subtypes in women with early-onset disease across races. *Am J Cancer Res*. 2014; 4(4): 337–52.
5. Lambert S.A., Jolma A., Campitelli L.F., Das P.K., Yin Y., Albu M., Chen X., Taipale J., Hughes T.R., Weirauch M.T. The Human Transcription Factors. *Cell*. 2018 Feb 8; 172(4): 650–665. doi: 10.1016/j.cell.2018.01.029.

6. Boyadjiev S.A., Jabs E.W. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) as a knowledgebase for human developmental disorders. *Clin Genet*. 2000 Apr; 57(4): 253–66. doi: 10.1034/j.1399-0004.2000.570403.x.
7. Furney S.J., Higgins D.G., Ouzounis C.A., López-Bigas N. Structural and functional properties of genes involved in human cancer. *BMC Genomics*. 2006 Jan 11; 7: 3. doi: 10.1186/1471-2164-7-3.
8. Papavassiliou K.A., Papavassiliou A.G. Transcription factor drug targets. *J Cell Biochem*. 2016 May; 117(12): 2693–2696. doi: 10.1002/jcb.25605.
9. Hagenbuchner J., Ausserlechner M.J. Targeting transcription factors by small compounds Current strategies and future implications. *Biochem Pharmacol*. 2016 May; 107: 1–13. doi: 10.1016/j.bcp.2015.12.006.
10. Liu H., Shi J., Wilkerson M.L., Lin F. Immunohistochemical evaluation of GATA3 expression in tumors and normal tissues: a useful immunomarker for breast and urothelial carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 2012 Jul; 138(1): 57–64. doi: 10.1309/AJCP5UAFMSA9ZQBZ.
11. Braxton D.R., Cohen C., Siddiqui M.T. Utility of GATA3 immunohistochemistry for diagnosis of metastatic breast carcinoma in cytology specimens. *Diagn Cytopathol*. 2015 Aug; 43(4): 271–7. doi: 10.1002/dc.23206.

12. Zheng R., Blobel G.A. GATA Transcription Factors and Cancer. *Genes Cancer*. 2010 Dec; 1(12): 1178–1188. doi: 10.1177/1947601911404223.
13. Lentjes M.H.F.M., Niessen H.E.C., Akiyama Y., de Bruijne A.P., Melotte V., van Engeland M. The emerging role of GATA transcription factors in development and disease. *Expert Rev Mol Med*. 2016 Mar; 18:e3. doi: 10.1017/erm.2016.2.
14. Miettinen M., McCue P.A., Sarlomo-Rikala M., Rys J., Czapiewski P., Wazny K., Langfort R., Waloszczyk P., Biernat W., Lasota J., Wang Z. GATA3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology: a systematic analysis of 2500 epithelial and nonepithelial tumors. *Am J Surg Pathol*. 2014 Jan; 38(1): 13–22. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182a0218f.
15. Sellheyer K., Krahl D. Expression pattern of GATA-3 in embryonic and fetal human skin suggests a role in epidermal and follicular morphogenesis. *J Cutan Pathol*. 2010 Mar; 37(3): 357–361. doi: 10.1111/j.1600-0560.2009.01416.x.
16. Theodorou V., Stark R., Menon S., Carroll J.S. GATA3 acts upstream of FOXA1 in mediating ESR1 binding by shaping enhancer accessibility. *Genome Res*. 2013 Jan; 23(1): 12–22. doi: 10.1101/gr.139469.112.
17. Gustin J.P., Miller J., Farag M., Rosen D.M., Thomas M., Scharpf R.B., Lauring J. GATA3 frameshift mutation promotes tumor growth in human luminal breast cancer cells and induces transcriptional changes seen in primary GATA3 mutant breast cancers. *Oncotarget*. 2017 Oct 20; 8(61): 103415–427. doi: 10.18632/oncotarget.21910.
18. Emmanuel N., Lofgren K.A., Peterson E.A., Meier D.R., Jung E.H., Kenny P.A. Mutant GATA3 Actively Promotes the Growth of Normal and Malignant Mammary Cells. *Anticancer Res*. 2018; 38(8): 4435–41. doi: 10.21873/anticancer.12745.
19. Fang S.H., Chen Y., Weigel R.J. GATA-3 as a marker of hormone response in breast cancer. *J Surg Res*. 2009 Dec; 157(2): 290–5. doi: 10.1016/j.jss.2008.07.015.
20. Izzo F., Mercogliano F., Venturutti L., Tkach M., Inurrigarro G., Schillaci R., Cerchiotti L., Elizalde V.P., Proietti C. Progesterone receptor activation down regulates GATA3 by transcriptional repression and increased protein turnover promoting breast tumor growth. *Breast Cancer Res*. 2014 Dec; 16: 491. doi: 10.1186/s13058-014-0491-x.
21. Yan W., Cao Q.J., Arenas R.B., Bentley B., Shao R. GATA3 inhibits breast cancer metastasis through the reversal of epithelial-mesenchymal transition. *J Biol Chem*. 2010 Apr; 285(18): 14042–51. doi: 10.1074/jbc.M110.105262.
22. Si W., Huang W., Zheng Y., Yang Y., Liu X., Shan L., Zhou X., Wang Y., Su D., Gao J., Yan R., Han X., Li W., He L., Shi L., Xuan C., Liang J., Sun L., Wang Y., Shang Y. Dysfunction of the reciprocal feedback loop between GATA3- and ZEB2-nucleated repression programs contributes to breast cancer metastasis. *Cancer Cell*. 2015 Jun; 27(6): 822–836. doi: 10.1016/j.ccell.2015.04.011.
23. Yu W., Huang W., Yang Y., Qiu R., Zeng Y., Hou Y., Sun G., Shi H., Leng S., Feng D., Chen Y., Wang S., Teng X., Yu H., Wang Y. GATA3 recruits UTX for gene transcriptional activation to suppress metastasis of breast cancer. *Cell Death Dis*. 2019 Nov 4; 10(11): 832. doi: 10.1038/s41419-019-2062-7.
24. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012; 490(7418): 61–70. doi: 10.1038/nature11412.
25. Pereira B., Chin S.F., Rueda O.M., Vollan H.K., Provenzano E., Bardwell H.A., Pugh M., Jones L., Russell R., Sammut S.J., Tsui D.W., Liu B., Dawson S.J., Abraham J., Northern H., Peden J.F., Mukherjee A., Turashvili G., Green A.R., McKinney S., Oloumi A., Shah S., Rosenfeld N., Murphy L., Bentley D.R., Ellis I.O., Purushotham A., Pinder S.E., Borresen-Dale A.L., Earl H.M., Pharoah P.D., Ross M.T., Aparicio S., Caldas C. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes. *Nat Commun*. 2016 May 10; 7: 11479. doi: 10.1038/ncomms11479.
26. Mair B., Konopka T., Kerzendorfer C., Sleiman K., Salic S., Serra V., Muellner M.K., Theodorou V., Nijman S.M. Gain- and Loss-of-Function Mutations in the Breast Cancer Gene GATA3 Result in Differential Drug Sensitivity. *PLoS Genet*. 2016 Sep 2; 12(9): e1006279. doi: 10.1371/journal.pgen.1006279.
27. Takaku M., Grimm S.A., Roberts J.D., Chrysovergis K., Bennett B.D., Myers P., Perera L., Tucker C.J., Perou C.M., Wade P.A. GATA3 zinc finger 2 mutations reprogram the breast cancer transcriptional network. *Nat Commun*. 2018 Mar 13; 9(1): 1059. doi: 10.1038/s41467-018-03478-4.
28. Gonzalez R.S., Wang J., Kraus T., Sullivan H., Adams A.L., Cohen C. GATA-3 expression in male and female breast cancers: comparison of clinicopathologic parameters and prognostic relevance. *Hum Pathol*. 2013 Jun; 44(6): 1065–70. doi: 10.1016/j.humpath.2012.09.010.
29. Mehra R., Varambally S., Ding L., Shen R., Sabel M.S., Ghosh D., Chinnaiyan A.M., Kleer C.G. Identification of GATA3 as a breast cancer prognostic marker by global gene expression meta-analysis. *Cancer Res*. 2005 Dec 15; 65(24): 11259–64. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2495.
30. Viedma-Rodríguez R., Baiza-Gutman L., Salamanca-Gómez F., Diaz-Zaragoza M., Martínez-Hernández G., Ruiz Esparza-Garrido R., Velázquez-Flores M.A., Arenas-Aranda D. Mechanisms associated with resistance to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer (review). *Oncol Rep*. 2014 Jul; 32(1): 3–15. doi: 10.3892/or.2014.3190.
31. Jiang Y.Z., Yu K.D., Zuo W.J., Peng W.T., Shao Z.M. GATA3 mutations define a unique subtype of luminal-like breast cancer with improved survival. *Cancer*. 2014 May 1; 120(9): 1329–37. doi: 10.1002/cncr.28566.
32. Ellis M.J., Ding L., Shen D., Luo J., Suman V.J., Wallis J.W., Van Tine B.A., Hoog J., Goiffon R.J., Goldstein T.C., Ng S., Lin L., Crowder R., Snider J., Ballman K., Weber J., Chen K., Koboldt D.C., Kandoth C., Schierding W.S., McMichael J.F., Miller C.A., Lu C., Harris C.C., McLellan M.D., Wendl M.C., DeSchryver K., Allred D.C., Esserman L., Unzeitig G., Margenthaler J., Babiera G.V., Marcom P.K., Guenther J.M., Leitch M., Hunt K., Olson J., Tao Y., Maher C.A., Fulton L.L., Fulton R.S., Harrison M., Oberkfell B., Du F., Demeter R., Vickery T.L., Elhammali A., Piwnica-Worms H., McDonald S., Watson M., Dooling D.J., Ota D., Chang L.W., Bose R., Ley T.J., Piwnica-Worms D., Stuart J.M., Wilson R.K., Mardis E.R. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. *Nature*. 2012 Jun 10; 486(7403): 353–60. doi: 10.1038/nature11143.
33. Sangoi A.R., Shrestha B., Yang G., Mego O., Beck A.H. The Novel Marker GATA3 is Significantly More Sensitive Than Traditional Markers Mammaglobin and GCDFP15 for Identifying Breast Cancer in Surgical and Cytology Specimens of Metastatic and Matched Primary Tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2016 Apr; 24(4): 229–37. doi: 10.1097/PAI.0000000000000186.
34. Laurent E., Begueret H., Bonhomme B., Veillon R., Thumerel M., Velasco V., Brouste V., Hoppe S., Fournier M., Grellety T., MacGrogan G. SOX10, GATA3, GCDFP15, Androgen Receptor, and Mammaglobin for the Differential Diagnosis Between Triple-negative Breast Cancer and TTF1-negative Lung Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2019 Mar; 43(3): 293–302. doi: 10.1097/PAS.00000000000001216.
35. Hannehalli S., Kaestner K.H. The evolution of Fox genes and their role in development and disease. *Nat Rev Genet*. 2009 Apr; 10(4): 233–40. doi: 10.1038/nrg2523.
36. Bernardo G.M., Keri R.A. FOXA1: a transcription factor with parallel functions in development and cancer. *Biosci Rep*. 2012; 32(2): 113–30. doi: 10.1042/BSR20110046.
37. Robinson J.L., Holmes K.A., Carroll J.S. FOXA1 mutations in hormone-dependent cancers. *Front Oncol*. 2013; 3: 20. doi: 10.3389/fonc.2013.00020.
38. Zhang G., Zhao Y., Liu Y., Kao L.P., Wang X., Skerry B., Li Z. FOXA1 defines cancer cell specificity. *Sci Adv*. 2016 Mar; 2(3): e1501473. doi: 10.1126/sciadv.1501473.
39. Carroll J.S. Mechanisms of oestrogen receptor (ER) gene regulation in breast cancer. *Eur. J. Endocrinol*. 2016 Jul; 75(1): 41–9. doi: 10.1530/EJE-16-0124.
40. Hurtado A., Holmes K.A., Ross-Innes C.S., Schmidt D., Carroll J.S. FOXA1 is a key determinant of estrogen receptor function and endocrine response. *Nat Genet*. 2011 Jan; 43(1): 27–33. doi: 10.1038/ng.730.
41. Barbieri C.E., Baca S.C., Lawrence M.S., Demichelis F., Blattner M., Theurillat J.P., White T.A., Stojanov P., Van Allen E., Stransky N., Nickerson G., Chae S.S., Boysen G., Auclair D., Onofrio R.C., Park K., Kitabayashi N., MacDonald T.Y., Sheikh K., Vuong T., Guiducci C., Cibulskis K., Sivachenko A., Carter S.L., Saksena G., Voet D., Hussain W.M., Ramos A.H., Winckler W., Redman M.C., Ardlie K., Tewari A.K., Mosquera J.M., Rupp N., Wild P.J., Moch H., Morrissey C., Nelson P.S., Kantoff P., Gabriel S.B., Golub T.R., Meyerson M., Lander E.S., Getz G., Rubin M., Garraway L.A. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. *Nat Genet*. 2012 May; 44(6): 685–9. doi: 10.1038/ng.2279.
42. Yang Y.A., Yu J. Current perspectives on FOXA1 regulation of androgen receptor signaling and prostate cancer. *Genes Dis*. 2015 Jun; 2(2): 144–151. doi: 10.1016/j.gendis.2015.01.003.
43. Nakshatri H., Badve S. FOXA1 in breast cancer. *Expert Rev Mol Med*. 2009 Mar; 11:e8. doi: 10.1017/S1462399409001008.
44. Yamaguchi N., Ito E., Azuma S., Honma R., Yanagisawa Y., Nishikawa A., Kawamura M., Imai J., Tatsuta K., Inoue J., Semba K., Watanabe S. FoxA1 as a lineage-specific oncogene in luminal type breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008 Jan; 365(4): 711–7. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.11.064.
45. Shigekawa T., Ijichi N., Ikeda K., Horie-Inoue K., Shimizu C., Saji S., Aogi K., Tsuda H., Osaki A., Saeki T., Inoue S. FOXP1, an estrogen-inducible transcription factor, modulates cell proliferation in breast cancer cells and 5-year recurrence-free survival of patients with tamoxifen-treated breast cancer. *Horm Cancer*. 2011 Oct; 2(5): 286–97. doi: 10.1007/s12672-011-0082-6.
46. Bernardo G.M., Bebek G., Ginther C.L., Sizemore S.T., Lozada K.L., Miedler J.D., Anderson L.A., Godwin A.K., Abdul-Karim F.W., Slamon D.J., Keri R.A. FOXA1 represses the molecular phenotype of basal breast cancer cells. *Oncogene*. 2013 Jan; 32(5): 554–63. doi: 10.1038/onc.2012.62.

47. Rangel N., Fortunati N., Osella-Abate S., Annaratone L., Isella C., Catalano M.G., Rinella L., Metovic J., Boldorini R., Balmativila D., Ferrando P., Marano F., Cassoni P., Sapino A., Castellano I. FOXA1 and AR in invasive breast cancer: new findings on their co-expression and impact on prognosis in ER-positive patients. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 703. doi: 10.1186/s12885-018-4624-y.
48. Bozovic-Spasojevic I., Zardavas D., Brohee S., Ameye L., Fumagalli D., Ades F., de Azambuja E., Bareche Y., Piccart M., Paesmans M., Sotiriou S. The prognostic role of androgen receptor in patients with early-stage breast cancer: a meta-analysis of clinical and gene expression data. *Clin Cancer Res*. 2017 Jun; 23(11): 2702–2712. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0979.
49. Hisamatsu Y., Tokunaga E., Yamashita N., Akiyoshi S., Okada S., Nakashima Y., Taketani K., Aishima S., Oda Y., Morita M., Maehara Y. Impact of GATA-3 and FOXA1 expression in patients with hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer. *Breast cancer*. 2015; 22(5): 520–8. doi: 10.1007/s12282-013-0515-x.
50. Horimoto Y., Arakawa A., Harada-Shoji N., Sonoue H., Yoshida Y., Himuro T., Igari F., Tokuda E., Mamat O., Tanabe M., Hino O., Saito M. Low FOXA1 expression predicts good response to neo-adjuvant chemotherapy resulting in good outcomes for luminal HER2-negative breast cancer cases. *Br J Cancer*. 2015 Jan; 112(2): 345–51. doi: 10.1038/bjc.2014.595.
51. De Lara S., Nyqvist J., Werner Rönnerman E., Helou K., Kenne Sarenmalm E., Einbeigi Z., Karlsson P., Parris T.Z., Kovács A. The prognostic relevance of FOXA1 and Nestin expression in breast cancer metastases: a retrospective study of 164 cases during a 10-year period (2004-2014). *BMC Cancer*. 2019 Feb; 19(1): 187. doi: 10.1186/s12885-019-5373-2.
52. Jing X., Liang H., Hao C., Hongxia L., Cui X. Analyses of an epigenetic switch involved in the activation of pioneer factor FOXA1 leading to the prognostic value of estrogen receptor and FOXA1 co-expression in breast cancer. *Aging (Albany NY)*. 2019 Sep 28; 11(18): 7442–7456. doi: 10.18632/aging.102250.
53. Yamaguchi N., Nakayama Y., Yamaguchi N. Down-regulation of Forkhead box protein A1 (FOXA1) leads to cancer stem cell-like properties in tamoxifen-resistant breast cancer cells through induction of interleukin-6. *J Biol Chem*. 2017 May; 292(20): 8136–8148. doi: 10.1074/jbc.M116.763276.
54. Fu X., Jeselsohn R., Pereira R., Hollingsworth E.F., Creighton C.J., Li F., Shea M., Nardone A., De Angelis C., Heiser L.M., Anur P., Wang N., Grasso C.S., Spellman P.T., Griffith O.L., Tsimelzon A., Gutierrez C., Huang S., Edwards D.P., Trivedi M.V., Rimawi M.F., Lopez-Terrada D., Hilsenbeck S.G., Gray J.W., Brown M., Osborne C.K., Schiff R. FOXA1 overexpression mediates endocrine resistance by altering the ER transcriptome and IL-8 expression in ER-positive breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016 Oct; 113(43): 6600–6609. doi: 10.1073/pnas.1612835113.
55. Robinson J.L., Hickey T.E., Warren A.Y., Vowler S.L., Carroll T., Lamb A.D., Papoutsoglou N., Neal D.E., Tilley W.D., Carroll J.S. Elevated levels of FOXA1 facilitate androgen receptor chromatin binding resulting in a CRPC-like phenotype. *Oncogene*. 2014; 33(50): 5666–74. doi: 10.1038/onc.2013.508.
56. Robinson D.R., Wu Y.M., Vats P., Su F., Lonigro R.J., Cao X., Kalyana-Sundaram S., Wang R., Ning Y., Hodges L., Gursky A., Siddiqui J., Tomlins S.A., Roychowdhury S., Pienta K.J., Kim S.Y., Roberts J.S., Rae J.M., Van Poznak C.H., Hayes D.F., Chugh R., Kunju L.P., Talpaz M., Schott A.F., Chinnaiyan A.M. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat Genet*. 2013 Dec; 45(12): 1446–51. doi: 10.1038/ng.2823.
57. Jeselsohn R., De Angelis C., Brown M., Schiff R. The Evolving Role of the Estrogen Receptor Mutations in Endocrine Therapy-Resistant Breast Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2017 May; 19(5): 35. doi: 10.1007/s11912-017-0591-8.
58. Van Poznak C., Somerfield M.R., Bast R.C., Cristofanilli M., Goetz M.P., Gonzalez-Angulo A.M., Hicks D.G., Hill E.G., Liu M.C., Lucas W., Mayer L.A., Mennel R.G., Symmans W.F., Hayes D.F., Harris L.N. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women with Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2015 Aug; 33(24): 2695–704. doi: 10.1200/JCO.2015.61.1459.
59. Schrijver W., Schuurman K., van Rossum A., Droog M., Jeronimo C., Salta S., Henrique R., Wesseling J., Moelans C., Linn S.C., van den Heuvel M., van Diest P., Zwart W. FOXA1 levels are decreased in pleural breast cancer metastases after adjuvant endocrine therapy, and this is associated with poor outcome. *Mol Oncol*. 2018 Nov; 12(11): 1884–94. doi: 10.1002/1878-0261.12353.
60. Wang W., Yi M., Chen S., Li J., Li G., Yang J., Zheng P., Zhang H., Xiong W., McCarthy J.B., Li G., Li X., Xiang B. Significance of the NOR1-FOXA1/HDAC2-Slug regulatory network in epithelial-mesenchymal transition of tumor cells. *Oncotarget*. 2016; 7(13): 16745–59. doi: 10.18632/oncotarget.7778.
61. Anzai E., Hirata K., Shibasaki M., Yamada C., Morii M., Honda T., Yamaguchi N., Yamaguchi N. FOXA1 Induces E-Cadherin Expression at the Protein Level via Suppression of Slug in Epithelial Breast Cancer Cells. *Biol Pharm Bull*. 2017; 40(9): 1483–1489. doi: 10.1248/bpb.b17-00307.
62. Choi Y.S., Chakrabarti R., Escamilla-Hernandez R., Sinha S. Elf5 conditional knockout mice reveal its role as a master regulator in mammary alveolar development: failure of Stat5 activation and functional differentiation in the absence of Elf5. *Dev Biol*. 2009 May; 329(2): 227–41. doi: 10.1016/j.ydbio.2009.02.032.
63. Kalyuga M., Gallego-Ortega D., Lee H.J., Roden D.L., Cowley M.J., Caldon C.E., Stone A., Allerdice S.L., Valdes-Mora F., Launchbury R., Statham A.L., Armstrong N., Alles M.C., Young A., Egger A., Au W., Piggitt C.L., Evans C.J., Ledger A., Brummer T., Oakes S.R., Kaplan W., Gee J.M., Nicholson R.I., Sutherland R.L., Swarbrick A., Naylor M.J., Clark S.J., Carroll J.S., Ormandy C.J. ELF5 suppresses estrogen sensitivity and underpins the acquisition of antiestrogen resistance in luminal breast cancer. *PLoS Biol*. 2012; 10(12): e1001461. doi: 10.1371/journal.pbio.1001461.
64. Oakes S.R., Naylor M.J., Asselin-Labat M.L., Blazek K.D., Gardiner-Garden M., Hilton H.N., Kazlauskas M., Pritchard M.A., Chodosh L.A., Pfeiffer P.L., Lindeman G.J., Visvader J.E., Ormandy C.J. The Ets transcription factor Elf5 specifies mammary alveolar cell fate. *Genes Dev*. 2008 Mar; 22(5): 581–6. doi: 10.1101/gad.1614608.
65. Tanos T., Sflomos G., Echeverria P.C., Ayyanan A., Gutierrez M., Delaloye J.F., Raffoul W., Fiche N., Dougall T., Schneider P., Yalcin-Ozysal O., Briskin C. Progesterone/RANKL is a major regulatory axis in the human breast. *Sci Transl Med*. 2013 Apr; 5(182): 182ra55. doi: 10.1126/scitranslmed.3005654.
66. Harris J., Stanford P.M., Sutherland K., Oakes S.R., Naylor M.J., Robertson F.G., Blazek K.D., Kazlauskas M., Hilton H.N., Wittlin S., Alexander W.S., Lindeman G.J., Visvader J.E., Ormandy C.J. Socs2 and elf5 mediate prolactin-induced mammary gland development. *Mol Endocrinol*. 2006 May; 20(5): 1177–87. doi: 10.1210/me.2005-0473.
67. Battula V.L., Evans K.W., Hollier B.G., Shi Y., Marini F.C., Ayyanan A., Wang R.Y., Briskin C., Guerra R., Andreeff M., Mani S.A. Epithelial-mesenchymal transition-derived cells exhibit multilineage differentiation potential similar to mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2010; 28(8): 1435–45. doi: 10.1002/stem.467.
68. Chakrabarti R., Hwang J., Andres Blanco M., Wei Y., Lukačičin M., Romano R.A., Smalley K., Liu S., Yang Q., Ibrahim T., Mercatali L., Amadori D., Haffty B.G., Sinha S., Kang Y. Elf5 inhibits the epithelial-mesenchymal transition in mammary gland development and breast cancer metastasis by transcriptionally repressing Snail2. *Nat Cell Biol*. 2012; 14(11): 1212–22. doi: 10.1038/ncb2607.
69. Gallego-Ortega D., Ledger A., Roden D.L., Law A.M., Magenau A., Kikhtyak Z., Cho C., Allerdice S.L., Lee H.J., Valdes-Mora F., Herrmann D., Salomon R., Young A.I., Lee B.Y., Sergio C.M., Kaplan W., Piggitt C., Conway J.R., Rabinovich B., Millar E.K., Oakes S.R., Chitanova T., Swarbrick A., Naylor M.J., O'Toole S., Green A.R., Timpson P., Gee J.M., Ellis I.O., Clark S.J., Ormandy C.J. ELF5 Drives Lung Metastasis in Luminal Breast Cancer through Recruitment of Gr1+ CD11b+ Myeloid-Derived Suppressor Cells. *PLoS Biol*. 2015 Dec; 13(12): e1002330. doi: 10.1371/journal.pbio.1002330.
70. Fitzgerald L.M., Browne E.P., Christie K.D., Punska E.C., Simmons L.O., Williams K.E., Pentecost B.T., Jawale R., Otis C.N., Arcaro K.F. ELF5 and DOK7 regulation in anti-estrogen treated cells and tumors. *Cancer Cell Int*. 2016 Feb; 16: 8. doi: 10.1186/s12935-016-0282-9.
71. Omata F., McNamara K.M., Suzuki K., Abe E., Hirakawa H., Ishida T., Ohuchi N., Sasano H. Effect of the normal mammary differentiation regulator ELF5 upon clinical outcomes of triple negative breast cancers patients. *Breast Cancer*. 2018. Jul; 25(4): 489–496. doi: 10.1007/s12282-018-0842-z.
72. Yao B., Zhao J., Li Y., Li H., Hu Z., Pan P., Zhang Y., Du E., Liu R., Xu Y. Elf5 inhibits TGF- β -driven epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer by repressing SMAD3 activation. *Prostate*. 2015; 75(8): 872–82. doi: 10.1002/pros.22970.
73. Xie B.X., Zhang H., Wang J., Pang B., Wu R.Q., Qian X.L., Yu L., Li S.H., Shi Q.G., Huang C.F., Zhou J.G. Analysis of differentially expressed genes in LNCaP prostate cancer progression model. *J Androl*. 2011; 32(2): 170–82. doi: 10.2164/jandrol.109.008748.
74. Wu B., Cao X., Liang X., Zhang X., Zhang W., Sun G., Wang D. Epigenetic regulation of Elf5 is associated with epithelial-mesenchymal transition in urothelial cancer. *PLoS One*. 2015; 10(1): e0117510. doi: 10.1371/journal.pone.0117510.
75. Lapinskas E.J., Svobodova S., Davis I.D., Cebon J., Hertzog P.J., Pritchard M.A. The Ets transcription factor ELF5 functions as a tumor suppressor in the kidney. *Twin Res Hum Genet*. 2011; 14(4): 316–22. doi: 10.1375/twin.14.4.316.
76. Risinger J.L., Maxwell G.L., Chandramouli G.V., Jazaeri A., Aprelikova O., Patterson T., Berchuck A., Barrett J.C. Microarray analysis reveals distinct gene expression profiles among different histologic types of endometrial cancer. *Cancer Res*. 2003 Jan; 63(1): 6–11.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Васильченко Дмитрий Владимирович, ассистент кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8250-2606. AuthorID (РИНЦ): 878452. Researcher ID (WOS): G-8899-2019. ORCID: 0000-0002-9780-0770. E-mail: vasilchenkodmitry1991@gmail.com.

Крахмаль Надежда Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1543-6546. AuthorID (РИНЦ): 714598. Researcher ID (WOS): S-3799-2016. ORCID: 0000-0002-1909-1681.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2442-4720. AuthorID (РИНЦ): 607923. Researcher ID (WOS): S-3789-2016. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Завьялова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1229-0323. AuthorID (РИНЦ): 323615. Researcher ID (WOS): C-8580-2012. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

ВКЛАД АВТОРОВ

Васильченко Дмитрий Владимирович: разработка концепции и дизайна, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста.

Крахмаль Надежда Валерьевна: сбор и обработка материала, участие в разработке концепции и дизайна, работа с базами данных, оформление рукописи.

Вторушин Сергей Владимирович: разработка концепции, дизайна и структуры, анализ интеллектуального содержания статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Завьялова Марина Викторовна: разработка концепции и дизайна, редактирование окончательного варианта статьи, проверка интеллектуального содержания статьи.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Гранта Президента НШ-2701.2020.7 «Разработка новых подходов к прогнозированию течения карцином молочной железы и легких с учетом морфологической и молекулярно-генетической гетерогенности опухоли».

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitrii V. Vasilchenko, MD, Assistant Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): G-8899-2019. ORCID: 0000-0002-9780-0770. E-mail: vasilchenkodmitry1991@gmail.com.

Nadezhda V. Krakhamal, MD, PhD, Associate Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3799-2016. ORCID: 0000-0002-1909-1681.

Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Marina V. Zavyalova, MD, DSc, Professor, Head of Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8580-2012. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

AUTHOR CONTRIBUTION

Dmitrii V. Vasilchenko: study conception and design, data collection and analysis, data interpretation, writing of the manuscript.

Nadezhda V. Krakhamal: data collection and analysis, study conception and design, drafting of the manuscript.

Sergey V. Vtorushin: study conception and design, critical revision for the important intellectual content, final approval of the manuscript.

Marina V. Zavyalova: study conception and design, editing of the final version of the manuscript, critical revision for the important intellectual content.

Funding

The study was supported by the Grant of the President 2701.2020.7 «Development of new approaches in predicting breast and lung cancer prognosis considering the morphological and molecular genetic heterogeneity of the tumor».

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.