

Л.Г. Бучинська,
Н.М. Глуценко,
Н.П. Юрченко

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.04.269>

БІОІНФОРМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ МОЛЕКУЛЯРНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ РАКУ ЕНДОМЕТРІЮ ТА МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, АСОЦІЙОВАНИХ З ESR1

Ключові слова: рак ендометрію, рак молочної залози, ESR1, біоінформатичні бази даних, експресія генів на рівні мРНК та білка.

Мета: оцінити патерн експресії генів, асоційованих з ESR1 у прогресії раку ендометрію і молочної залози. **Об'єкт і методи:** білок-білкові взаємодії, асоційовані з ERα у раку ендометрію (PE) та молочної залози (PM3) оцінено на основі бази даних STRING v. 12.0. З використанням інтерактивних баз даних GEPIA2 та UALCAN досліджено експресію генів, які асоційовані з ESR1 у PE і PM3 на рівні мРНК та білка, відповідно. **Результати:** визначено гени (score > 0,9), що асоційовані з ESR1, як у пухлинних клітинах PE, так і PM3 (SRC, CCND1, TP53, PGR, FN1, HIF1A, AKT1). Встановлено, що низькі значення експресії мРНК CCND1, PGR та високі SRC, FN1 у PE і PM3 асоціюються із несприятливим прогнозом перебігу цих онкопатологій. Показано, що нижча 5-річна виживаність для хворих на PE спостерігається при більш низькій експресії TP53, тоді як для хворих на PM3 при більш високій експресії такого показника. **Висновки:** на основі прогностичного моделювання визначені взаємодії досліджених генів, асоційованих з ESR1. Оцінено їх експресію на рівнях білків і мРНК в PE і PM3, що пов'язана з прогресуванням цих форм раку. Такий біоінформатичний аналіз є теоретичним підґрунтям для подальшої валідації панелі потенційних біомаркерів як інформативних прогностичних показників, що асоційовані з особливостями онкогенезу тканин ендометрію і молочної залози.

Рак молочної залози (PM3) та ендометрію (PE) є одними з найпоширеніших форм онкологічних захворювань. Багатьма дослідженнями встановлено, що PE і PM3 є гормонозалежними пухлинами, асоційованими з хронічним впливом естрогенів на фоні порушеного естроген-прогестеронового балансу. Згідно з “естрогенною теорією”, естрогени через сайти зв'язування з рецепторами естрогенів (ER) відіграють суттєву роль в ініціації і промоції процесу зляканої трансформації епітелію ендометрію та молочної залози, оскільки гіперестрогенія є одним із факторів, який модулює експресію генів, що призводить до порушень в регуляції клітинних сигналів та розвитку і прогресуванні багатьох видів раку. Проте, синергічна роль ER у комунікації з іншими білками у пухлинних клітинах ендометрію та молочної залози ще не достатньо проаналізована. У зв'язку з цим, дослідження молекулярно-біологічних особливостей PE і PM3 є доцільним для розуміння патогенезу цих форм раку [1].

Незважаючи на подібність особливостей передачі сигналу через ER, саме зміна його експресії при взаємодії з іншими компонентами сигнальних шляхів може обумовлювати перебіг пухлинного процесу як в ендометрії, так і молочної залозі [2]. Показано, що ключовим фактором, пов'язаним з виникненням гормонозалежного раку яєчників

є дерегуляція сигнального шляху естрогенів в результаті взаємодій з їх рецепторами та корегуляторами [3].

На теперішній час, розвиток методів біоінформатики завдяки постійному збільшенню масивів молекулярно-генетичних даних, а саме підходів обчислювальної біології *in silico* дозволяє передбачати функціональні зв'язки між генами/білками, моделювати їх складні регуляторні мережі та об'єктивно інтерпретувати отримані результати [4–7]. Дослідження профілю експресії генів, що характерні для раку ендометрію і молочної залози, забезпечить теоретичне підґрунтя для ідентифікації високоінформативних біомаркерів для подальшого експериментального підтвердження їх значення у прогресуванні цих онкопатологій.

Існує ряд інтегрованих глобальних баз даних, включаючи STRING [8], FunCoup [9], HumanNet [10], ConsensusPathDB [11], GeneMANIA [12], HumanBase [13], IID [14], GIANT [15], на основі яких проводиться біоінформатичний аналіз передбачуваних взаємозв'язків між молекулярно-біологічними маркерами. На теперішній час, одним із веб-ресурсів, що дозволяє створювати найбільш повні мережі на основі інтеграції різних типів доказів для прогнозування функціональних асоціацій генів/білків є STRING db. До цього веб-ресурсу дані надходять із ряду джерел: автоматизований

аналіз текстів наукової літератури, обчислювальні прогнози міжгенної взаємодії за експресію генів/білків тощо.

Мета роботи. Оцінити патерн експресії генів, асоційованих з *ESR1* у прогресії раку ендометрію і молочної залози.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження взаємодій “білок-білок” для оцінки молекулярних особливостей PE і PM3 проводили з використанням біоінформатичної бази даних STRING v.12.0 (<https://string-db.org/>). Згідно алгоритму даного ресурсу мінімальний необхідний показник взаємодії score = 0,4. В мережах молекулярно-біологічні маркери позначено як вузли (гени/білки), а лінії/ребра їх асоціації.

Веб-портал UALCAN (<http://ualcan.path.uab.edu>) застосовано для оцінки відмінності між експресією біомаркерів на рівні білка у незмінених та злоякісно трансформованих клітинах ендометрію та молочної залози. Експресія генів на рівні білка була представлена як Z-значення — стандартні відхилення від медіани експресії в зразках.

За допомогою бази даних GEPIA2 (<http://gepia2.cancer-pku.cn>) проведено аналіз за рівнем експресії генів на рівні мРНК характерних для ендометріюїдних карцином ендометрію (UCEC — *Uterine Corpus Endometrial Carcinoma*) та молочної залози (BRCA — *Breast invasive carcinoma*) порівняно з незміненою тканиною та залежно від стадії пухлинного процесу.

Асоціацію між експресією досліджених генів на рівні мРНК та загальною виживаністю хворих на PE і PM3 оцінювали на основі бази даних Kaplan–Meier (KM) plotter (<https://kmplot.com/>).

Позначення генів надаються за стандартним типом GeneCards (<http://www.genecards.org/>).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При використанні бази даних STRING згідно опції “Gene set by Pathway/Process/Disease/Publication” за ключовими словами “endometrial cancer, breast cancer, *ESR1*, estrogen receptor signaling” з наведеного переліку відібрано ряд публікацій з подальшою візуалізацією відповідних 5 мереж, які включають найбільшу кількість білків кодованих відповідними генами, що асоціюються з *ESR1* у пухлинних клітинах PE і PM3 [16–20]. Загалом 1-ша мережа включала 44 вузли і 562 ребра, а 2-га, 3-тя, 4-та та 5-та відповідно 75 і 1361, 51 і 425, 92 і 2015 та 57 і 650.

При аналізі 5 мереж щодо прогнозування функціональних взаємодій білків виявлено (score > 0,9), що у 1-й та 2-й співпадають по 7 генів, асоційованих з *ESR1* (*SRC*, *CCND1*, *TP53*, *PGR*, *FN1*, *HIF1A*, *AKT1*). У 3-й мережі — 3 (*TP53*, *PGR*, *AKT1*), а у 4-й і 5-й по 5 (відповідно *SRC*, *CCND1*, *PGR*, *HIF1A*, *AKT1* і *SRC*, *CCND1*, *TP53*, *PGR*, *AKT1*; *рис. 1*).

Отже, було визначено наступні взаємодії: *ESR1-SRC* (0,999); *ESR1-CCND1* (0,997); *ESR1-TP53* (0,992); *ESR1-PGR* (0,974); *ESR1-FN1* (0,969); *ESR1-HIF1A* (0,948); *ESR1-AKT1* (0,913).

Біоінформатичним аналізом, проведеним за допомогою інтернет-ресурсу UALCAN, виявлено достовірні відмінності між показниками експресії *TP53*, *PGR*, *FN1*, *HIF1A*, *AKT1* на рівні білка у тканині PE та такими у нетрансформованій тканині ендометрію. У той же час, при порівнянні експресії генів на рівні білка між нормальною та злоякісно трансформованою тканиною молочної залози спостерігається статистично достовірна різниця *SRC*, *CCND1*, *PGR*, *FN1*, *AKT1* (*рис. 2*).

На основі бази даних GEPIA2 проведено інтерактивний аналіз експресії визначених генів, пов'язаних з *ESR1* у зразках карцином ендометрію порівняно до незміненої тканини. У PE спостерігаються достовірно вищі показники експресії мРНК генів *CCND1* і *TP53*, ніж у альтернативній групі (*рис. 3*).

Окрім того, як видно з *рис. 3* достовірно нижчі показники експресії були зафіксовані для наступних генів — *SRC*, *PGR* і *FN1*, а у PM3 спостерігались навпаки вищі рівні *CCND1* і *FN1*. У зв'язку з цим, можна припустити, що важливу роль у патогенезі PE і PM3 відіграють порушення структури і функцій продуктів вищезазначених генів.

При аналізі експресії досліджених генів на рівні мРНК у пухлинних клітинах ендометрію і молочної залози та стадіями пухлинного процесу спостерігається варіабельність їх показників як при PE, так і PM3 (*рис. 4*). Виявлено пряму залежність між експресією *CCND1* у пухлинних клітинах ендометрію та I–III клінічною стадією захворювання. Слід зазначити, що обернений зв'язок спо-

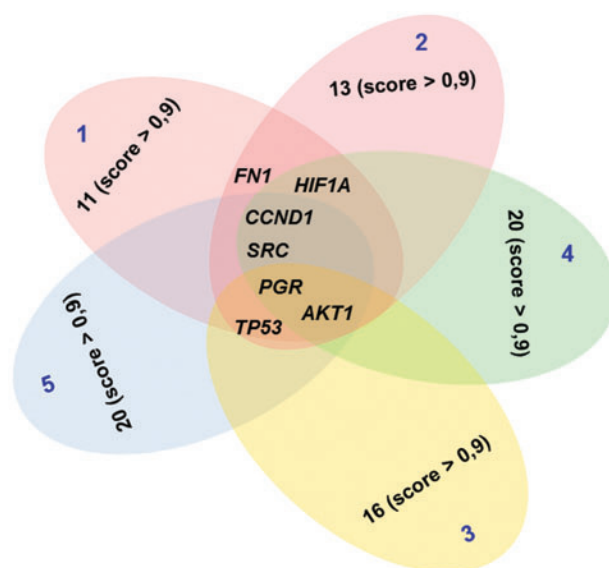


Рис. 1. Гени, що асоційовані з *ESR1* та характерні для PE і PM3

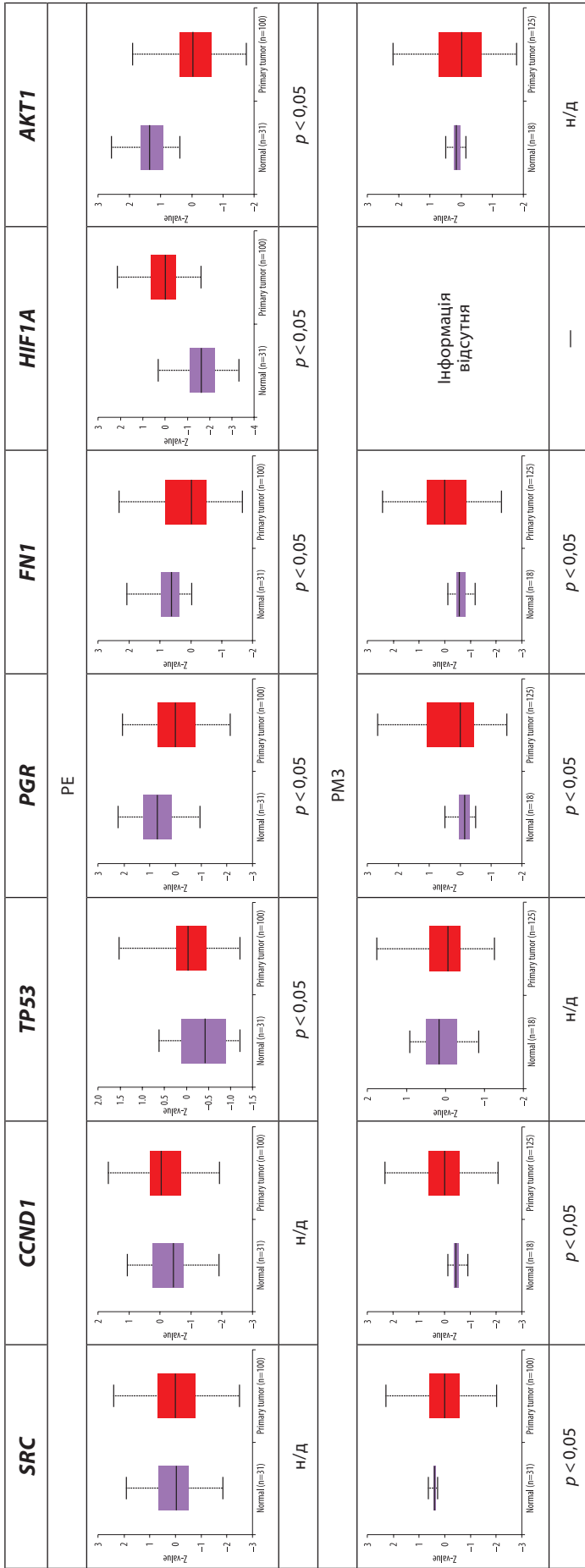


Рис. 2. Порівняння експресії генів на рівні білка між нормальною (фіолетовий колір) та злоякісно трансформованою (червоний колір) тканинами ендометрію та молочної залози згідно з UALCAN

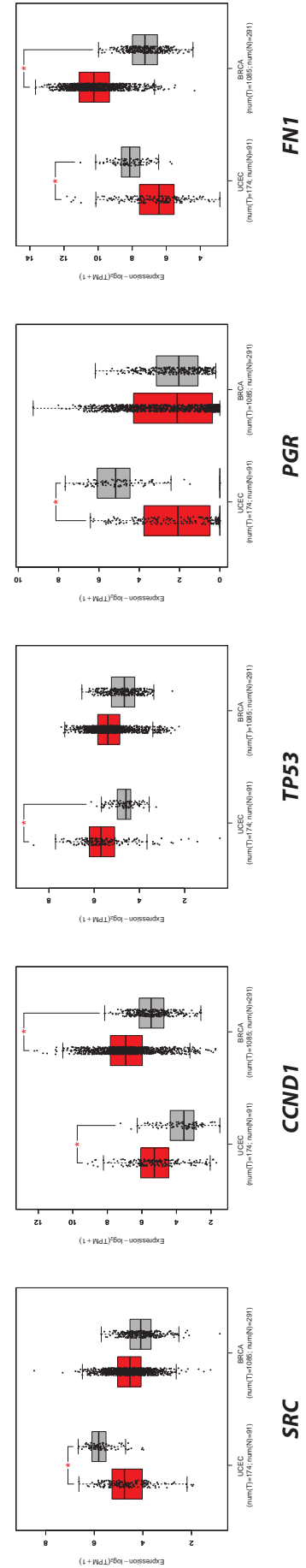


Рис. 3. Профіль експресії мРНК генів у пухлинних клітинах злоякісних новоутворень (Т, червоний колір) ендометрію (UCEC) і молочної залози (BRCA) та незмінені тканини (N, сірий колір). * — $p < 0,05$ порівняно з незміненою тканиною

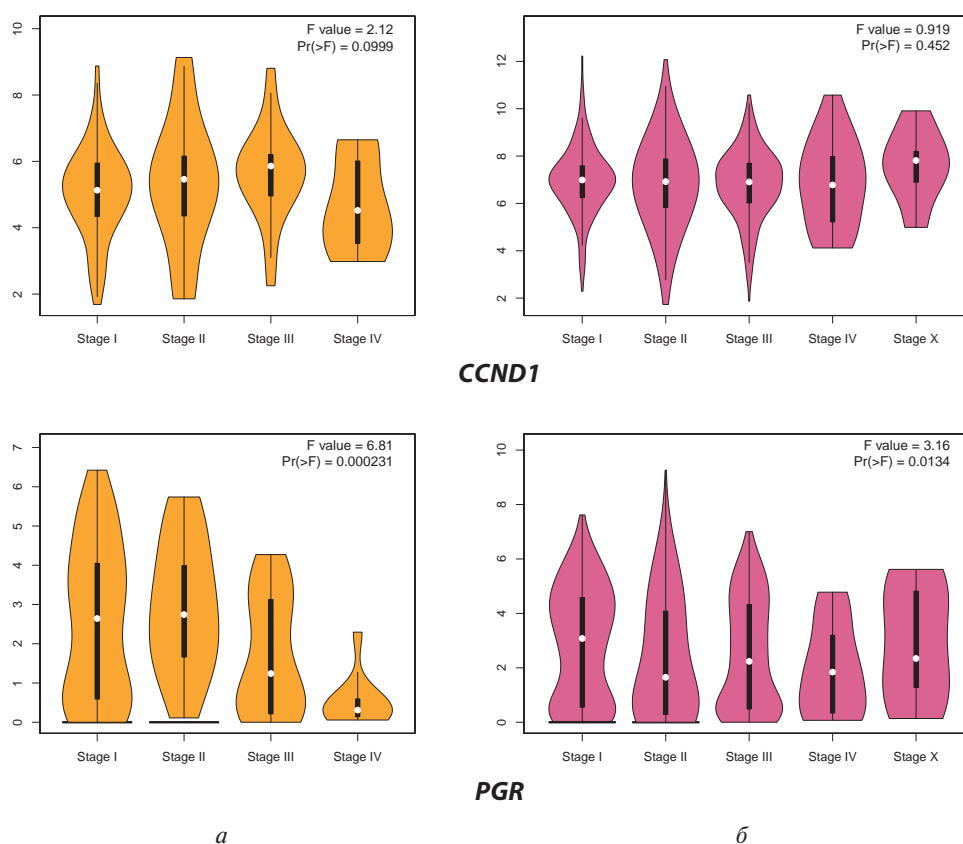


Рис. 4. Показники експресії мРНК *CCND1* і *PGR* у пухлинних клітинах раку ендометрію (а) і молочної залози (б). По осі ординат: $\log_2(\text{TPM}+1)$

стерігається для експресії *PGR* залежно від стадій пухлинного процесу ендометрію.

Згідно з даними біоінформатичного аналізу експресії досліджених генів у незмінній та пухлинній тканині молочної залози залежно від молекулярних підтипів встановлено достовірно вищий рівень експресії *CCND1* у люмінальному А і В підтипах, а *PGR* тільки у люмінальному А. Слід зазначити, що високий рівень *FNI* спостерігався у всіх чотирьох молекулярних підтипах (люмінальний А, люмінальний В, HER2-позитивний і базальний/“потрійний негативний”), що свідчить про більшу кількість транскриптів на мільйон (TPM) у всіх підтипах (рис. 5).

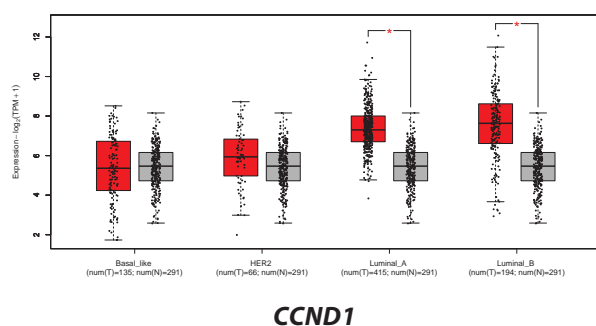
При аналізі виживаності хворих на РЕ залежно від експресії мРНК генів встановлено нижчу 5-річну виживаність при більш низькій експресії *CCND1*, *TP53*, *PRG*, яка складає відповідно 66%, 64%, 63% порівняно до альтернативної групи відповідно 82%, 82%, 86% та при високій *SRC*, *FNI* — 67%, 68% проти 81%, 80% (рис. 6). У хворих на РМЗ більш несприятливий перебіг захворювання спостерігався при більш високих показниках експресії *TP53*, *SRC* і *FNI* (5-річна виживаність становила 82%, 81%, 76% проти 85%, 84% і 86%) та більш низьких *CCND1*, *PRG* (відповідно 78%, 77% проти 85%, 88%).

Отже, встановлено однакову направленість змін експресії *PRG*, *SRC*, *CCND1*, *FNI* та різну — *TP53* як у тканині РЕ, так і РМЗ, що асоціювалась з 5-річною виживаністю хворих на ці форми раку.

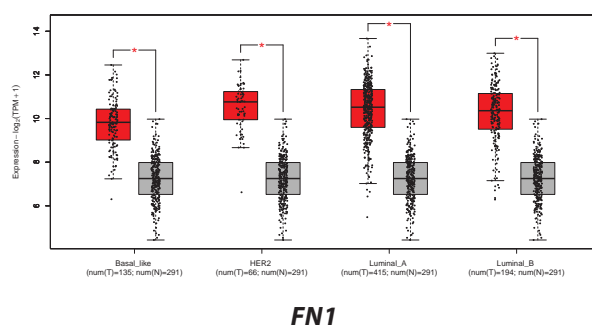
Відомо, що естрогензалежний сигналінг у клітинах раку різного генезу, у тому числі РЕ і РМЗ, обумовлює їх проліферацію [2, 21, 22]. При цьому *ESR1* стимулює шлях PI3K/АКТ/mTOR, що є одним з каскадів, відповідальних не тільки за проліферативний потенціал, але й міграцію та інвазію пухлинних клітин [23].

Біоінформатичний аналіз показав асоціацію *ESR1* (*ERα*) з *PGR* (ген експресії рецепторів прогестерону). Слід зазначити, що рецептор прогестерону сприяє диференціюванню клітин ендометрію, знижує їх проліферативну активність, залучений до процесів клітинної адгезії, а транскрипція *PGR*, в свою чергу, активує *ERα* [24]. Згідно даних літератури, естроген-прогестероновий рецепторний фенотип є важливим параметром прогнозу та характеристикою основних молекулярних підтипів РМЗ та РЕ [25, 26].

У нашій роботі визначено, що *CCND1* має стійкий зв'язок з *ESR1*, а згідно повідомленням саме циклін D1 є безпосереднім активатором *ERα* [27]. Поряд з цим, у мета аналізі показано, що ампліфікація *CCND1* корелює з високим рівнем експресії

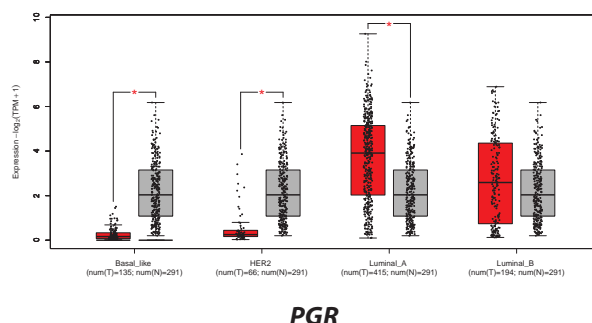


CCND1



FN1

Рис. 5. Експресія мРНК генів *CCND1*, *PGR*, *FN1* залежно від молекулярного підтипу РМЗ (Т, червоний колір) та незміненої тканини (N, сірий колір). * $p < 0,05$ порівняно з незміненою тканиною



PGR

цикліну D1 і визначається у ER-позитивному, але не ER-негативному РМЗ. Крім того, ампліфікація *CCND1* більш поширена в РМЗ люмінального підтипу та пов'язана з нижчими показниками загальної виживаності порівняно до хворих на РМЗ з іншими молекулярними підтипами [28].

Слід зазначити, що у ряді злоякісних новоутворень часто виявляють пошкодження ключових регуляторів клітинного поділу, зокрема *CCND1* (цикліну D1), що пов'язано з високою проліферацією та агресивним перебігом пухлинного процесу [29–33]. Натомість, нашими дослідженнями встановлено кращу виживаність хворих на РМЗ у випадках гіперекспресії цикліну D1 порівняно з низькою експресією, що узгоджуються з результатами деяких повідомлень. Так, автори пояснюють це функціями *CCND1*, що не пов'язані з клітинним циклом, зокрема такими як інгібування мітохondріального метаболізму, контроль активності факторів транскрипції шляхом залучення білків, що ремодельовують хроматин, контроль пошкодження ДНК репараційними комплексами та ін. [34]. Не виключено, що для РЕ характерні аналогічні функціональні особливості *CCND1*, які асоційовані зі сприятливим прогнозом захворювання.

Показано, що SRC-кіназа активована ER α може запускати каскад Ras/Raf/MAPK та індукувати пухлинну проліферацію РМЗ [35]. Виявлено, що SRC-кіназа надмірно експресується в РМЗ різних молекулярних підтипів та РЕ, а високий рівень її експресії позитивно корелює з високим потенціалом злоякісності та обернено з виживаністю пацієнтів [36, 37].

Регуляція експресії ER α може відбуватися і за рахунок білка-онкосупресора p53, функціонування

якого, у свою чергу, може залежати від активності ER α [38]. Тобто, втрата експресії ER α може бути пов'язана зі змінами у функціонуванні гена *TP53*. Саме позитивною петлею зворотного зв'язку між ER α та p53 можна пояснити зниження у пухлинах кількості ER α -позитивних клітин і зростання клітин з функціонально неактивним p53 (навіть при наявності високого рівня його експресії), що призводить до неконтрольованого пухлинного росту і агресивного перебігу пухлинного процесу [39].

Підтвердженням останнього є результати біоінформатичного аналізу 5-річної виживаності хворих на РМЗ, де показано, що високий рівень експресії мРНК гена *TP53* асоціюється з нижчою виживаністю пацієнтів на цю форму раку. Слід зазначити, що у хворих на РЕ нижча виживаність співвідносилась з низькою експресією *TP53*, що може бути в результаті функціональної інактивації зазначеного гена. А згідно ряду повідомлень відсутність білкового продукту *TP53* у переважній більшості клітин пов'язано з інвазивним та метастатичним потенціалом карциноми ендометрію [40–42]. Треба відмітити, що важливим прогностичним фактором для прогнозування несприятливого перебігу захворювання у пацієнтів з РМЗ є підвищена експресія фібронектину *FN1*, який бере участь у процесах клітинної адгезії, міграції та метастазуванні [43].

Отже, у нашій роботі на підставі біоінформатичного аналізу запропоновано ймовірну мультигенну панель, яка включає гени, асоційовані з експресією *ESR1* у прогресуванні РЕ і РМЗ. Проте, для з'ясування внеску значимих маркерів, в комплекс яких входить *ESR1*, в онкогенезі тканин ендометрію та молочної залози необхідне

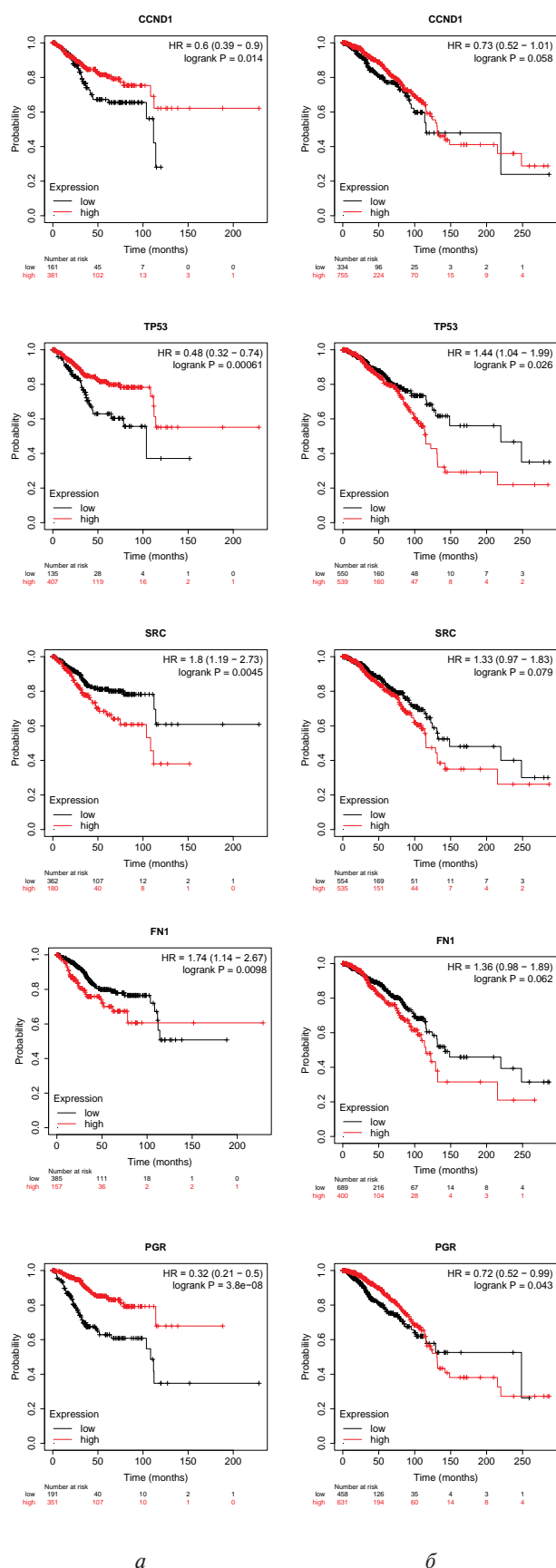


Рис. 6. Аналіз 5-річної виживаності хворих на РЕ (а) та РМЗ (б) залежно від експресії генів на рівні мРНК (KM plotter database)

експериментальне дослідження біомолекулярних панелей. Проведення таких досліджень дозволить покращити персоналізоване прогнозування та ефективність протипухлинної терапії хворих на РЕ та РМЗ.

ВИСНОВКИ

1. На основі біоінформатичного моделювання мереж встановлено високу ймовірність функціональних зв'язків *ESR1* з такими компонентами як *SRC*, *CCND1*, *TP53*, *PGR*, *FN1*, *HIF1A*, *AKT1* (score > 0,9) у пухлинних клітинах раку ендометрію і молочної залози, що можуть бути важливими факторами онкогенних шляхів, пов'язаних з РЕ і РМЗ.

2. Встановлено, що низька експресія мРНК генів *CCND1*, *TP53*, *PGR* і висока *SRC*, *FN1* у тканині РЕ та низька *CCND1*, *PRG* і висока *TP53*, *SRC* і *FN1* у тканині РМЗ асоціюються з несприятливим перебігом захворювання пацієнтів на ці форми раку.

3. З'ясовано певні відмінності рівня експресії генів у пухлинних клітинах раку ендометрію та молочної залози порівняно до такого показника в незмінених тканинах, що дає нам контекст для розуміння молекулярних особливостей пухлинного процесу в ендометрії і молочної залозі та аргументує доцільність подальшого дослідження в якості потенційних маркерів прогресування цих форм раку.

Робота виконувалася в рамках НДР "Гормонально-рецепторний статус клітин пухлинного мікрооточення як фактор модуляції онкогенезу в ендометрії та молочної залозі" (№ держреєстрації 0123U100100).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Miki Y. New insights into breast and endometrial cancers. *Cancers (Basel)* 2020; **12** (9): 2595. doi: 10.3390/cancers12092595.
- Rodriguez AC, Blanchard Z, Maurer KA, Gertz J. Estrogen signaling in endometrial cancer: a key oncogenic pathway with several open questions. *Horm Cancer* 2019; **10** (2-3): 51-63. doi: 10.1007/s12672-019-0358-9.
- Englert-Golon M, Andrusiewicz M, Żbikowska A, et al. Altered expression of *ESR1*, *ESR2*, *PELP1* and *c-SRC* genes is associated with ovarian cancer manifestation. *Int J Mol Sci* 2021; **22** (12): 6216. doi: 10.3390/ijms22126216.
- Chen J, Cai Y, Xu R, et al. Identification of four hub genes as promising biomarkers to evaluate the prognosis of ovarian cancer in silico. *Cancer Cell Int* 2020; **20**: 270. doi: 10.1186/s12935-020-01361-1.
- Coll-de la Rubia E, Martinez-Garcia E, Dittmar G, et al. In silico approach for validating and unveiling new applications for prognostic biomarkers of endometrial cancer. *Cancers (Basel)* 2021; **13** (20): 5052. doi: 10.3390/cancers13205052.
- Kim J. In silico analysis of differentially expressed genesets in metastatic breast cancer identifies potential prognostic biomarkers. *World J Surg Oncol* 2021; **19**: 188. doi: 10.1186/s12957-021-02301-7.

7. **Shao C, Wang R, Kong D, et al.** Identification of potential core genes in gastric cancer using bioinformatics analysis. *J Gastrointest Oncol* 2021; **12** (5): 2109–22. doi: 10.21037/jgo-21-628.
8. **Szklarczyk D, Gable AL, Nastou KC, et al.** The STRING database in 2021: customizable protein–protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic Acids Res* 2021; **49**: D605–D612. doi: 10.1093/nar/gkaa1074.
9. **Persson E, Castresana-Aguirre M, Buzzao D, et al.** FunCoup 5: functional association networks in all domains of life, supporting directed links and tissue-specificity. *J Mol Biol* 2021; **433** (11): 166835. doi: 10.1016/j.jmb.2021.166835.
10. **Kim CY, Baek S, Cha J, et al.** HumanNet v3: an improved database of human gene networks for disease research. *Nucleic Acids Res* 2022; **50**: D632–D639. doi: 10.1093/nar/gkab1048.
11. **Kamburov A, Herwig R.** ConsensusPathDB 2022: molecular interactions update as a resource for network biology. *Nucleic Acids Res* 2022; **50**: D587–D595. doi: 10.1093/nar/gkab1128.
12. **Franz M, Rodriguez H, Lopes C, et al.** GeneMANIA update 2018. *Nucleic Acids Res* 2018; **46** (W1): W60–W64. doi: 10.1093/nar/gky311.
13. **Greene CS, Krishnan A, Wong AK, et al.** Understanding multicellular function and disease with human tissue-specific networks. *Nat Genet* 2015; **47** (6): 569–76. doi: 10.1038/ng.3259.
14. **Kotlyar M, Pastrello C, Ahmed Z, et al.** IID 2021: towards context-specific protein interaction analyses by increased coverage, enhanced annotation and enrichment analysis. *Nucleic Acids Res* 2022; **50** (D1): D640–D647. doi: 10.1093/nar/gkab1034.
15. **Wong AK, Krishnan A, Troyanskaya OG.** GIANT 2.0: genome-scale integrated analysis of gene networks in tissues. *Nucleic Acids Res.* 2018; **46** (W1): W65–W70. doi: 10.1093/nar/gky408.
16. **Sahoo SS, Zhang XD, Hondermarck H, Tanwar PS.** The emerging role of the microenvironment in endometrial cancer. *Cancers (Basel)* 2018; **10** (11): 408. doi: 10.3390/cancers10110408.
17. **Zarrilli G, Businello G, Dieci MV, et al.** The tumor microenvironment of primitive and metastatic breast cancer: implications for novel therapeutic strategies. *Int J Mol Sci* 2020; **21** (21): 8102. doi: 10.3390/ijms21218102.
18. **Kunc M, Popęda M, Biernat W, Senkus E.** Lost but not least—novel insights into progesterone receptor loss in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancers (Basel)* 2021; **13** (19): 4755. doi: 10.3390/cancers13194755.
19. **Vella V, De Francesco EM, Lappano R, et al.** Microenvironmental determinants of breast cancer metastasis: focus on the crucial interplay between estrogen and insulin/insulin-like growth factor signaling. *Front Cell Dev Biol* 2020; **8**: 608412. doi: 10.3389/fcell.2020.608412.
20. **Khatpe AS, Adebayo AK, Herodotou CA, et al.** Nexus between PI3K/AKT and estrogen receptor signaling in breast cancer. *Cancers (Basel)* 2021; **13** (3): 369. doi: 10.3390/cancers13030369.
21. **Manavathi B, Samanthapudi VS, Gajulapalli VN.** Estrogen receptor coregulators and pioneer factors: the orchestrators of mammary gland cell fate and development. *Front Cell Dev Biol* 2014; **2**: 34. doi: 10.3389/fcell.2014.00034.
22. **Yu K, Huang ZY, Xu XL, et al.** Estrogen receptor function: impact on the human endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; **13**: 827724. doi: 10.3389/fendo.2022.827724.
23. **Hou X, Zhao M, Wang T, Zhang G.** Upregulation of estrogen receptor mediates migration, invasion and proliferation of endometrial carcinoma cells by regulating the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Oncol Rep* 2014; **31**: 1175–82. doi: 10.3892/or.2013.2944.
24. **Kim JJ, Kurita T, Bulun SE.** Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev* 2013; **34** (1): 130–62. doi: 10.1210/er.2012-1043.
25. **Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V.** Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999–2004. *Breast J* 2009; **15** (6): 593–602. doi: 10.1111/j.1524-4741.2009.00822.x.
26. **Backes FJ, Walker CJ, Goodfellow PJ, et al.** Estrogen receptor-alpha as a predictive biomarker in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016; **141** (2): 312–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.03.006.
27. **Li N, Jiang P, Huang Y, et al.** Estrogen receptor- and progesterone receptor-positive thresholds in predicting the recurrence of early low-risk endometrial cancer. *Clin Med Insights Oncol* 2022; **16**: 11795549221103200. doi: 10.1177/11795549221103200.
28. **Jeffreys SA, Becker TM, Khan S, et al.** Prognostic and predictive value of CCND1/cyclin D1 amplification in breast cancer with a focus on postmenopausal patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; **13**: 895729. doi: 10.3389/fendo.2022.895729.
29. **Ortiz AB, Garcia D, Vicente Y, et al.** Prognostic significance of cyclin D1 protein expression and gene amplification in invasive breast carcinoma. *PLoS One* 2017; **12** (11): e0188068. doi: 10.1371/journal.pone.0188068.
30. **Ramos-García P, González-Moles MÁ, Ayén Á, et al.** Predictive value of CCND1/cyclin D1 alterations in the malignant transformation of potentially malignant head and neck disorders: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2019; **41** (9): 3395–407. doi: 10.1002/hed.25834.
31. **Iurchenko NP, Glushchenko NM, Buchynska LG.** Assessment of DNA status and peculiarities of expression of cyclins D1, E and transcription factor E2F1 in cells of epithelial endometrial tumors. *Oncology* 2019; **21** (3): 230–7. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.7783 (in Ukrainian).
32. **Mohanty A, Sandoval N, Das M, et al.** CCND1 mutations increase protein stability and promote ibrutinib resistance in mantle cell lymphoma. *Oncotarget* 2016; **7** (45): 73558–72. doi: 10.18632/oncotarget.12434.
33. **Xie M, Zhao F, Zou X, et al.** The association between CCND1 G870A polymorphism and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96** (42): e8269. doi: 10.1097/MD.00000000000008269.
34. **Siraj AK, Parvathareddy SK, Annaiyappanaidu P, et al.** High expression of cyclin D1 is an independent marker for favorable prognosis in middle eastern breast cancer. *Onco Targets Ther* 2021; **14**: 3309–18. doi: 10.2147/OTT.S309091.
35. **Luo J, Zou H, Guo Y, et al.** SRC kinase-mediated signaling pathways and targeted therapies in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2022; **24** (1): 99. doi: 10.1186/s13058-022-01596-y.
36. **Elsberger B.** Translational evidence on the role of Src kinase and activated Src kinase in invasive breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; **89**: 343–51. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.12.009.
37. **Hu Y, Wu A-Y, Xu C, et al.** MicroRNA-449a inhibits tumor metastasis through AKT/ERK1/2 inactivation by targeting steroid receptor coactivator (SRC) in endometrial cancer. *J Cancer* 2019; **10** (2): 547–55. doi: 10.7150/jca.27748.
38. **Rasti M, Arabsolghar R, Khatooni Z, Mostafavi-Pour Z.** P53 binds to estrogen receptor 1 promoter in human breast

- cancer cells. *Pathology & Oncology Research* 2012; **18** (2): 169–75. doi: 10.1007/s12253-011-9423-6.
39. **Berger C, Qian Y, Chen X.** The p53-estrogen receptor loop in cancer. *Curr Mol Med* 2013; **13**: 1229–40. doi: 10.2174/15665240113139990065.
40. **Wang Y, Ma X, Wang Y, et al.** Comparison of different scoring systems in the assessment of estrogen receptor status for predicting prognosis in endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2019; **38** (2): 111–8. doi: 10.1097/PGP.0000000000000490.
41. **Angus L, Beije N, Jager A, et al.** ESR1 mutations: Moving towards guiding treatment decisionmaking in metastatic breast cancer patients. *Cancer Treat Rev* 2017; **52**: 33–40. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.11.001.
42. **Yano M, Ito K, Yabuno A, et al.** Impact of TP53 immunohistochemistry on the histological grading system for endometrial endometrioid carcinoma. *Mod Pathol* 2019; **32** (7): 1023–31. doi: 10.1038/s41379-019-0220-1.
43. **Zhang XX, Luo JH, Wu LQ.** FN1 overexpression is correlated with unfavorable prognosis and immune infiltrates in breast cancer. *Front Genet* 2022; **13**: 913659. doi: 10.3389/fgene.2022.913659.

BIOINFORMATICS ANALYSIS OF MOLECULAR CHARACTERISTICS OF ENDOMETRIAL AND BREAST CANCER ASSOCIATED WITH ESR1

L.G. Buchynska, N.M. Glushchenko,
N.P. Iurchenko

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine,
Kyiv, Ukraine

Summary. Aim: to evaluate the expression pattern of genes associated with ESR1 in the progression of endometrial and breast cancer. **Object and methods:** protein-protein interactions associated with ER α in the progression endometrial (EC) and breast cancer (BRCA) were evaluated based on the STRING v. 12.0 database. Using the interactive databases GEPIA2 and UALCAN, the expression of genes associated with ESR1 in EC and BRCA at the mRNA and protein levels, respectively, was investigated. **Results:** genes (score > 0.9) associated with ESR1 in both EC and BRCA tumor cells were identified (SRC, CCND1, TP53, PGR, FN1, HIF1A, AKT1). It was established that low values of mRNA expression of CCND1, PGR and high SRC, FN1 in EC and BRCA are associated with an unfavorable prognosis of the course of these oncopathologies. It is shown that lower 5-year sur-

vival for patients with EC is observed with a lower expression of TP53, than for patients with BRCA with a higher expression of this indicator. **Conclusions:** on the basis of prognostic modeling, the interactions of the studied genes associated with ESR1 were determined. Their expression at the levels of proteins and mRNA in EC and BRCA was evaluated, which is associated with the progression of these forms of cancer. Such bioinformatic analysis is the theoretical basis for further validation of a panel of potential biomarkers as informative prognostic indicators associated with the features of oncogenesis of endometrial and mammary gland tissues.

Keywords: endometrial cancer, breast cancer, ESR1, bioinformatics databases, gene expression at the mRNA and protein levels.

Адреса для листування:

Бучинська Л.Г.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України
E-mail: laboncogen@gmail.com

Одержано: 05.12.2023