

## Экспрессия антиапоптотического протеина сурвивина и кодирующего его гена *BIRC5* в первичной карциноме молочной железы как фактор прогноза заболевания

Е.А. Шляхтунов

Кафедра онкологии с курсами ЛД, ЛТ, ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; Республика Беларусь, 210009 Витебск, проспект Фрунзе, 27

**Контакты:** Евгений Александрович Шляхтунов [evgenij-shlyakhtunov@yandex.ru](mailto:evgenij-shlyakhtunov@yandex.ru)

**Цель исследования** — изучить экспрессию антиапоптотического протеина сурвивина и кодирующего его гена *BIRC5* в первичной карциноме молочной железы как потенциальный прогностический и предиктивный маркер.

**Материалы и методы.** При помощи методов иммуногистохимии и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени изучено 67 образцов (биоптатов) первичной карциномы молочной железы на предмет наличия экспрессии белка сурвивина и кодирующего его гена *BIRC5*.

**Результаты.** Экспрессия сурвивина определялась в 47 (70,15 %) образцах карциномы молочной железы, наиболее часто — в протоковой карциноме средней и высокой степени злокачественности ( $G_2-G_3$ ), и в большинстве случаев сочеталась с лимфовенозной стромальной инвазией. Экспрессия белка сурвивина коррелировала с экспрессией *HER2/neu*. В 59,6 % случаев сурвивин экспрессировался в опухолях с низким уровнем *Ki-67*. Наиболее часто сурвивин экспрессировался при люминальном А и люминальном В молекулярно-биологических подтипах опухоли. Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени определила экспрессию гена *BIRC5* во всех 67 образцах карциномы. Уровень нормализованной экспрессии гена *BIRC5* достоверно умеренно коррелировал с экспрессией его продукта — белка сурвивина ( $r = 0,704$ ,  $p < 0,01$ ) и слабо отрицательно — с экспрессией онкопротеина *HER2/neu* ( $r = -0,285$ ,  $p < 0,05$ ).

При медиане наблюдения 40 мес общая выживаемость пациентов без экспрессии сурвивина в первичной опухоли составила 100 %, общая выживаемость пациентов с его экспрессией — 77,16 % (диапазон 74,6–80,1 %) ( $p = 0,041$ ), а безрецидивная выживаемость — 100 и 71,9 % (диапазон 70,1–74,2 %) соответственно ( $p = 0,037$ ). Отношение рисков прогрессирования в группе больных с экспрессией сурвивина равнялось 10,6 (95 % доверительный интервал 0,85–132,2) ( $p = 0,041$ ).

**Заключение.** Экспрессия белка сурвивина и кодирующего его гена *BIRC5* может рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор и использоваться в качестве предиктивного и прогностического маркера.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, сурвивин, *BIRC5*

**Для цитирования:** Шляхтунов Е.А. Экспрессия антиапоптотического протеина сурвивина и кодирующего его гена *BIRC5* в первичной карциноме молочной железы как фактор прогноза заболевания. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):12–9.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-12-19

### Expression of anti-apoptotic protein survivin and its gene *BIRC5* in primary breast carcinoma as a prognostic factor for the disease

E.A. Shlyakhtunov

Department of Oncology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;  
27 Prospekt Frunze, Vitebsk 210009, Republic of Belarus

**Objective:** to study the expression of anti-apoptotic protein survivin and its gene *BIRC5* in primary breast carcinoma as a potential predictive and prognostic marker.

**Materials and methods.** Using immunohistochemical methods and real-time polymerase chain reaction 67 samples (biopsy) of the primary breast carcinoma were studied for the presence of expression of survivin protein and its gene *BIRC5*.

**Results.** Expression of survivin was determined in 47 (70.15 %) mammary carcinoma samples. Expression of survivin was most often determined in medium and high grade ductal carcinoma ( $G_2-G_3$ ), and was associated with lymphovenous stromal invasion in most cases. Expression of survivin protein correlated with the expression of *HER2/neu*. In 59.6 % of cases survivin was expressed in tumors with a low *Ki-67* index. Most often, survivin was expressed in luminal A and luminal B molecular-biological tumor subtypes. Real-time polymerase chain reaction determined the expression of *BIRC5* gene in all 67 carcinoma samples. The level of normalized expression of *BIRC5* gene significantly moderately correlated with the expression of its product — survivin protein ( $r = 0.704$ ,  $p < 0.01$ ) and slightly correlated with the expression of oncoprotein *HER2/neu* ( $r = -0.285$ ,  $p < 0.05$ ).

The median follow-up was 40 months. Overall survival of patients without survivin expression in primary tumor was 100 %, overall survival of patients with survivin expression was 77.16 % (range 74.6–80.1 %) ( $p = 0.041$ ), relapse-free survival was 100 % and 71.9 %

(range 70.1–74.2 %) respectively ( $p = 0.037$ ). The ratio of progression risks in the survivin expression group was 10.6 (95 % confidence interval 0.85–132.2) ( $p = 0.041$ ).

**Conclusion.** Expression of the protein survivin and its gene *BIRC5* is an independent adverse prognostic factor and can be used as a predictive and prognostic marker.

**Key words:** breast cancer, survivin, *BIRC5*

**For citation:** Shlyakhtunov E.A. Expression of anti-apoptotic protein survivin and its gene *BIRC5* in primary breast carcinoma as a prognostic factor for the disease. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2018;14(4):12–9.

## Введение

Сурвивин – белок, кодируемый у людей геном *BIRC5* и получивший название «бакуловирусный протеин» [1, 2]. Сурвивин – член семейства белков-ингибиторов апоптоза (inhibitors of apoptosis proteins, IAP). Основная функция белка сурвивина заключается в блокировании каспазной активации апоптоза. Экспрессия гена *BIRC5* особенно высока в период внутриутробного развития и в большинстве опухолей и ничтожно мала в нормальной дифференцированной ткани [3]. Экспрессия гена сурвивина четко отрегулирована клеточным циклом. Установлено, что экспрессия гена *BIRC5* и синтез сурвивина связаны с белком p53 [4]. Экспериментальные исследования показали, что сурвивин блокирует как внешний, так и внутренний путь апоптоза, связывая и ингибируя эффекторные каспазы 3 и 7 [5].

*BIRC5* может быть расценен как онкоген, поскольку его сверхэкспрессия в большинстве раковых клеток содействует их сопротивлению апоптотическим стимулам и химиотерапевтическим методам лечения, таким образом обеспечивая выживание и прогрессирование опухоли.

**Цель исследования** – изучить экспрессию антиапоптотического протеина сурвивина и кодирующего его гена *BIRC5* в первичной карциноме молочной железы как потенциальный прогностический и предиктивный маркер.

## Материалы и методы

Было изучено 67 образцов (биоптатов) первичной карциномы молочной железы, полученных в ходе оперативного вмешательства или трепанобиопсии опухоли у пациенток с верифицированным резектабельным первичным раком молочной железы pT1–4N3cM0 стадии. Помимо стандартного иммуногистохимического (ИГХ) исследования экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, а также рецептора эпидермального фактора роста определяли экспрессию антиапоптотического белка сурвивина. Использовали антитела Survivin Antibody Biotin Conjugated (Pierce, Франция) и систему для автоматической визуализации BOND Polymer Detection Systems (Leica Microsystems, Германия). Окрашивание проводили в автоматиче-

ском режиме на иммуноштейнере фирмы Leica Microsystems. Дальнейшее изучение микропрепаратов и их оценку осуществляли с применением микроскопов фирмы Leica.

Наряду с ИГХ-исследованием экспрессии сурвивина в ткани карциномы при помощи полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени была исследована нормализованная экспрессия гена *BIRC5*, кодирующего этот белок. Полученный в ходе биопсии или оперативного вмешательства образец опухоли объемом до 5 мм<sup>3</sup> замораживали, затем измельчали, лизировали. Выделение матричной РНК из лизированных клеток проводили в соответствии с инструкциями производителя наборов для выделения РНК (ООО «СИВитал», Республика Беларусь). Применяя технологию обратной транскрипции, синтезировали комплементарную ДНК, которую в последующем использовали для анализа экспрессии гена *BIRC5* в режиме реального времени методом ОТ-ПЦР. Нормализованную экспрессию рассчитывали относительно уровня экспрессии референсного гена «домашнего хозяйства» *c-ABL*. Статистическую обработку полученных данных выполняли в соответствии с современными требованиями, предъявляемыми к проведению медико-биологических исследований. Качественные показатели представлены абсолютными и относительными величинами. Количественные признаки, не подчиняющиеся нормальному закону распределения, представлены в виде медианы, интерквартильного диапазона, минимального и максимального значений. В качестве меры связи для количественных признаков, не подчиняющихся нормальному закону распределения, рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Все значения  $p$  были двусторонними. Для оценки значимости экспрессии сурвивина как прогностического фактора смерти и прогрессирования заболевания проведен корреляционный и многофакторный анализ с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса и определением отношения рисков. Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программы SPSS Statistics 10.0.

### Результаты и обсуждение

Учитывая тот факт, что в настоящее время отсутствуют такие ИГХ-критерии оценки уровня экспрессии сурвивина, как, например, для рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu, оценку экспрессии таргетного антигена проводили по принципу да/нет, т. е. имеется экспрессия данного протеина в клетках или нет.

Экспрессия сурвивина определялась в 47 (70,15 %) образцах карциномы молочной железы.

Клинико-анатомическая характеристика опухолевого процесса и патоморфологическая характеристика образцов первичных карцином, в которых иммуногистохимически определялась экспрессия антиапоптотического протеина сурвивина, представлены в табл. 1 и 2 соответственно.

**Таблица 1.** Клинико-анатомическая характеристика первичных карцином молочной железы, экспрессирующих сурвивин (n = 67)

**Table 1.** Clinical and anatomical characteristics of primary survivin-positive breast carcinomas (n = 67)

Показатель Parameter	Число образцов, n (%) Number of specimens, n (%)
Сторона: Affected side:	
левая left	25 (53,2)
правая right	22 (46,8)
Локализация: Location:	
центральная central	3 (6,4)
верхневнутренний квадрант upper inner quadrant	8 (17,0)
нижневнутренний квадрант lower inner quadrant	3 (6,4)
верхненаружный квадрант upper outer quadrant	26 (55,3)
нижненаружный квадрант lower outer quadrant	4 (8,5)
мультицентрический рост multifocal tumor growth	3 (6,4)
T:	
1	21 (44,7)
2	24 (51,1)
3	2 (4,3)
N:	
0	20 (42,6)
1	20 (42,6)
2	2 (4,3)
3	5 (10,6)
Стадия: Stage:	
I	12 (25,5)
IIA	16 (34,0)
IIB	12 (25,5)
IIIA	2 (4,3)
IIIC	5 (10,6)

**Таблица 2.** Патоморфологическая характеристика первичных карцином молочной железы, экспрессирующих сурвивин (n = 67)

**Table 2.** Pathomorphological characteristics of primary survivin-positive breast carcinomas (n = 67)

Показатель Parameter	Число образцов, n (%) Number of specimens, n (%)
Морфологическое строение: Morphological subtype:	
тубулярная карцинома tubular carcinoma	1 (2,1)
медулярная карцинома medullary carcinoma	1 (2,1)
муцинозная карцинома mucinous carcinoma	2 (4,3)
неспецифическая карцинома unspecified carcinoma	1 (2,1)
дольковая карцинома lobular carcinoma	8 (17,0)
протоковая карцинома ductal carcinoma	34 (72,3)
Степень дифференцировки: Tumor differentiation grade:	
G <sub>1</sub>	2 (4,3)
G <sub>2</sub>	23 (48,9)
G <sub>3</sub>	22 (46,8)
Лимфовенозная стромальная инвазия: Lymphovenous stromal invasion:	
есть yes	41 (87,2)
нет no	6 (12,8)
Молекулярно-биологический подтип: Molecular subtype:	
люминальный A luminal A	24 (51,1)
люминальный B HER2 <sup>-</sup> luminal B HER2 <sup>-</sup>	11 (23,4)
люминальный B HER2 <sup>+</sup> luminal B HER2 <sup>+</sup>	5 (10,6)
гипер-HER2-экспрессирующий HER2-overexpressing	3 (6,4)
трижды негативный (базальный) triple negative (basal)	4 (8,5)
Уровень Ki-67, %: Ki-67 level, %:	
>15	19 (40,4)
<15	28 (59,6)

При анализе клинико-анатомических характеристик опухоли и экспрессии сурвивина в опухолевой ткани каких-либо статистически значимых корреляций выявлено не было.

Наибольший интерес представляет изучение экспрессии сурвивина в сравнении с известными прогностическими маркерами, определяемыми в опухолевой ткани, главным образом такими, как гистологический тип опухоли, молекулярно-биологический подтип опухоли, степень дифференцировки, лимфовенозная

стромальная инвазия, индекс пролиферативной активности и др. (см. табл. 2).

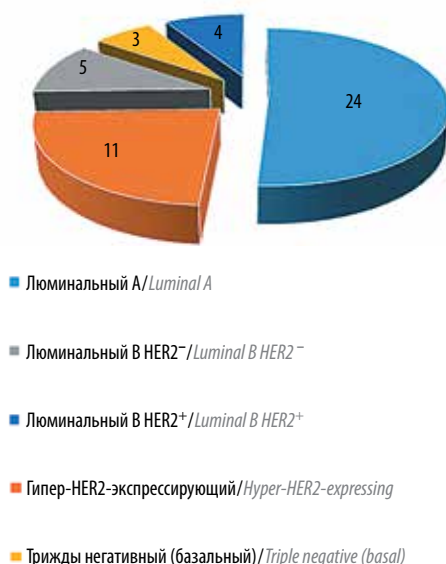
Из представленных в табл. 2 данных видно, что экспрессия антиапоптотического белка сурвивина определялась наиболее часто в протоковой карциноме средней и высокой степени злокачественности и в большинстве случаев сочеталась с лимфовенозной стромальной инвазией.

Следует отметить, что экспрессия белка сурвивина обратно коррелировала с экспрессией рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu: наиболее часто сурвивин экспрессировался в опухолях, не экспрессирующих HER2/neu ( $r = 0,113$ ,  $p > 0,05$ ).

Интересны полученные данные о взаимосвязи экспрессии сурвивина и индекса пролиферативной активности Ki-67. Так, например, в 59,6 % случаев сурвивин экспрессировался в опухолях с низким показателем Ki-67 – меньше 15 %.

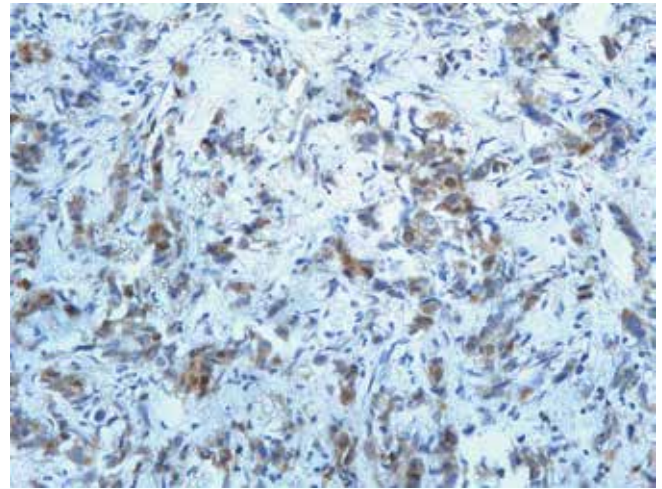
Несмотря на то что данные статистически не достоверны в отношении экспрессии как HER2/neu, так и Ki-67 ( $p > 0,05$ ), и корреляционная зависимость слабая, данный факт может свидетельствовать о том, что опухоли, экспрессирующие сурвивин, находятся в особом состоянии – в стадии неактивной пролиферации, но ингибирования апоптоза. Графическое изображение сочетания экспрессии сурвивина и молекулярно-биологического подтипа опухоли представлено на рис. 1.

Качественная оценка экспрессии белка сурвивина также имеет определенное значение с точки зрения понимания функции данного протеина и возможных



**Рис. 1.** Иммуногистохимическая экспрессия белка сурвивина в зависимости от молекулярно-биологического подтипа карциномы молочной железы, число случаев

Fig. 1. Immunohistochemical expression of the survivin protein depending on the molecular-biological subtype of breast carcinoma, number of cases

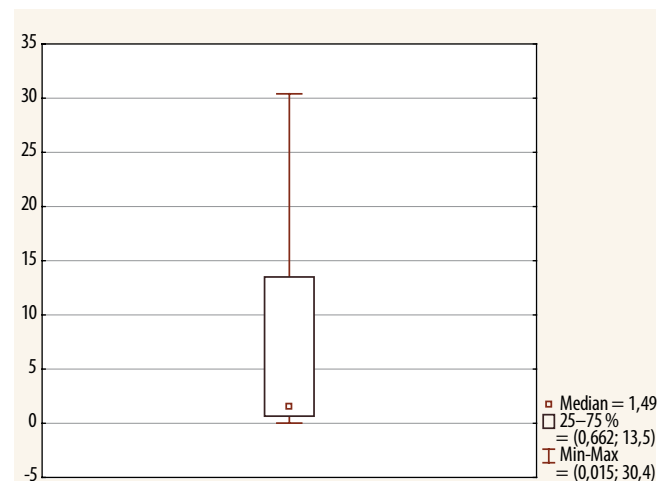


**Рис. 2.** Цитоплазматическая экспрессия белка сурвивина в клетках первичной карциномы молочной железы, ×200

Fig. 2. Cytoplasmic expression of survivin protein in primary breast carcinoma cells, ×200

потенциальных механизмов воздействия на данный сигнальный путь. Так, при ИГХ-исследовании установлено, что белок сурвивин экспрессировался преимущественно в цитоплазме опухолевых клеток первичной карциномы молочной железы (рис. 2).

Следует обратить внимание на то, что не вся опухоль экспрессирует данный белок, а экспрессия отмечается в ряде случаев в отдельных участках, что может свидетельствовать о гетерогенности раковых клеток в пределах самой опухоли. Гетерогенность раковых клеток в пределах одной опухоли является одним из важных моментов в патогенезе и развитии резистентности опухоли к проводимой терапии. Различные фенотипы опухолевых клеток в первичной



**Рис. 3.** Уровни нормализованной экспрессии гена BIRC5 в первичной карциноме молочной железы относительно уровня экспрессии референсного гена c-ABL (n = 67)

Fig. 3. Levels of normalized expression of BIRC5 gene in primary breast carcinoma relative to the expression level of reference gene c-ABL (n = 67)



опухоли и, главным образом, наличие клеток на этапе эпителиально-мезенхимального перехода и стволовых клонов определяют прогноз течения опухолевого процесса.

Также при помощи ОТ-ПЦР в режиме реального времени была исследована экспрессия гена сурвивина *BIRC5* в 67 образцах первичной карциномы молочной железы. Во всех без исключения образцах опухолевой ткани определялась экспрессия гена *BIRC5*, однако уровни рассчитанной нормализованной экспрессии от-

носительно уровня экспрессии референсного гена *c-ABL* варьировали в широком диапазоне (рис. 3, табл. 3).

Результаты корреляционного анализа приведены в табл. 4.

При анализе представленных данных установлено, что уровень нормализованной экспрессии гена *BIRC5* достоверно умеренно коррелирует с экспрессией его продукта – белка сурвивина ( $r = 0,704$ ,  $p < 0,01$ ) и слабо отрицательно – с экспрессией онкопротеина HER2/neu ( $r = -0,285$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблица 3. Показатели нормализованной экспрессии гена *BIRC5* в первичной карциноме молочной железы

Table 3. Normalized expression of the *BIRC5* gene in primary breast carcinomas

Ген Gene	Показатель экспрессии Expression				
	Медиана Median	Минимальное значение Minimum	Максимальное значение Maximum	Верхняя граница нижнего квартиля Lower quartile	Нижняя граница верхнего квартиля Upper quartile
<i>BIRC5</i>	1,49	0,015	30,40	0,662	13,5

Таблица 4. Корреляция нормализованной экспрессии гена *BIRC5* с другими молекулярно-биологическими и патологоанатомическими характеристиками первичной карциномы молочной железы

Table 4. Correlation between normalized *BIRC5* expression and other molecular and pathoanatomical characteristics of primary breast carcinomas

Показатель Parameter	Коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ) Spearman's correlation coefficient ( $r$ )	Статистическая значимость ( $p$ ) Statistical significance ( $p$ )
Экспрессия Ki-67 (ИГХ) Ki-67 expression (IHC)	-0,038 913	0,754
Экспрессия HER2/neu (ИГХ) HER2/neu expression (IHC)	<b>-0,285245</b>	<b>0,019</b>
Экспрессия сурвивина (ИГХ) Survivin expression (IHC)	<b>0,704 108</b>	<b>0,000</b>
Экспрессия рецепторов эстрогена (ИГХ) Estrogen receptor expression (IHC)	-0,149 550	0,227
Экспрессия рецепторов прогестерона (ИГХ) Progesterone receptor expression (IHC)	-0,031 379	0,800
Экспрессия <i>BIRC5</i> и HER2/neu (ПЦР) Expression of <i>BIRC5</i> and HER2/neu (PCR)	-0,153 308	0,215
T (размер опухоли) T (tumor size)	0,129 916	0,294
N (число метастазов в регионарных лимфатических узлах) N (number of regional lymph node metastases)	0,218 674	0,075
G (степень дифференцировки) G (tumor differentiation grade)	0,004 557	0,970
Лимфовенозная стромальная инвазия Lymphovenous stromal invasion	0,018 127	0,884

**Примечание.** ИГХ – иммуногистохимическое исследование, ПЦР – полимеразная цепная реакция. Полужирным выделена статистически значимая корреляция ( $p < 0,05$ ).

**Note.** IHC – immunohistochemistry, PCR – polymerase chain reaction. Statistically significant correlations are highlighted in bold ( $p < 0.05$ ).

**Таблица 5.** Общая выживаемость пациенток в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии сурвивина в первичной опухоли (n = 67)

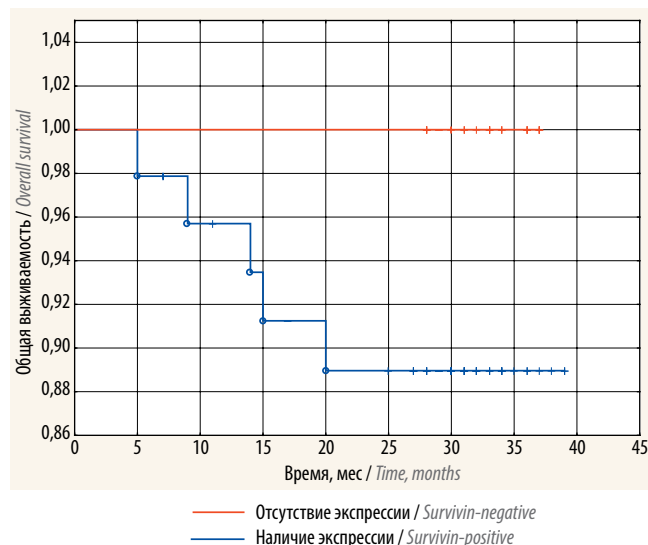
**Table 5.** Overall survival of patients depending on the survivin expression status of the primary tumor (n = 67)

Группа Group	Выживаемость, % (95 % доверительный интервал) Survival, % (95 % confidence interval)		
	1-летняя 1-year	2-летняя 2-year	3-летняя 3-year
Наличие экспрессии Survivin-positive	93,61 (91,1–96,3)	85,88 (82,1–88,2)	77,16 (74,6–80,1)
Отсутствие экспрессии Survivin-negative	100	100	100

**Таблица 6.** Безрецидивная выживаемость пациенток в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии сурвивина в первичной опухоли (n = 67)

**Table 6.** Relapse-free survival of patients depending on the survivin expression status of the primary tumor (n = 67)

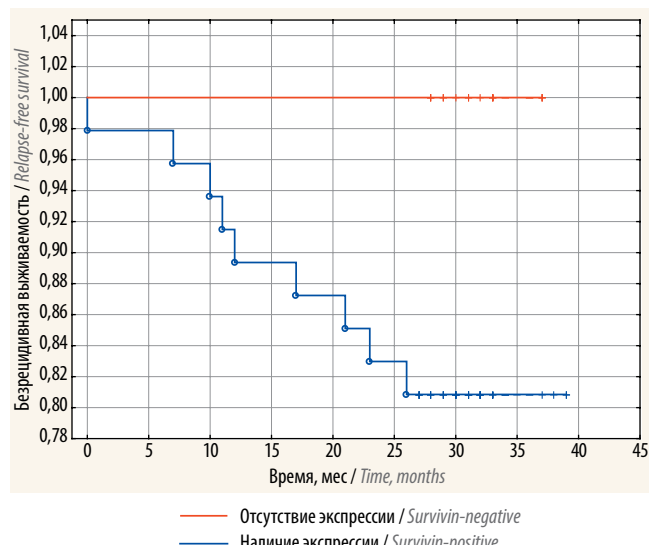
Группа Group	Выживаемость, % (95 % доверительный интервал) Survival, % (95 % confidence interval)		
	1-летняя 1-year	2-летняя 2-year	3-летняя 3-year
Наличие экспрессии Survivin-positive	90,49 (89,5–93,1)	81,07 (79,2–83,1)	71,9 (70,1–74,2)
Отсутствие экспрессии Survivin-negative	100	100	100



**Рис. 4.** Сравнение общей выживаемости пациенток с экспрессией сурвивина в первичной опухоли и без экспрессии сурвивина (n = 67)

**Fig. 4.** Comparison of overall survival between patients with survivin-positive and survivin-negative primary tumors (n = 67)

Важной составляющей данного исследования является определение значения экспрессии антиапоптотического протеина сурвивина как прогностического и предиктивного фактора при терапии первичного неметастатического рака молочной железы. Проведен анализ общей и безрецидивной выживаемости в зави-



**Рис. 5.** Сравнение безрецидивной выживаемости пациенток с экспрессией сурвивина в первичной опухоли и без экспрессии сурвивина (n = 67)

**Fig. 5.** Comparison of relapse-free survival between patients with survivin-positive and survivin-negative primary tumors (n = 67)

симости от наличия экспрессии сурвивина, определяемой ИГХ-методом в первичной опухоли. Несмотря на малую выборку, были получены интересные данные. Так, например, в группе пациенток без экспрессии сурвивина не было отмечено смертей и прогрессирования заболевания за анализируемый промежуток

Таблица 7. Результаты многофакторного анализа

Table 7. Results of multivariate analysis

Показатель Parameter	Статистические данные Statistics							Доверительный интервал Confidence interval	
	$\beta$	Стандартная ошибка Standard error	$e(\beta)$	Wald stat	$p$	Отношение рисков Hazard ratio		Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit
Экспрессия сурвивина в первичной опухоли Survivin expression in the primary tumor	2,364	1,285	4,884	3,380	0,041	10,634	0,85	132,2	

времени. Напротив, наличие экспрессии антиапопто- тического сурвивина отрицательно сказывалось на показателях общей и безрецидивной выживаемости. Показатели различия общей и безрецидивной выживаемости были статистически достоверны ( $p = 0,041$  и  $0,037$  соответственно) (табл. 5, 6; рис. 4, 5).

По данным проведенного многофакторного анализа было установлено, что на безрецидивную выживаемость наряду с общеизвестными факторами риска (количество метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов, наличие экспрессии HER2/neu и др.) оказывает влияние такой фактор, как наличие экспрессии антиапопто- тического протеина сурвивина в опухолевой ткани. Неблагоприятным независимым фактором риска развития прогрессирования является наличие экспрессии сурвивина в опухолевой ткани первичной карциномы молочной железы, а сочетание данного фактора с другими факторами риска приводит к повышению риска возврата болезни более чем в 10 раз.

Результаты анализа представлены в табл. 7.

I. Tamm и соавт. показали, что уровень сурвивина был повышен во всех 60 различных человеческих линиях опухоли [5]. В литературе имеются сведения о том, что инактивация сурвивина в раковых клетках позволяет остановить формирование микроканальцев, что приводит к полиплоидии, а также к крупному апоптозу [6]. Еще одной из важных функций сурвивина является регулирование уровня белка p53. Известно, что особенностью большинства опухолей со сверхэкспрессией сурвивина является полная потеря дикого типа p53 [7]. В то же время исследования A. Mirza и соавт. доказывают, что существует связь между уровнями сурвивина и p53. Белок p53 дикого типа подавлял экспрессию сурвивина на уровне матричной РНК [7] как в клетках рака легкого, так и в клетках рака молочной железы.

При исследовании образцов крови от больных раком ученые нашли антитела, специфические для сурвивина и отсутствующие у здоровых людей. Измерение уровня сурвивин-определенных антител в крови пациента является способом мониторинга развития опухоли, а определение экспрессии сурвивина при всех наиболее распространенных злокачественных опухолях (рак легкого, толстой кишки, поджелудочной, предстательной и молочной желез, саркомы мягких тканей, Т-клеточный лейкоз) позволяет прогнозировать риск смерти [8]. Кроме того, исследования показали, что клетки рака молочной железы, гиперэкспрессирующие ген эпидермального фактора роста HER2/neu, имели более высокие уровни сурвивина, которые коррелировали с увеличенным сопротивлением таксан-вызванному апоптозу. В то же время комбинация таксанов с ингибитором сурвивина привела к увеличенному апоптозу в HER2-гиперэкспрессирующих клетках рака молочной железы по сравнению с монотерапией [9, 10].

### Заключение

Полученные данные по исследованию экспрессии гена *BIRC5* и его белкового продукта — протеина сурвивина из семейства ингибиторов апоптоза показывают возможность использования этого показателя в качестве одного из опухолеспецифических маркеров карциномы молочной железы. Положительная корреляционная связь экспрессии гена *BIRC5* с таким известным прогностическим фактором, как экспрессия онкопротеина HER2/neu — рецептора эпидермального фактора роста ( $r = -0,285$ ,  $p < 0,05$ ), и его активная транскрипция ( $r = 0,704$ ,  $p < 0,01$ ) позволяют рассматривать экспрессию *BIRC5* и кодируемого им белка сурвивина как неблагоприятный прогностический фактор и использовать в качестве предиктивного маркера ответа на химиотерапию, в том числе и таргетную.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stoecklein N.H., Klein C.A. Genetic disparity between primary tumours, disseminated tumour cells, and manifest metastasis. *Int J Cancer* 2010;126(3):589–98. PMID: 19795462. DOI: 10.1002/ijc.24916.
2. Ambrosini G., Adida C., Altieri D.C. A novel anti-apoptotic gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med* 1997;3(8):917–21. PMID: 9256286.
3. Sah N.K., Khan Z., Khan G.J., Bisen P.S. Structural, functional and therapeutic biology of surviving. *Cancer Lett* 2006;244(2):164–71. PMID: 16621243. DOI: 10.1016/j.canlet.2006.03.007.
4. Olie R.A., Simões-Wüst A.P., Baumann B. et al. A novel antisense oligonucleotide targeting survivin expression induces apoptosis and sensitizes lung cancer cells to chemotherapy. *Cancer Res* 2000;60(11):2805–9. PMID: 10850418.
5. Tamm I., Wang Y., Sausville E. et al. IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD95), Bax, caspases, and anticancer drugs. *Cancer Res* 1998;58(23):5315–20. PMID: 9850056.
6. Castedo M., Perfettini J.L., Roumier T. et al. Cell death by mitotic catastrophe: a molecular definition. *Oncogene* 2004;23(16):2825–37. PMID: 15077146. DOI: 10.1038/sj.onc.1207528.
7. Bonora M., Wieckowski M.R., Chinopoulos C. et al. Molecular mechanisms of cell death: central implication of ATP synthase in mitochondrial permeability transition. *Oncogene* 2015;34(12):1475–86. PMID: 24727893. DOI: 10.1038/onc.2014.96.
8. Friedrichs B., Siegel S., Andersen M.H. et al. Survivin-derived peptide epitopes and their role for induction of antitumor immunity in hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* 2006;47(6):9785–85. DOI: 10.1080/10428190500464062.
9. Lu J., Tan M., Huang W.C. et al. Mitotic deregulation by survivin in ErbB2-overexpressing breast cancer cells contributes to Taxol resistance. *Clin Cancer Res* 2009;15(4):1326–34. PMID: 19228734. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0954.
10. Jolly M.K., Tripathi S.C., Jia D. et al. Stability of the hybrid epithelial/mesenchymal phenotype. *Oncotarget* 2016;7(19):27067–84. PMID: 27008704. DOI: 10.18632/oncotarget.8166.

## ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Шляхтунов / E.A. Shlyakhtunov: <https://orcid.org/0000-0002-5906-5373>

## Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

## Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.