

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-26-31

УДК: 616.65-006.6:576.3:577.2:577.1

Для цитирования: Спирина Л.В., Горбунов А.К., Кондакова И.В., Слонимская Е.М., Усынин Е.А. Транскрипционный фактор BRN-3 α и рак предстательной железы, связь с особенностями гормональной рецепции и с уровнем активации АКТ/М-TOR сигнального пути. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 26–31. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-26-31.

For citation: Spirina L.V., Gorbunov A.K., Kondakova I.V., Slonimskaya E.M., Usynin E.A. Transcription factor BRN-3 α and prostate cancer, relation with hormone receptors and АКТ/М-TOR signaling pathway activation. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (1): 26–31. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-26-31.

ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ФАКТОР BRN-3 α И РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СВЯЗЬ С ОСОБЕННОСТЯМИ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕЦЕПЦИИ И С УРОВНЕМ АКТИВАЦИИ АКТ/М-TOR СИГНАЛЬНОГО ПУТИ

Л.В. Спирина^{1,2}, А.К. Горбунов¹, И.В. Кондакова¹, Е.М. Слонимская^{1,2}, Е.А. Усынин¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: SpirinaLV@oncology.tomsk.ru¹

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия²

634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: slonimskaya@yandex.ru²

Аннотация

Введение. Транскрипционные факторы POU4F1 (нейрогенные факторы Brn-3 α) играют значимую роль в развитии злокачественных новообразований. **Цель исследования** – изучение экспрессии транскрипционного фактора Brn-3 α , андрогеновых (AR) и эстрогеновых рецепторов (ER) в ткани доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы и определении связи с уровнем активации АКТ/мTOR сигнального пути. **Материал и методы.** В исследование было включено 30 больных местнораспространенным раком предстательной железы (РПЖ) T2–3N0M0, 15 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Определение уровня экспрессии генов Brn-3 α , AR, ER α , а также компонентов АКТ/м-TOR сигнального пути проводилось методом ПЦР в реальном времени. **Результаты.** Показано, что увеличение экспрессии гена ядерного белка Brn-3 α сопровождалось ростом уровня мРНК ER α в ткани рака предстательной железы. Экспрессия AR была высока в обеих группах больных. Выявлена активация АКТ/м-TOR сигнального каскада: отмечены высокие уровни экспрессии АКТ, а также м-TOR в трансформированных клетках. Однако отмечено отсутствие изменений фосфатазы PTEN при развитии патологических процессов предстательной железы. **Заключение.** Транскрипционный фактор Brn-3 α связан с развитием РПЖ, что сопровождается повышением экспрессии ER α , протеинкиназы АКТ и м-TOR.

Ключевые слова: транскрипционный фактор Brn-3 α , рак предстательной железы, AR, ER, сигнальный путь АКТ/м-TOR.

В развитии гормонозависимых опухолей человека большое значение имеют транскрипционные факторы POU4F1, также известные как нейрогенные факторы Brn-3 α [1]. Они представляют собой важные ядерные белки, регулирующие процессы пролиферации и дифференцировки клетки. Полагают, что транскрипционный фактор Brn-3 α вовлечен в различные процессы онкогенеза, в частности, участвуя в проведении апоптотических сигналов и контролируя скорость клеточного цикла [2]. Кроме того, определено влияние данного показателя на уровень экспрессии рецепторов половых гормонов: эстрогенов (ER) и андрогенов (AR) [3].

Рецепторы стероидных гормонов входят в большое семейство внутриклеточных рецепторов, которые активируются под действием соответствующих лигандов. ER и AR являются их основными представителями. ER имеют 2 подтипа: ER α и ER β . Каждый из них кодируется отдельным геном, при этом имеются сведения о преимущественной экспрессии того или иного подтипа рецептора в разных тканях [3]. Известна роль ER α в качестве важного регулятора интенсивности процессов ангиогенеза гормонозависимых опухолей [4]. Изменение уровня и экспрессии стероидных гормонов найдено в злокачественных новообразованиях

различных локализаций [5]. В первую очередь к ним относят рак предстательной железы (РПЖ), рак молочной железы и др. Известно, что роль AR различается в разных типах опухоли. Например, рецепторы являются стимуляторами опухолевого роста при раке мочевого пузыря, предстательной железы, в то время как в печени они являются супрессорами опухолевого роста [6].

Ключевым сигнальным каскадом, обеспечивающим регуляцию процессов пролиферации и апоптоза опухолевых клеток при действии AR и ER, является АКТ/m-TOR путь [7–9]. К его значимым компонентам относят протеинкиназы АКТ, m-TOR, PTEN и др. Известно, что мужчины с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) имеют больший риск развития РПЖ [10]. В настоящее время превалирует точка зрения об общности патогенетических процессов, лежащих в основе развития ДГПЖ и РПЖ [11]. В частности, показано, что высокая экспрессия AR характерна для обоих видов патологий.

Цель исследования – изучение экспрессии транскрипционного фактора *Brn-3α*, AR, ERα в ткани доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы, а также оценка уровня активации АКТ/mTOR сигнального пути.

Материал и методы

В исследование было включено 30 больных местнораспространенным РПК T2–3N0M0 и 15 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, проходивших лечение в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ. Объ-

емы диагностики и лечения больных соответствовали рекомендуемым алгоритмам, утвержденным Министерством здравоохранения и социального развития РФ. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Материалом для исследования являлись образцы гиперплазированной и опухолевой ткани, полученные при проведении диагностической биопсии, а также нормальная ткань простаты, которая была получена при оперативном вмешательстве у больных раком мочевого пузыря.

Для исследования экспрессии молекулярных показателей и выделения мРНК образцы тканей помещали в раствор RNeasy lysis reagent (Qiagen, USA) и сохраняли при температуре –80°C (после 24-часовой инкубации при +4°C).

Определение уровня экспрессии генов *Brn-3α*, AR, ERα, а также компонентов АКТ/m-TOR сигнального пути

РНК выделяли с помощью набора RNeasy mini Kit, содержащего ДНКазу I (Qiagen, Germany). Для оценки количества выделенной РНК на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA) оценивали концентрацию и чистоту выделения РНК. Концентрация РНК составила от 80 до 250 нг/мкл, A260/A280=1,95–2,05; A260/A230=1,90–2,31. Целостность РНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA) и набора R6K ScreenTape (Agilent Technologies, USA). RIN составил 5,6–7,8.

Таблица 1

Последовательность праймеров исследованных генов

Ген	Ампликон	Последовательность
<i>POU4F1</i> NM_006237	294 п.н.	F 5'- CACGCTCTCGCACAACAA-3' R 5'- ATCCGCTTCTGCTTCTGTCT-3'
<i>AR</i> NM_000044	190 п.н.	F 5'- GAGGGACAGCAGGCAGA-3' R 5'- GCTATCAGAACACACACACACT-3'
<i>ER</i> NM_000125	386 п.н.	F 5'- TCCTGATGATTGGTCTCGTCT-3' R 5'- GATGTGGGAGAGGATGAGGA-3'
4E-BP1 NM_004095.3	244 п.н.	F 5'- CAGCCCTTCTCCCTCACT-3' R 5'- TTCCAAGCACATCAACCT-3'
<i>AKT1</i> NM_001014431.1	181 п.н.	F 5'- CGAGGACGCCAAGGAGA-3' R 5'- GTCATCTGGTCAGGTGGTGT-3'
<i>C-RAF</i> NM_002880.3	152 п.н.	F 5'- TGGTGTGCTCTGCTCCCT-3' R 5'- ACTGCCTGCTACCTTACTTCCCT-3'
<i>GSK3b</i> NM_001146156.1	267 п.н.	F 5'- AGACAAGGACGGCAGCAA-3' R 5'- TGGAGTAGAAGAAATAACGCAAT-3'
<i>70S kinase alpha</i> NM_001272042.1	244 п.н.	F 5'- CAGCACAGCAAATCCTCAGA-3' R 5'- ACACATCTCCCTTCCACCTT-3'
<i>m-TOR</i> NM_004958.3	160 п.н.	F 5'- CCAAAGGCAACAAGCGAT-3' R 5'- TTCACCAAACCGTCTCCAA-3'
<i>PDK1</i> NM_001278549.1	187 п.н.	F 5'- TCACCAGGACAGCCAATACA-3' R 5'- CTCCTCGGTCACTCATCTTCA-3'
<i>GAPDH</i> NM_001256799.2	138 п.н.	F 5'- GGAAGTCAGGTGGAGCGA-3' R 5'- GCAACAATATCCACTTACCAGA-3'

Примечание: NM – номер последовательности РНК в NCBI Nucleotide Database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide>); F – прямой праймер; R – обратный праймер.

Уровень экспрессии генов оценивали при помощи количественной обратной-транскриптазной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) с использованием красителя SYBR Green на амплификаторе iCycler (Bio-Rad, USA). Для получения кДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора ОТ m-MuLV-RH (БиоЛабмикс, Россия) со случайными гексануклеотидными праймерами в соответствии с инструкцией к набору. ПЦР ставили в трех репликах в объеме 25 мкл, содержащем 12,5 мкл БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (БиоЛабмикс, Россия), 300 нМ прямого и обратного праймеров и 50 нг кДНК. Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл – 94°C, 10 мин – предварительная денатурация; 40 циклов – 1-й шаг 94°C, 10 сек и 2-й шаг, – 20 сек при температуре 60°C. Праймеры были подобраны с использованием программы Vector NTI Advance 11,5 и базы данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide>) (табл. 1). В качестве референсного гена использовали ген «домашнего хозяйства» фермента GAPDH (glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase), и уровень экспрессии каждого целевого гена нормализовали по отношению к экспрессии GAPDH.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 8.0. Результаты определения экспрессии генов представлены как среднее значение ± ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

Показано увеличение экспрессии мРНК транскрипционного фактора *Vtn-3α* в 4,13 раза в ткани РПЖ по сравнению с ДГПЖ (рис. 1). Это свидетельствует о том, что в трансформированных клетках простаты происходит увеличение экспрессии данного маркера, что влияет на уровень рецепторов стероидных гормонов. Этот факт подтверждается также экспериментальными данными, полученными D.C. Berwick et al. [2]. Авторами доказано влияние данного показателя на рост транскрипционной активности рецепторов ER и AR.

В ткани РПЖ отмечен рост экспрессии ERα в 30,33 раза по сравнению с тканью аденомы (табл. 2). При этом выявлено, что в обеих группах больных отмечен высокий уровень мРНК AR. Полученные данные свидетельствуют о том, что для злокачественных опухолей предстательной железы характерно повышение экспрессии как ER,

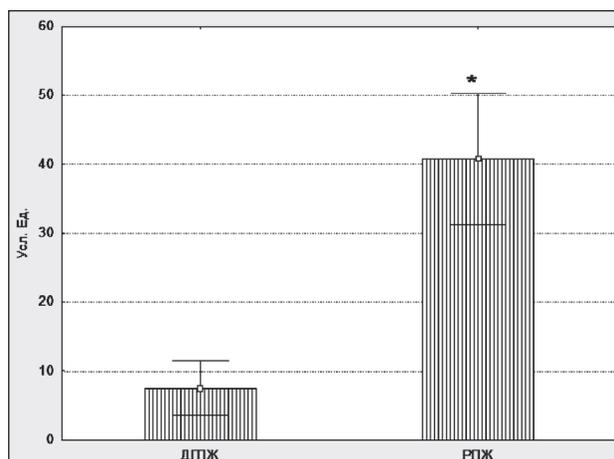


Рис. 1. Экспрессия гена транскрипционного фактора *Vtn-3α* в ткани ДГПЖ и РПЖ. Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с показателями у больных ДГПЖ (p<0,05)

так и AR в отличие от ДГПЖ. Имеются сведения, что пролиферация опухолевых клеток простаты в условиях *in vitro* происходит под влиянием активирующих сигналов ERα, определяя особенности течения заболевания [12, 13]. Выявленный факт является молекулярной особенностью трансформированных клеток, и его значимость еще предстоит оценить.

При сравнительном анализе экспрессии генов компонентов АКТ/m-TOR сигнального пути в патологических процессах предстательной железы отмечена активация данного сигнального каскада, доказательством которой является повышенный уровень экспрессии протеинкиназы АКТ (табл. 3). В ткани рака предстательной железы зафиксировано увеличение этого показателя в 4,9 раза по сравнению с ДГПЖ. Дополнительным доказательством высокой активности АКТ/m-TOR сигнального пути при злокачественных новообразованиях явилось повышение уровня мРНК m-TOR в 8,4 раза. Стоит отметить, что сходные значения уровня фосфатазы PTEN наблюдались как при ДГПЖ, так и при раке предстательной железы.

Дополнительные сведения, подтверждающие связь молекулярных маркеров с наличием патологических изменений в ткани предстательной железы, были получены при проведении корреляционного анализа (рис. 2). Так, при изучении корреляционных зависимостей в ткани ДГПЖ выявлены связи молекулярных показателей с ядерным

Таблица 2

Экспрессия генов андрогеновых (AR) и эстрогеновых рецепторов (ER) при патологии предстательной железы

Показатель, усл. ед.	ДГПЖ	Рак предстательной железы
AR	173,0 ± 79,6	151,87 ± 23,0
ER	2,62 ± 1,19	79,47 ± 20,17*

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с показателями у больных ДГПЖ (p<0,05).

Таблица 3

Экспрессия генов компонентов АКТ-m-TOR сигнального пути при патологии предстательной железы

Показатель, усл. ед.	ДГПЖ	Рак предстательной железы
Компоненты АКТ/m-TOR сигнального пути		
PTEN	193,5 ± 75,9	234,01 ± 24,9
АКТ	2,15 ± 0,59	10,53 ± 3,3*
GSK-3-beta	0,95 ± 0,48	12,6 ± 5,69
PDK1	5,75 ± 3,78	2,9 ± 1,0
c-RAF	13,63 ± 8,1	25,19 ± 8,28
Протеинкиназа m-TOR и ее субстраты		
m-TOR	3,69 ± 1,32	30,99 ± 13,8*
70 S6	3,45 ± 1,74	18,35 ± 11,11
4E-BP1	1,48 ± 0,58	3,93 ± 1,94

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с показателями у больных ДГПЖ ($p < 0,05$).

фактором Vtn-3 α . Уровень его экспрессии зависел от мРНК гена 4E-BP1 ($r=0,9$; $p=0,001$) и от мРНК m-TOR ($r=0,8$; $p=0,001$). Также подтверждена значимость AR в развитии предопухолевых заболеваний простаты. Отмечены корреляции между экспрессией AR, экспрессией c-Raf ($r=0,7$; $p=0,001$), 70 S6 киназой ($r=0,95$; $p=0,001$) и PTEN ($r=0,8$; $p=0,014$). Вероятно, повышение экспрессии AR, приводящее к активации АКТ/m-TOR сигнального пути, сочетается с высоким уровнем мРНК PTEN.

При РПЖ отмечена прямая зависимость экспрессии Vtn-3 α от уровня мРНК 4EBP1 ($r=0,4$; $p=0,01$) и мРНК AR ($r=0,28$; $p=0,018$). При этом отмечены отрицательная зависимость между экспрессией AR и PDK1 при РПЖ ($r=-0,42$; $p=0,001$), а также положительные зависимости между AR, уровнем мРНК c-RAF ($r=0,57$; $p=0,001$) и 70 S6 киназой ($r=0,5$; $p=0,001$). Интересным является факт сопряженности между экспрессией PTEN и AR ($r=0,66$; $p=0,001$), а также Vtn-3 α ($r=0,29$; $p=0,001$). При корреляционном анализе выявлено влияние эстрогеновых рецепторов в ткани РПЖ на уровень активации АКТ/m-TOR сигнального пути, что подтверждается связями между экспрес-

сией ER α и АКТ ($r=0,57$; $p=0,01$), а также с c-RAF ($r=0,57$; $p=0,01$), GSK-3 β ($r=0,40$; $p=0,015$) и PDK1 ($r=0,28$; $p=0,01$).

Заключение

Развитие доброкачественной гиперплазии предстательной железы связано с увеличением экспрессии AR, что определяет в дальнейшем возникновение злокачественной патологии. Выявлено, что в трансформированных клетках железы в этих условиях возрастает экспрессия ядерного фактора Vtn-3 α , который способствует росту уровня мРНК ER α . Изменение гормональной рецепции при развитии опухолевой патологии сопровождается повышением активности АКТ/m-TOR сигнального каскада на фоне исходных значений мРНК гена PTEN. Стоит отметить, что зафиксирован факт усиления связей между компонентами сигнального каскада, рецепторами гормонов и Vtn-3 α в развитии патологических процессов предстательной железы. Резюмируя полученные данные, можно полагать, что изучаемые молекулярные маркеры ассоциированы с развитием злокачественных новообразований, определяя особенности их течения.

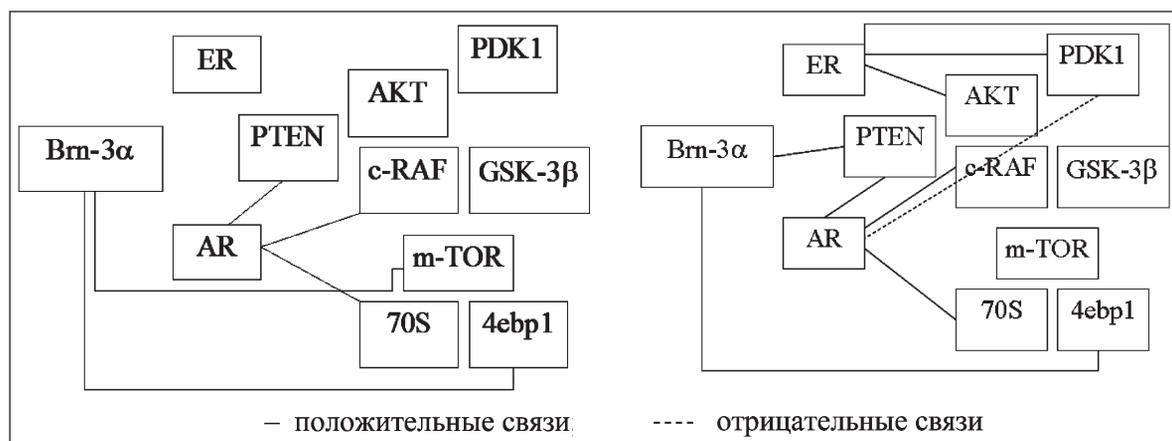


Рис. 2. Корреляционные связи между молекулярными маркерами в ткани ДГПЖ (А) и в ткани РПЖ (Б)

ЛИТЕРАТУРА

1. *Budhram-Mahadeo V., Fujita R., Bitsi S., Sicard P., Heads R.* Co-expression of POU4F2/Brn-3b with p53 may be important for controlling expression of pro-apoptotic genes in cardiomyocytes following ischaemic/hypoxic insults. *Cell Death Dis.* 2014; 5: 1503. doi: 10.1038/cddis.2014.452.
2. *Berwick D.C., Diss J.K., Budhram-Mahadeo V.S., Latchman D.S.* A simple technique for the prediction of interacting proteins reveals a direct Brn-3a-androgen receptor interaction. *J Biol Chem.* 2010 May 14; 285 (20): 15286–95. doi: 10.1074/jbc.M109.071456.
3. *Stoica J., Franke F.T., Wellstein A., Szubaiko F., List H.-J., Reiter R., Morgan E., Martin M.B., Stoica A.* Estradiol Rapidly Activates Akt via the ErbB2 Signaling Pathway. *J Biol Chem.* 2010 May 14; 285 (20): 15286–95. doi: 10.1074/jbc.M109.071456.
4. *Vamesu S.* Angiogenesis and ER/PR status in primary breast cancer patients: an analysis of 158 needle core biopsies. *Rom J Morphol Embryol.* 2007; 48 (1): 25–31.
5. *Ahmad N., Kumar R.* Steroid hormone receptors in cancer development: A target for cancer therapeutics. *Cancer Lett.* 2011 Jan 1; 300 (1): 1–9. doi: 10.1016/j.canlet.2010.09.008.
6. *Chang C., Lee S.O., Yeh S., Chang T.M.* Androgen receptor (AR) differential roles in hormone-related tumors including prostate, bladder, kidney, lung, breast and liver. *Oncogene.* 2014 Jun 19; 33 (25): 3225–34. doi: 10.1038/ncr.2013.274.
7. *Wang Y., Romigh T., He X., Orloff M.S., Silverman R.H., Heston W.D., Eng C.* Resveratrol regulates the PTEN/AKT pathway through androgen

receptor-dependent and -independent mechanisms in prostate cancer cell lines. *Hum Mol Genet.* 2010 Nov 15; 19 (22): 4319–29. doi: 10.1093/hmg/ddq354.

8. *Spirina L.V., Usynin Y.A., Kondakova I.V., Yurmazov Z.A., Slonimskaya E.M., Kolegova E.S.* The AKT-mTOR Signalling Pathway in Kidney Cancer Tissues. *AIP Conf Proc.* 2015; 1688: 080004–1–5.

9. *Спирина Л.В., Усынин Е.А., Кондакова И.В., Юрмазов З.А., Слонимская Е.М.* Влияние таргетной терапии на содержание транскрипционных, ростовых факторов, протеинкиназы TOR и активности внутриклеточных протеиназ у больных диссеминированным раком почки. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015; 160 (12): 768–772.

10. *Miah S., Catto J.* BPH and prostate cancer risk. *Indian J Urol.* 2014; 30 (2): 214–218. doi: 10.4103/0970-1591.126909.

11. *Izumi K., Mizokami A., Lin W.J., Lai K.P., Chang C.* Androgen receptor roles in the development of benign prostate hyperplasia. *Am J Pathol.* 2013; 182 (6): 1942–49. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.02.028.

12. *Wang J., Eltoun I.E., Lamartiniere C.A.* Genistein alters growth factor signaling in transgenic prostate model (TRAMP). *Mol Cell Endocrinol.* 2004; 219: 171–180.

13. *Yeh C.R., Da J., Song W., Fazili A., Yeh S.* Estrogen receptors in prostate development and cancer. *Am J Clin Exp Urol.* 2014; 2 (2): 161–168.

Поступила 4.04.17

Принята в печать 28.08.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 1336-8363. ResercherID: A-7760-2012. Author ID: 36960462500.

Горбунов Алексей Константинович, младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: goorbunov@yandex.ru. SPIN-код: 3590-6479.

Кондакова Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9338-4149. ResercherID: C-8658-2012. Author ID: 6701872510.

Слонимская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия); профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: slonimskaya@yandex.ru. SPIN-код: 7763-6417. ResercherID: C-7405-2012. Author ID: 6603658443.

Усынин Евгений Анатольевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: gusi@list.ru. SPIN-код: 1804-0292. Author ID: 56204320500.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

TRANSCRIPTION FACTOR BRN-3 α AND PROSTATE CANCER, RELATION WITH HORMONE RECEPTORS AND AKT/M-TOR SIGNALING PATHWAY ACTIVATION

L.V. Spirina^{1,2}, A.K. Gorbunov¹, I.V. Kondakova¹, E.M. Slonimskaya^{1,2}, E.A. Usynin¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny Str., 634009-Tomsk, Russia. E-mail: SpirinaLV@oncology.tomsk.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: slonimskaya@yandex.ru²

Abstract

Introduction. The transcription factor Brn-3 α (product of the POU4F1) plays a significant role in carcinogenesis. **The purpose of the study** was to investigate Brn-3 α , AR, ER α expressions in tissues of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer as well as to determine their association with AKT/mTOR signaling pathway activation. **Material and methods.** The study included 30 patients with locally advanced prostate cancer and 15 patients with benign prostatic hyperplasia. The expression levels of Brn-3 α , AR, ER α and the components of AKT/m-TOR signaling pathway were determined using RT-PCR assay. **Results.** Overexpression of Brn-3 α in prostate cancer tissues was found to be associated with high level of ER α mRNA. High expression of AR was revealed in tissues of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. High expression levels of AKT, m-TOR and PTEN were observed in prostate cancer tissues. However, no significant changes in PTEN mRNA level were found in tissues of prostatic hyperplasia. **Conclusion.** Brn-3 α transcription factor was associated with prostate cancer and accompanied with high expression levels of ER α , AKT and m-TOR.

Key words: Brn-3 α , transcription factor, prostate cancer, AR, ER, AKT/m-TOR signaling pathway.

REFERENCES

1. Budhram-Mahadeo V, Fujita R., Bitsi S., Sicard P., Heads R. Co-expression of POU4F2/Brn-3b with p53 may be important for controlling expression of pro-apoptotic genes in cardiomyocytes following ischaemic/hypoxic insults. *Cell Death Dis.* 2014; 5: 1503. doi: 10.1038/cddis.2014.452.
2. Berwick D.C., Diss J.K., Budhram-Mahadeo V.S., Latchman D.S. A simple technique for the prediction of interacting proteins reveals a direct Brn-3a-androgen receptor interaction. *J Biol Chem.* 2010 May 14; 285 (20): 15286–95. doi: 10.1074/jbc.M109.071456.
3. Stoica J., Franke F.T., Wellstein A., Szubaiko F., List H.-J., Reiter R., Morgan E., Martin M.B., Stoica A. Estradiol Rapidly Activates Akt via the ErbB2 Signaling Pathway. *J Biol Chem.* 2010 May 14; 285 (20): 15286–95. doi: 10.1074/jbc.M109.071456.
4. Vamesu S. Angiogenesis and ER/PR status in primary breast cancer patients: an analysis of 158 needle core biopsies. *Rom J Morphol Embryol.* 2007; 48 (1): 25–31.
5. Ahmad N., Kumar R. Steroid hormone receptors in cancer development: A target for cancer therapeutics. *Cancer Lett.* 2011 Jan 1; 300 (1): 1–9. doi: 10.1016/j.canlet.2010.09.008.
6. Chang C., Lee S.O., Yeh S., Chang T.M. Androgen receptor (AR) differential roles in hormone-related tumors including prostate, bladder, kidney, lung, breast and liver. *Oncogene.* 2014 Jun 19; 33 (25): 3225–34. doi: 10.1038/ncr.2013.274.
7. Wang Y, Romigh T, He X, Orloff M.S., Silverman R.H., Heston W.D., Eng C. Resveratrol regulates the PTEN/AKT pathway through androgen receptor-dependent and -independent mechanisms in prostate cancer cell lines. *Hum Mol Genet.* 2010 Nov 15; 19 (22): 4319–29. doi: 10.1093/hmg/ddq354.
8. Spirina L.V., Usynin Y.A., Kondakova I.V., Yurmazov Z.A., Slonimskaya E.M., Kolegova E.S. The AKT-mTOR Signalling Pathway in Kidney Cancer Tissues. *AIP Conf Proc.* 2015; 1688: 080004–1–5.
9. Spirina L.V., Usynin E.A., Kondakova I.V., Yurmazov Z.A., Slonimskaya E.M. Effect of Target Therapy on the Content of Transcription and Growth Factors, Protein Kinase TOR, and Activity of Intracellular Proteases in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Bull Exp Biol Med.* 2015; 160 (12): 768–772. [in Russian]
10. Miah S., Catto J. BPH and prostate cancer risk. *Indian J Urol.* 2014; 30 (2): 214–218. doi: 10.4103/0970-1591.126909.
11. Izumi K., Mizokami A., Lin W.J., Lai K.P., Chang C. Androgen receptor roles in the development of benign prostate hyperplasia. *Am J Pathol.* 2013; 182 (6): 1942–49. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.02.028.
12. Wang J., Eltoum I.E., Lamartiniere C.A. Genistein alters growth factor signaling in transgenic prostate model (TRAMP). *Mol Cell Endocrinol.* 2004; 219: 171–180.
13. Yeh C.R., Da J., Song W., Fazili A., Yeh S. Estrogen receptors in prostate development and cancer. *Am J Clin Exp Urol.* 2014; 2 (2): 161–168.

Received 4.04.17
Accepted 28.08.17

ABOUT THE AUTHORS

Lyudmila V. Spirina, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 1336-8363. ResercherID: A-7760-2012. Author ID: 36960462500.

Alexey K. Gorbuinov, MD, Researcher, General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: goorbunov@yandex.ru. SPIN-код: 3590-6479.

Irina V. Kondakova, MD, DSc, Professor, Head of Tumor Biochemistry Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9338-4149. Resercher ID: C-8658-2012. Author ID: 6701872510.

Elena M. Slonimskaya, MD, DSc, Professor, Head of General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor of Oncology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-code: 7763-6417. Researcher ID: C-7405-2012. Author ID: 6603658443.

Evgeny A. Usynin, MD, PhD, Senior Researcher, General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: gusi@list.ru. SPIN-code: 1804-0292. Author ID: 56204320500.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests