



Triiodothyronine receptors (TR) are present in breast cancer tissues

Marcin Dębski¹, Lucyna Dębska*, Ewa Bar-Andziak¹

¹Departament of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University, Warszawa

*volunteer

Abstract

Introduction: Possible relationships between breast cancer and thyroid hormones have been suggested for many years. The aim of this study was qualitative examination of triiodothyronine receptors (TR) in breast cancer tissues and in non cancerous breast tissue taken from the opposite side to the localization of the tumor.

Material and methods: The material consisted of 15 breast cancer tissues of grades G1 to G3 and the same number of control tissues obtained during radical mastectomy or local tumor resection. Tissues were homogenized. Protein fraction was isolated. Protein for TR was assessed in Western Blot reaction.

Results: Protein fraction for TR was present in all cancer tissues and 6 healthy controls.

Conclusions: Obtained data may suggest so far unknown role of thyroid hormones and their nuclear receptors in the generation and development of breast cancer.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 3 (57): 223–229)

Key words: breast cancer, triiodothyronine receptors, thyroid hormones



Marcin Dębski, M.D.
Department of Internal Medicine and Endocrinology,
Medical University, Warszawa
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: +48 22 599 12 63, fax: +48 22 599 19 75
e-mail: debskim@wp.pl



Receptory dla trójiodotyroniny (TR) są obecne w tkankach raka sutka na poziomie białka

Marcin Dębski¹, Lucyna Dębska*, Ewa Bar-Andziak¹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Akademia Medyczna, Warszawa

*wolontariusz

Streszczenie

Wstęp: Od wielu lat sugeruje się powiązania między rakiem sutka a hormonami tarczycy. Celem niniejszej pracy była jakościowa ocena obecności receptorów dla trójiodotyroniny (TR) w tkankach raka sutka i w tkance sutka niezmięnionej nowotworowo, pochodzącej z przeciwległego bieguna gruczołu sutkowego w stosunku do lokalizacji guza.

Materiał i metody: Materiał stanowiło 15 tkanek raków piersi o stopniu złośliwości G1–G3 oraz taka sama liczba tkanek kontrolnych uzyskanych podczas zabiegu radykalnej mastektomii bądź lokalnego usunięcia guza. Uzyskane tkanki homogenizowano. Wyizolowano frakcję białkową. Ocenę obecności białka TR przeprowadzano metodą *Western-Blot*.

Wyniki: Białko dla TR było obecne we wszystkich tkankach nowotworowych oraz w 6 tkankach zdrowych.

Wnioski: Otrzymane wyniki mogą sugerować niepoznaną dotychczas rolę hormonów tarczycy oraz ich receptorów jądrowych w powstawaniu i rozwoju raka sutka.

(*Endokrynol Pol* 2006; 3 (57): 223–229)

Słowa kluczowe: rak piersi, receptory dla trójiodotyroniny, hormony tarczycy



dr med. Marcin Dębski
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii,
SP CSK
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: 0 22 599 12 63, faks: 0 22 599 19 75
e-mail: debskim@wp.pl

Praca została sfinansowana z grantu 2PO5A 021 26

Wstęp

Inwazyjny rak sutka jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet na świecie. Stanowi 22% wszystkich nowotworów złośliwych u kobiet, a w krajach wysoko rozwiniętych — nawet 26%. Od lat 80. XX wieku obserwuje się stały wzrost liczby zachorowań [1].

Od wielu lat wiadomo, że rak sutka należy do nowotworów hormonozależnych [2]. Najważniejszymi hormonami biorącymi udział w karcynogenezie są estrogeny i progesteron, jednak od wielu lat postuluje się rolę innych hormonów, takich jak prolaktyna (PRL, *prolactin*), hormon wzrostu (GH, *growth hormone*), kortykosteroidy, hormony tarczycy [3–5], co znajduje potwierdzenie również w najnowszych badaniach [6].

Potencjalne powiązania między rakiem sutka a chorobami tarczycy, stanem tyreo-metabolicznym są sugerowane od dziesięcioleci, jednak faktyczne istnienie tego związku pozostaje w dalszym ciągu kontrowersyjne [7–9]. Wynika to głównie z licznych i często przeciwstawnych danych publikowanych w piśmiennictwie, dotyczących prawdopodobnych czynników ryzyka raka sutka. Część autorów sugeruje, że hipotyreoza sprzyja wystąpieniu choroby [10–19], natomiast inni

wiążą hipertyreozę z większym prawdopodobieństwem rozwinięcia się tego nowotworu [20–22].

Wiedza na temat oddziaływania hormonów tarczycy na rozwój raka sutka znacznie się poszerzyła po przeprowadzeniu badań na liniach komórkowych wywodzących się z nowotworu sutka. Wykazano hamujący wpływ antyestrogenów na zależny od hormonów tarczycy wzrost linii komórkowych MCF-7 (ludzkie komórki raka piersi), co więcej — antyestrogeny nie hamowały proliferacji w komórkach raka sutka ER-negatywnych (ER, *estrogen receptor*; receptor estrogenowy). Zatem można wywnioskować, że ER są niezbędne do umożliwienia działania hormonom tarczycy w raku sutka [23]. Hormony: trójiodotyroniny (T3, *triiodothyronine*), tyroksyny (T4, *thyroxine*) i tyreotropowy (TSH, *thyrotropin secreting hormone*) znacząco stymulują wzrost i podziały komórek linii MCF-7 (linia komórkowa z obecnością receptorów ER), tak jak estrogeny [24]. Nogueira i Brentani [25] potwierdzili, że T3 indukuje wzrost komórek MCF-7 w sposób podobny do estrogenów, a mianowicie stymulacja T3 powoduje wzrost ekspresji PR (*progesteron receptor*) i mRNA dla hormonu wzrostu α (TGF α , *transforming growth factor α*), tak jak to ma miejsce w przypadku estrogenów. Co więcej,

takiego działania nie obserwuje się w przypadku linii komórkowej MDA-MB-23 niezawierającej receptora dla estrogenów [25].

Aktywną postacią hormonów tarczycy jest wolna trójiodotyronina (fT3, *free triiodothyronine*), która wpływa na procesy wzrostu, różnicowania, proliferacji i apoptozy. Jej działanie odbywa się za pośrednictwem receptorów dla T3-TR (*thyroid hormone receptor*). Istnieją 2 typy receptorów TR α i TR β , różniące się wielkością i budową [26]; TR przynależą do nadrodziny receptorów jądrowych [27]. Regulacja transkrypcji zależy od zdolności tworzenia przez TR homo- i heterodimerów z innymi receptorami jądrowymi, między innymi z receptorami dla kwasu 9-cis retinowego (*retinoid X*): RXR α , RXR β , RXR γ , oraz rozpoznawania specyficznych sekwencji w obrębie promotorów genów docelowych, zwanych TRE (*thyroid response element*; miejsce odpowiedzi na T3, sekwencja DNA, którą rozpoznają receptory TR), prowadząc do aktywacji transkrypcji zależnej od T3. W procesie tym bierze udział również wiele koaktywatorów i korepresorów [26, 28].

Wzrost, różnicowanie, proliferacja i apoptoza w komórkach nowotworowych są zaburzone. Ze względu na wpływ TR na regulację tych procesów trwają badania mające na celu określenie roli TR w karcynogenezie. Zaburzoną ekspresję i obecność mutantów TR obserwowano między innymi: w raku jasnokomórkowym nerki [29, 30], guzach przysadki [31], pierwotnym raku wątroby [32] i w raku brodawkowatym tarczycy [33]. Interesujące doniesienie pochodzi z *National Cancer Institute* w Bethesda; u myszy z mutacją w obrębie genu dla TR β spontanicznie rozwinął się rak tarczycy [34].

Znane są oddziaływania TR z supresorami nowotworowymi, między innymi z p53. Białko p53 hamuje cykl komórkowy przez zatrzymanie go w fazie G1; TR β 1 ma zdolność wiązania się z p53, powodując spadek transkrypcji genów zależnych od p53 (w tym indukujących apoptozę); co więcej — TR nie jest dostępny dla swoich szlaków metabolicznych i nie oddziałuje na własne geny docelowe [35].

W wielu nowotworach obserwuje się utratę heterozygotyczności (LOH, *loss heterozygosity*), wskutek czego dochodzi do ekspresji pozostałego allelu, który — jeśli zawiera mutację — powoduje powstanie w komórce zmutowanego białka. Utratę heterozygotyczności fragmentu chromosomu 3, zawierającego między innymi gen TR β , obserwowano w prawie wszystkich przypadkach raka owsianokomórkowego płuca, 60% — czerniaków tęczówki, 64% — raka nerki i 30% — raka sutka. Opisano wiele miejsc na długim ramieniu 3 chromosomu obejmujących również *locus* dla RAR β -3p24 i dla TR β 1-3p24.3, uważanych za geny supresorowe dla raka sutka, w których dochodziło do utraty heterozygotyczności lub hipermetylacji promotora,

co skutkowało brakiem transkrypcji genu i utratą właściwości supresorowych [36]. Utratę heterozygotyczności w obrębie 17 chromosomu obejmująca *locus* dla TR α obserwowano w 79% przypadków raka piersi [37], raka gruczołu krokowego, jelita grubego i innych.

Receptory dla trójiodotyroniny w raku sutka są przedmiotem zainteresowania od wielu lat [38–40]. W 1986 roku stwierdzono obecność receptorów w 83% raków piersi. Liczba receptorów wzrastała po podaniu tyroksyny, co — jak sugerowali autorzy — może wpływać na wzrost liczby komórek raka. Dopiero rozwój metod molekularnych pozwolił na dokładną ocenę ilości i jakości TR w raku sutka, jednak dostępne jest właściwie tylko jedno doniesienie w tym zakresie. Silva i wsp. [41] ocenili ekspresję i obecność mutacji w zakresie TR α 1, TR β 1, T β 2 w tkankach raka sutka pochodzących od 70 chorych. Ekspresję TR α 1, TR β 1 wykryto we wszystkich tkankach kontrolnych, natomiast wiele zmian stwierdzono w guzach: mRNA dla TR α 1 było zmienione w 6 przypadkach (2 wykazały nadekspresję, a 4 — spadek ekspresji), mRNA dla TR β 1 było zmienione w 4 przypadkach (1 — nadekspresja, 3 — spadek ekspresji, w 2 przypadkach zmiany dotyczyły zarówno mRNA dla TR α 1, jak i mRNA dla TR β 1). Nie wykryto ekspresji mRNA dla TR β 2. Tylko jeden guz zawierał mutację w obrębie *locus* TR β 1. Li i wsp. [42] nie obserwowali ekspresji TR β 1 w 25% przypadków spośród badanej grupy 86 guzów sutka. W 11 przypadkach obserwowano hipermetylację promotora genu [42].

Receptor estrogenowy należy do tej samej grupy receptorów jądrowych, co TR [43]. Wykazano, że zarówno TR α , jak i TR β może łączyć się z sekwencjami ERE (*estrogen response element*; miejsce odpowiedzi na estrogeny) i wpływać na transkrypcję genów zależnych od estrogenów [44, 45]. Receptor dla trójiodotyroniny α jako heterodimer z RXR β przyłącza się do sekwencji ERE i powoduje głównie hamowanie transkrypcji [46]. W dalszych badaniach dowiedziono, że do sekwencji ERE mogą się wiązać TR, RAR i RXR. Receptor dla trójiodotyroniny α i TR β przyłączają się do ERE w postaci monomerów, homodimerów i heterodimerów z RXR [47]. Obecność T3 działającego przez swój receptor jądrowy powodowała zwiększoną proliferację w linii komórkowej T47D (ER +) wywodzącej się z raka przewodowego sutka oraz zwiększoną syntezę białka p53. Pozbawienie pożywki hormonu tarczycy (T3) powodowało zahamowanie powyższych procesów [48].

Rak sutka jest nowotworem hormonozależnym, jednak dotychczas główną rolę w karcynogenezie przypisywano estrogenom. Najnowsze badania wskazują na złożoność procesów zachodzących w komórkach oraz ich zależność od czynników hormonalnych. Coraz większą rolę przypisuje się hormonom tarczycy — ich receptorom jądrowym w inicjowaniu i progresji raka

sutka, zatem zasadne wydaje się podjęcie badań nad obecnością receptorów TR w raku sutka.

Materiał i metody

Do badania włączono 15 chorych z rozpoznaniem złośliwym rakiem piersi, zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego w postaci radykalnej mastektomii lub lokalnej resekcji guza. Średnia wieku wynosiła 64,2 roku. U wszystkich pacjentek przed operacją stwierdzono stan eutyreozy, również wywiad w kierunku chorób tarczycy był negatywny. U żadnej nie stosowano przedoperacyjnej chemioterapii. U żadnej chorej nie stwierdzono powikłań w przebiegu pooperacyjnym.

Przygotowanie próbek

Bezpośrednio po zabiegu operacyjnym pobierano tkankę nowotworową oraz kontrolną tkankę gruczołową makroskopowo niezmienioną nowotworowo, pochodzącą z przeciwległego bieguna usuwanej piersi w stosunku do lokalizacji guza. Natychmiast po uzyskaniu próbki zamrażano w suchym lodzie i przechowywano w temperaturze -70°C . Po uzyskaniu rozpoznania histopatologicznego tkanki dzielono, stosując klasyfikację histopatologiczną Blooma-Richardsona w modyfikacji Elisa-Elstona. Do stopnia G1 (śr. wieku chorych 70,2 roku) zakwalifikowano 5 tkanek, 5 kolejnych — do stopnia G2 (śr. wieku chorych — 69,8 roku) i 5 następnych — do stopnia G3 (śr. wieku chorych — 52,6 roku). Zgodnie z kliniczną klasyfikacją *Tumor size-lymph Nodes-Metastases* (TNM) 6 tkanek pochodziło od chorych z I stopniem zaawansowania, 8 — z II stopniem, a jedna — z III stopniem. Morfologicznie tkanki reprezentowały różne typy histologiczne raków: rak cewkowy — 1 przypadek, rak zrazikowy — 2, rak cewkowo-zrazikowy — 1, rak przewodowy — 8, rak śluzowaty — 1, rak rdzeniasty — 2 przypadki. Przy przyjęciu do szpitala każdej pacjentce pobierano krew w celu oznaczenia stężeń hormonów tarczycy. Próbkę krwi wirowano, a otrzymane osocze zamrażano i przechowywano w temperaturze -70°C . Badania zaakceptowała Komisja Etyczna przy Akademii Medycznej w Warszawie (KB/210/2001).

Western-Blot

Po wyizolowaniu frakcji białkowej, stężenie otrzymanego białka oceniano za pomocą metody Bradforda oraz metodą z użyciem kwasu bis-cinchoninowego (BCA, *Bis-cinchoninic acid*). Wyniki były porównywalne. Zdenaturowane próbki białka o tej samej masie poddawano elektroforezie (100 V; 1,5 h) na żelu poliarylamidowym składającym się z 10-procentowego żelu rozdzielającego i 4-procentowego żelu zagęszczającego [10-procentowy roztwór soli sodowej kwasu laurylosulfonowego

(SDS, *sodium dodecyl sulphate*); 37,5 acrylamid: 1-bisacrylamid 40%; 1,5 M Tris pH = 8,8; 20-procentowy roztwór nadsiarczanu amonu (AMPS, *ammonium persulfate*); tetraacetyloetylenodiamina (TEMED, *tetramethylethylenediamine*) za pomocą aparatu Mini-PROTEAN II (Bio-Rad). Transferu na błonę nitrocelulozową (100 V; 1 h) dokonywano w buforze transferowym [glicyna, trishydroksymetylaminomethane (TRIS), metanol]. Następnie błony barwiono czerwienią pasową (*ponceau red*), by ocenić jakość transferu. Po wypłukaniu barwnika błony pozostawiano na noc w 5-procentowym mleku rozpuszczonym w buforze *Tris-Buffered Saline Tween-20* (TBS-T) w temperaturze 4°C . Po wymyciu w buforze TBS-T dodawano przeciwciało pierwszorzędowe reagujące krzyżowo z obydwoma typami receptorów (C-4 *anti-TR mouse monoclonal*) w rozcieńczeniu 1:5000. Później wypłukano w buforze TBS-T, a następnie dodano drugorzędowe przeciwciało kozie przeciwko mysiemu (*goat anti-mouse*) sprzężone z peroksydazą chrzanową w rozcieńczeniu 1:10 000. Po kolejnym wypłukaniu wywoływano reakcję chemiluminescencji, w trakcie której błony przykrywano kliszą fotograficzną. Ilość białek na błonie oceniano w reakcji hybrydyzacji z przeciwciałem przeciw β -aktynie.

Pomiary stężeń hormonów tarczycy

Stosowano testy elektrochemiluminescencyjne ECLIA firmy Roche do oznaczania stężeń hormonów tarczycy: TSH, fT4, fT3. Analizę wykonano za pomocą aparatu *Elecsys 1010* firmy Roche. Odwirowane wcześniej surowice przechowywano w temperaturze -70°C . Bezpośrednio przed badaniem wszystkie surowice rozmrożono i przelewano do odpowiednich próbek jednorazowych. Wszystkie oznaczenia wykonywano w jednej serii, za pomocą tego samego aparatu, z użyciem tego samego testu.

Analiza statystyczna

Obliczenia statystyczne przeprowadzono za pomocą programu *Statistica* i *Microsoft Excel*.

Wyniki

Charakterystyka grupy i stężenia hormonów tarczycy

Do badania zakwalifikowano 15 kobiet z rozpoznaniem rakiem sutka poddanych w pierwszej kolejności leczeniu operacyjnemu w terapii onkologicznej. Pacjentek z chorobami tarczycy w wywiadzie nie włączano do badania. W czasie operacji wszystkie pacjentki były w stadium eutyreozy. W dniu przyjęcia do szpitala oznaczono stężenia TSH, fT4 i fT3. U 4 osób stwierdzono odchylenia w zakresie TSH (3 przypadki podwyższonego i 1 przypadek obniżonego stężenia tego hormonu).

Tabela I
Charakterystyka pacjentów

Table I
Characteristics of patients

Stopień złośliwości	N	TNM	TSH (0,27–4,2) [μ U/ml]	ft3 (1,8–4,6) [pg/ml]	ft4 (0,93–1,7) [ng/dl]	ER+	PGR+	HER2+
G1	5	I-2 II-2 III-1	\uparrow -1 (5,76) N-4	N-5	N-5	5/5	3/5	3/5
G2	5	I-2 II-3 III-0	\uparrow -1 (8,51) N-3 \downarrow -1 (0,12)	N-5	N-4 \downarrow -1 (0,69)	3/5	3/5	3/5
G3	5	I-2 II-3 III-0	\uparrow -1 (5,75) N-4	N-5	N-5	3/5	1/5	2/5
Łącznie	15	I-6 II-8 III-1	\uparrow -3 N-11 \downarrow -1	N-15	N-14 \downarrow -1	11/15	7/15	8/15

N — liczba przypadków; TNM — liczba przypadków należących do poszczególnych stopni zaawansowania klinicznego (1, 2, 3); TSH, FT3, FT4 — liczba przypadków z podwyższonym (\uparrow), mieszczącym się w granicach normy (N) lub obniżonym (\downarrow) stężeniem hormonu; ER+, PGR+, HER2+ — liczba tkanek ze stwierdzoną obecnością powyższych receptorów w stosunku do wszystkich tkanek w grupie; TSH (*thyrotropin secreting hormone*) — hormon tyreotropowy; ft3 (*free triiodothyronine*) — wolna trójjodotyronina; ft4 (*free thyroxine*) — wolna tyroksyna; ER (*estrogen receptor*) — receptor estrogenowy; PGR (*progesterone receptor*) — receptor progesteronowy; HER2 (*human epidermal growth factor receptor type 2*) — receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2

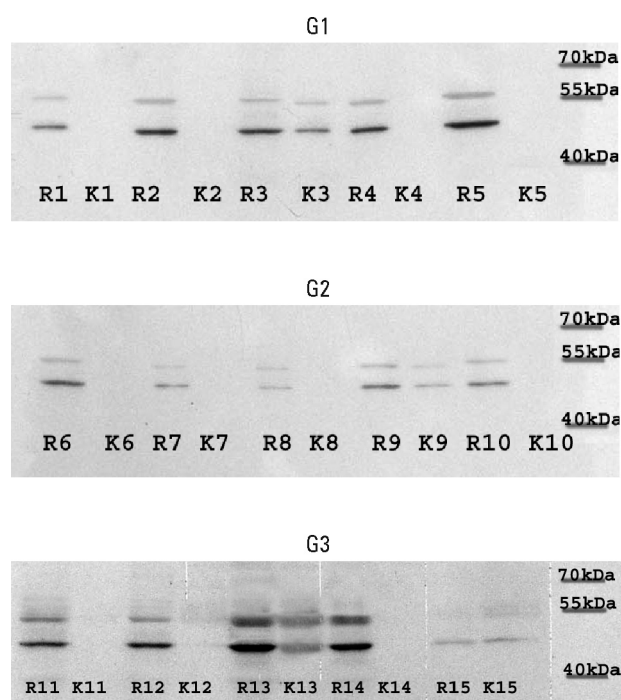
U chorej z najwyższym stężeniem TSH stwierdzono nieznacznie obniżone stężenie ft4 niewymagające leczenia substytucyjnego. We wszystkich tkankach raków przeprowadzono badania mające na celu sprawdzenie obecności receptorów: estrogenowych (ER), progesteronowych (PGR, *progesterone receptor*) oraz receptory ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor type 2*); ER były obecne w 11 spośród 15 tkanek, PGR w 7 z 15, a HER2 w 8 na 15. Otrzymany materiał podzielono, stosując klasyfikację Blooma-Richardsona na grupy G1, G2, G3 o różnym stopniu złośliwości — charakterystykę poszczególnych grup zamieszczono w tabeli I.

Western-Blot

Ze wszystkich tkanek raków i kontrolnych tkanek zdrowych wyizolowano frakcję białkową w celu oceny ekspresji TR. We wszystkich tkankach raków stwierdzono obecność TR, natomiast w kontrolnych tkankach zdrowych TR były obecne tylko w 6 przypadkach (1 przypadek z grupy G1, 1 przypadek z grupy G2 oraz 4 przypadki z grupy G3). Wyniki przedstawiono na rycinie 1.

Dyskusja i wnioski

Rak sutka należy do nowotworów hormonozależnych, jednak rola innych hormonów poza estrogenami i progesteronem była kontrowersyjna [2–6]. Aktywną postacią hormonów tarczycy jest trójjodotyronina, która,



Rycina 1. Western-Blot dla raków sutka (R) oraz tkanek kontrolnych (K) dla poszczególnych stopni złośliwości G1, G2, G3; widoczne prążki odpowiadają ekspresji receptorów TR α (50 kDa) oraz TR β (55 kDa)

Figure 1. Pictures of breast cancer (R) and control (K) issues in Western-Blot analysis for respective G1, G2, G3 advanced stage grading; presented stripes determine the expression of TR α (50 kDa) and TR β (55 kDa) receptors

działając przez swoje receptory jądrowe, wpływa na procesy proliferacji, wzrostu, rozwoju i apoptozy [26]. Wiadomo, że procesy te są zaburzone w komórkach nowotworowych. Podjęto zatem prace mające na celu określenie ekspresji TR w różnych nowotworach i stwierdzono nieprawidłowości w zakresie TR w raku jasnokomórkowym nerki [29, 30], guzach przysadki [31], pierwotnym raku wątroby [32] i w raku brodawkowatym tarczycy [33]. Co więcej, mutant TR wywołał raka tarczycy w warunkach doświadczalnych u myszy [34]. Istnieje właściwie tylko jedna praca, której autorzy badali obecność TR i mutacji w raku sutka [41].

Receptory dla trójiodotyroniny i ER należą do tej samej rodziny receptorów jądrowych [27]. W badaniach na liniach komórkowych wywodzących się z raka sutka potwierdzono wzajemne zależności tych receptorów. W linii komórkowej MCF-7 (z obecnością ER) antyestrogeny hamowały wzrost komórek stymulowany przez hormony tarczycy [23]. Jednocześnie T3 stymulowało wzrost komórek MCF-7 w sposób podobny do estrogenów [24]. Oddziaływania ER i TR z ich genami docelowymi to procesy bardzo skomplikowane i zależne od licznych oddziaływań między koaktywatorami i korepresorami, co ostatecznie może skutkować przyspieszeniem lub zahamowaniem transkrypcji [28]. Nadmierna ekspresja TR, szczególnie TR β 1, może hamować procesy apoptozy. Receptor dla trójiodotyroniny β 1 ma zdolność wiązania się z białkiem p53, które nie jest dostępne dla swoich genów docelowych indukujących apoptozę [35]. Receptory dla trójiodotyroniny wykazują również zdolność do łączenia się w genach zależnych od estrogenów z ERE [44, 45] i w ten sposób wywołują ich aktywację. Nie jest zatem wykluczone, że nadmierna ekspresja TR może nasilać działanie estrogenów na rozwój raka sutka. W dużym odsetku raków sutka opisano utratę heterozygotyczności (LOH) na chromosomie 3 i 17, gdzie znajdują się geny kodujące TR [36, 37]. Utrata jednego allelu, jeśli drugi zawiera mutację, może prowadzić do ujawnienia się nieprawidłowej formy receptora. Jak wspomniano, w warunkach doświadczalnych mutant TR jest w stanie wywołać raka tarczycy u myszy [41].

W badanej grupie stwierdzono nieznaczne odchylenia w badaniach hormonów tarczycy, głównie w postaci wzrostu stężenia TSH, przy zachowanej klinicznej eutyreozie. Oczywiście badana grupa 15 osób nie jest reprezentatywna, jednak wydaje się potwierdzać, że rakowi sutka częściej towarzyszy hipotyreoza. W literaturze jest znacznie więcej doniesień łączących niedoczynność [10–19], a nie nadczynność [20–22] tarczycy z ryzykiem raka sutka.

W niniejszej pracy autorzy stwierdzili obecność TR we wszystkich tkankach raków i w 6 spośród 15 tkanek

kontrolnych. Badanie miało charakter pilotażowy i było wykonane w sposób jakościowy — na następnym etapie wskazane będzie wykonanie analizy ilościowej i porównanie, czy w tkance raków dochodzi do nadmiernej ekspresji TR. Doświadczenie przeprowadzono tylko na 15 próbkach; by wyciągnąć miarodajne wnioski należałoby znacznie rozszerzyć badaną grupę. Konieczne są dalsze badania mające na celu określenie podtypów receptorów oraz określenie sekwencji DNA, w celu ustalenia potencjalnych mutacji.

Podziękowania

Autorzy serdecznie dziękują Panom Profesorom Edwardowi Towpikowi i Włodzimierzowi Olszewskiemu za umożliwienie zebrania materiału tkankowego.

Piśmiennictwo

1. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon 2003: 13–103.
2. Henderson BE, Ross RK, Pike MC i wsp. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 1982; 42: 3232–3239.
3. Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 427–433.
4. Nass SJ, Davidson NE. The biology of breast cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1999; 13: 311–332.
5. Forsyth IA. The mammary gland. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1991; 5: 809–832.
6. Neville MC, McFadden TB, Forsyth I. Hormonal regulation of mammary differentiation and milk secretion. *Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002; 7: 49–66.
7. Chilstrey LJ, Benjamin B. High incidence of breast cancer in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 1996; 20: 670–675.
8. Myhill J, Reeve TS, Hales IB. Thyroid function in breast cancer. *Acta Endocrinol* 1996; 51: 290–300.
9. Sicher K, Waterhouse JAH. Thyroid activity in relation to prognosis in mammary cancer. *Br J Cancer* 1967; 21: 512–518.
10. Thomas BS, Bulbrook RD, Goodman MJ i wsp. Thyroid function and the incidence of breast cancer in Hawaiian, British and Japanese women. *Int J Cancer* 1986; 38: 325–329.
11. Thomas BS, Bulbrook RD, Russel MJ i wsp. Thyroid function in early breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19: 1213–1219.
12. Rose DP, Davis TE. Plasma thyronine levels in carcinoma of the breast and colon. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1161–1164.
13. Rose DP, Davis TE. Plasma triiodothyronine concentrations in breast cancer. *Cancer* 1979; 43: 1434–1438.
14. Takatani O, Okumoto T, Kosano H i wsp. Relationship between the levels of serum thyroid hormones or estrogen status and the risk of breast cancer genesis in Japanese women. *Cancer Res* 1989; 49: 3109–3112.
15. Clur A. Di-iodothyronine as a part of the oestradiol and catechol oestrogen receptor — the role of iodine, thyroid hormones and melatonin in the aetiology of breast cancer. *Med Hypotheses* 1988; 27: 303–311.
16. Rose DP, Davis TE. Plasma thyroid-stimulating hormone and thyroxine concentrations in breast cancer. *Cancer* 1978; 41: 666–669.
17. Yokoe T, Iino Y, Takei H i wsp. Relationship between thyroid-pituitary function and response to therapy in patient with recurrent breast cancer. *Anticancer Res* 1996; 16: 2069–2072.

18. Yokoe T, Iino Y, Takei H i wsp. Changes in cytokines and thyroid function in patients with recurrent breast cancer. *Anticancer Res* 1997; 17: 695–699.
19. Murai H, Murakami S, Ishida K i wsp. Elevated serum interleukin-6 and decreased thyroid hormone levels in postoperative patients and effect of IL-6 on thyroid cell function in vitro. *Thyroid* 1996; 6: 601–606.
20. Lemaire M, Baugnet-Mahieu L. Thyroid function in women with breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 301–307.
21. Zumoff B, O'Connor J, Levin J i wsp. Plasma levels of thyroxine and triiodothyronine in women with breast cancer. *Anticancer Res* 1981; 1: 287–291.
22. Hoffman DA, McConahey WM, Brinton LA i wsp. Breast cancer in hypothyroid women using thyroid supplements. *JAMA* 1984; 251: 616–619.
23. Zhou-Li F, Albaladejo V, Joly-Pharaboz MO i wsp. Antiestrogens prevent the stimulatory effects of L-triiodothyronine on cell proliferation. *Endocrinology* 1992; 130: 1145–1152.
24. de Launoit Y, Kiss R. Influence of L-thyroxine, L-triiodothyronine, thyroid stimulating hormone, or estradiol on the cell kinetics of cultured mammary cancer cells. *In Vitro Cell Dev Biol* 1989; 25: 585–591.
25. Nogueira CR, Brentani MM. Triiodothyronine mimics the effect of estrogen in breast cancer cell lines. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1996; 59: 271–279.
26. Puzianowska-Kuźnicka M, Madej A, Krystyniak A i wsp. Trijodotyronina i jej receptory jądrowe w procesie nowotworzenia. *Post Biol Komórki* 2001; 28: 183–196.
27. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M i wsp. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 1995; 83: 835–839.
28. Koenig RJ. Thyroid hormone receptor coactivators and corepressors. *Thyroid* 1998; 8: 703–713.
29. Puzianowska-Kuźnicka M, Nauman A, Madej A i wsp. Expression of thyroid hormone receptors is disturbed in human renal clear cell carcinoma. *Cancer Let* 2000; 155: 145–152.
30. Kamiya Y, Puzianowska-Kuźnicka M, McPhie P i wsp. Expression of mutant thyroid hormone nuclear receptor is associated with human renal clear cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2002; 23: 25–33.
31. McCabe CJ, Gittoes NJ, Sheppard MC i wsp. Thyroid receptor a1 and a2 mutations in nonfunctioning pituitary tumours. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 649–653.
32. Lin KH, Zhu XG, Hsu HC i wsp. Dominant negative activity of mutant thyroid hormone alpha 1 receptor from patients with hepatocellular carcinoma. *Endocrinology* 1997; 138: 5308–5315.
33. Puzianowska-Kuźnicka M, Krystyniak A, Madej A i wsp. Functionally impaired TR mutants are present in thyroid papillary cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1120–1126.
34. Suzuki H, Willingham MC, Cheng SY. Mice with a mutation in the thyroid hormone receptor beta gene spontaneously develop thyroid carcinoma: a mouse model of thyroid carcinogenesis. *Thyroid* 2002; 12: 963–969.
35. Barrera-Hernandez G, Zhan Q, Wong R i wsp. Thyroid hormone receptor is a negative regulator in p53-mediated signaling pathways. *DNA Cell Biol* 1998; 17: 743–750.
36. Yang Q, Yoshimura G, Mori I i wsp. Chromosome 3p and breast cancer. *J Human Genet* 2002; 47: 453–459.
37. Futreal PA, Soderkvist P, Marks JR i wsp. Detection of frequent allelic loss on proximal chromosome 17q in sporadic breast carcinoma using microsatellite length polymorphisms. *Cancer Res* 1992; 59: 2624–2627.
38. Cerbon MA, Pichon MF, Milgrom E. Thyroid hormone receptors in human breast cancer. *Cancer Res* 1981; 41: 4167–4173.
39. Lemaire M, Baugnet-Mahieu L. Nuclear thyroid hormone receptors in human cancer tissues. *Anticancer Res* 1986; 6: 695–700.
40. Alvarado-Pisani AR, Chacon RS, Betancourt LJ i wsp. Thyroid hormone receptors in human breast cancer: effect of thyroxine administration. *Anticancer Res* 1986; 6: 1347–1351.
41. Silva JM, Dominguez G, Gonzales Sancho JM i wsp. Expression of thyroid hormone receptor/erbA genes is altered in human breast cancer. *Oncogene* 2002; 21: 4307–4316.
42. Li Z, Meng ZH, Chandrasekaran R, Kuo WL i wsp. Biallelic inactivation of thyroid hormone receptor beta 1 gene in early stage breast cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 1939–1943.
43. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M i wsp. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 1995; 83: 835–839.
44. Vasudevan N, Koibuchi N, Chin WW i wsp. Differential cross-talk between estrogen receptor (ER) alpha and ER beta and thyroid hormone receptor isoforms results in flexible regulation of the consensus ERE. *Res Mol Brain Res* 2001; 95: 9–17.
45. Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff DW. Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. *Physiol Rev* 2002; 82: 923–944.
46. Segars JH, Marks MS, Hirschfeld S i wsp. Inhibition of estrogen-responsive gene activation by the retinoid X receptor beta: evidence for multiple inhibitory pathways. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 2258–2268.
47. Klinge CM, Bodenner DL, Desai D i wsp. Binding of type II nuclear receptors and estrogen receptor to full and half-site estrogen response elements in vitro. *Nucleic Acid Res* 1997; 25: 1903–1912.
48. Dinda S, Sanchez A, Moudgil V. Estrogen-like effects of thyroid hormone on the regulation of tumor suppressor proteins, p53 and retinoblastoma in breast cancer cells. *Oncogene* 2002; 21: 761–768.