

НОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ HSP27 В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ HER2/NEU-СТАТУСА

Е.В. Кайгородова^{1,2,3}, М.В. Богатюк¹, М.В. Завьялова^{1,2,3}, Н.А. Тарабановская¹,
Е.И. Симолина¹, Е.М. Слонимская^{1,3}, Е.Л. Чойнзонов^{1,3}, В.М. Перельмутер^{1,3}

Томский НИИ онкологии¹

Томский государственный университет²

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск³
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: kaigorodova@oncology.tomsk.ru¹; zlobinae@mail.ru¹*

Предложены новые оригинальные показатели (коэффициент фосфорилирования и коэффициент внутриклеточного распределения), отражающие функциональное состояние белка теплового шока 27 кДа (Hsp27) в опухолевых клетках рака молочной железы. Данные коэффициенты более четко отражают функциональное состояние Hsp27, чем классическая оценка экспрессии шаперона только в цитоплазме. Показано, что в опухолях с повышенной экспрессией рецептора Her2/neu на мембране при отсутствии амплификации гена *cerb2/neu* (Her2/neu(3+)FISH(-)) наблюдаются низкие значения коэффициентов фосфорилирования и внутриклеточного распределения по сравнению с Her2/neu-позитивными (Her2/neu(2+/3+)FISH(+)) и Her2/neu-негативными опухолями (Her2/neu(0/1+)FISH(-)). Обсуждаются возможные молекулярные механизмы феномена диссонанса амплификации гена *cerb2/neu* и экспрессии рецептора Her2/neu на мембране опухолевых клеток рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, ИГХ, Hsp27, Her2/neu, FISH, *cerb2/neu*.

NEW INDICATORS OF HSP27 FUNCTIONAL STATE IN BREAST CANCER CELLS WITH DIFFERENT VARIANTS OF HER2/NEU-STATUS

E. V. Kaigorodova^{1,2,3}, M. V. Bogatyuk¹, M. V. Zavyalova^{1,2,3}, N. A. Tarabanovskaya¹, E. I. Simolina¹, E. M. Slonimskaya^{1,3},
E. L. Choyznov^{1,3}, V. M. Perelmutter^{1,3}

Tomsk Cancer Research Institute¹

Tomsk State University²

Siberian State Medical University, Tomsk³

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: kaigorodova@oncology.tomsk.ru; zlobinae@mail.ru¹

New and original values (coefficient of phosphorylation and coefficient of intracellular distribution) proposed. They are reflecting a functional state of the heat shock protein 27 kDa (Hsp27) in tumor cells of breast cancer. These coefficients are more clearly reflect the functional state of Hsp27, than classical evaluation of chaperone expression only in the cytoplasm. It has been shown that in tumors with high expression of receptor Her2/neu on the membrane in the absence of gene amplification *cerb2/neu* (Her2/neu (3+) FISH (-)) there are low coefficients of phosphorylation and intracellular distribution as compared with Her2/neu-positive (Her2/neu (2+/3+) FISH (+)) and Her2/neu-negative tumors (Her2/neu (0/1+) FISH (-)). The possible molecular mechanisms of the phenomenon of dissonance *cerb2 / neu* gene amplification and receptor Her2/neu expression on the membrane of tumor cells breast cancer are discussing.

Key words: breast cancer, IHC, Hsp27, Her2/neu, FISH, *cerb2/neu*.

По частоте заболеваемости и смертности рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции, при этом опухоли, экспрессирующие рецептор Her2/neu, встречаются в 25–30 % случаев. Стимуляция данного рецептора в опухолевых клетках является одним из основных внутриклеточных сигналов, которые запускают различные клеточные процессы, такие как пролиферация, дифференцировка, ангиогенез, метастазирование и др. Гиперэкспрессия Her2/neu является прогности-

чески неблагоприятным показателем течения РМЖ и определяет специфичность к проведению адъювантой таргетной терапии (герцептин, лапатиниб). Однако при определении Her2/neu-статуса РМЖ с помощью иммуногистохимического анализа (оценка уровня экспрессии рецептора по балльной шкале) и гибридизации *in situ* (FISH – fluorescence *in situ* hybridization) (оценка наличия амплификации гена *cerb2/neu*) выявлена группа больных, имеющих гиперэкспрессию рецептора Her2/neu

при отсутствии амплификации его гена. При этом молекулярные механизмы связи повышенной экспрессии рецептора Her2/neu на мембране опухолевых клеток РМЖ при отсутствии амплификации гена *cerbB2/neu* до конца не изучены [12, 17, 19].

Одним из факторов формирования диссонанса экспрессии и амплификации гена Her2/neu могут быть протеины, ответственные за правильную организацию третичной структуры новосинтезированных белков (фолдинг). К таким протеинам относят молекулярные шапероны – семейство белков теплового шока (Heat shock proteins, Hsp). Одним из представителей Hsp является белок теплового шока 27 кДа (Hsp27). Данный шаперон участвует в регуляции различных клеточных процессов (пролиферация, апоптоз, эпителиально-мезенхимальный переход, метастазирование, устойчивость к химиотерапии и т.д.). Hsp27 конститутивно экспрессируется на низком уровне в физиологических условиях в нетрансформированных клетках и на повышенном – в опухолевых клетках (РМЖ, рак яичников, рак эндометрия, лейкоз и т.д.) [2, 3, 6, 8, 11, 16].

Известно, что структурная и функциональная активность Hsp27 контролируется различными факторами. Посттрансляционное фосфорилирование Hsp27 регулирует олигомеризацию шаперона и избирательное взаимодействие с различными белками [1, 5, 9]. Например, фосфорилированная форма Hsp27 стабилизирует и повышает транскрипционную активность андрогеновых рецепторов (AR) и участвует в протеосомальной деградации различных белковых молекул [15], а дефосфорилирование шаперона приводит к активации белков (HSF-1, eIF4E) с последующей их стабилизацией [21].

Внутриклеточное распределение Hsp27 является одним из определяющих факторов пространственного связывания с белками-мишенями. В ядре шаперон может локализоваться в функциональных центрах эухроматиновых областей, регулировать экспрессию генов и участвовать в фолдинге ядерных протеинов. Предполагается, что Hsp27 в цитоплазме стабилизирует рецептор Her2/neu, и данная взаимосвязь может быть одним из механизмов, лежащих в основе отсутствия терапевтического эффекта герцептина Her2/neu-позитивных вариантов РМЖ [14, 19].

Цель исследования – оценить информативность предложенных показателей, отражающих

функциональное состояние Hsp27 (коэффициент фосфорилирования и коэффициент внутриклеточного распределения) в группе с наличием диссонанса амплификации гена *cerbB2/neu* и презентации рецептора Her2/neu на мембране опухолевых клеток (отсутствие амплификации гена *cerbB2/neu* при повышенной презентации Her2/neu на мембране), а также в группе с Her2/neu-положительным и Her2/neu-отрицательным статусом рака молочной железы.

Материал и методы

В исследование было включено 100 больных РМЖ, в возрасте от 27 до 85 лет, с верифицированным диагнозом инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа, проходивших лечение в Томском НИИ онкологии с 2009 по 2014 г. Критериями включения пациентов в исследование были согласие пациента на участие в исследовании; клиническая стадия T₁₋₃N₀₋₃M₀, одностороннее поражение, отсутствие неoadьювантной химиотерапии.

Исследован биопсийный материал опухоли молочной железы. Определение уровня экспрессии фосфорилированной и нефосфорилированной формы Hsp27, Her2/neu осуществлялось иммуногистохимическим методом с соблюдением стандартов методики, инструкций фирмы-производителя и постановкой реакций на контрольных срезах. Для определения содержания шаперона Hsp27 в опухолевых клетках использовали моноклональные антитела фирмы «Abcam» к Hsp27 (клон G3.1, рабочее разведение 1:500) и к его фосфорилированной форме phospho-S78 Hsp27 (клон Y175, рабочее разведение 1:300). К Her2/neu (поликлональные, рабочее разведение 1:500, кроличьи) использовали антитела фирмы «Dako» (Дания). Экспрессию онкопротеинов Her2/neu, Hsp27 и pHsp27 оценивали по процентному содержанию положительно окрашенных клеток. Установление Her2/neu статуса проводилось с помощью балльной шкалы по критериям оценки интенсивности и типа иммунного окрашивания мембраны опухолевых клеток РМЖ согласно рекомендациям ASCO/CAP (2013).

Для оценки функциональной особенности Hsp27 нами были введены: Кф – коэффициент фосфорилирования и Кв/р – коэффициент внутриклеточного распределения, которые рассчитывали по формулам:

$$K\phi = \frac{\phi Я (\%) + \phi Ц (\%)}{Я (\%) + Ц (\%)}, \quad K_{в/р} = \frac{Я (\%) + \phi Я (\%)}{Ц (\%) + \phi Ц (\%)},$$

где (Я, %) , (Ц, %) и (φЯ, %) , (φЦ, %) – количество опухолевых клеток рака молочной железы, позитивно экспрессирующих нефосфорилированную форму Hsp27 в ядре, цитоплазме и фосфорилированную форму Hsp27 в ядре, цитоплазме.

Наличие амплификации гена Her2/neu определяли FISH – методом с использованием зондов, меченных флюорохромами (SpectrumOrange к *cerbB2/neu*, SpectrumGreen-центромерный участок 17 хромосомы) фирмы Abbott Molecular (набор PathVysion™ HER-2 FISH). Оценка наличия амплификации гена Her2/neu проводилась путем подсчета сигналов гена Her2/neu и центромеры 17 хромосомы. При соотношении суммы сигналов гена Her2/neu к сумме сигнала 17 хромосомы больше 2,2 результат по наличию амплификации гена Her2/neu считался положительным, согласно рекомендациям ASCO/CAP (2013).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 19. Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для оценки достоверности различий между независимыми количественными выборками применяли непараметрический критерий Краскела – Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами проводили попарный анализ с использованием критерия Манна – Уитни. Оценка зависимости между количественными переменными проводилась по коэффициенту корреляции Спирмена (r_s). Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от экспрессии рецептора Her2/neu и наличия амплификации *cerbB2/neu*. К первой группе (n=28) отнесены опухоли с Her2/neu-негативным статусом (Her2/neu(0/1+)FISH(-)). Вторая группа (n=22) имела гиперэкспрессию Her2/neu (3+), а FISH – отрицательную (группа диссонанса амплификации гена и презентации рецептора Her2/neu (Her2/neu(3+)FISH(-)), третья группа (n=5) была с Her2/neu-положительным статусом (Her2/neu(2+/3+)FISH(+)).

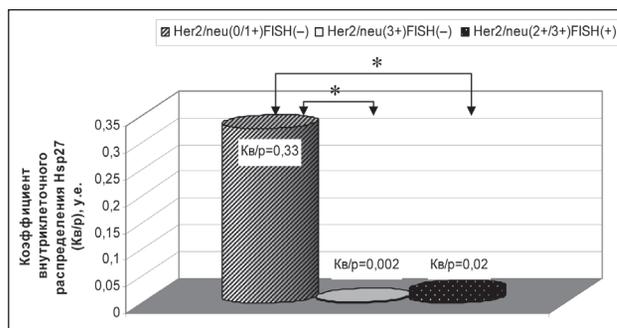


Рис. 1. Коэффициент внутриклеточного распределения Hsp27 (Кв/р) в сравниваемых группах в зависимости от экспрессии рецептора Her2/neu и наличия амплификации *cerbB2/neu*. Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,01$)

В результате оценки особенностей внутриклеточного распределения молекулярного шаперона Hsp27 было выявлено значимое снижение показателя Кв/р в группе диссонанса амплификации гена *cerbB2/neu* и презентации рецептора Her2/neu (Кв/р=0,002 ± 0,001) и Her2/neu-позитивной группе (Кв/р=0,02 ± 0,006) по сравнению с данным показателем в Her2/neu-негативной группе (Кв/р=0,33 ± 0,23) (рис. 1).

При проведении исследования также было выявлено значимое снижение ($p < 0,05$) Кф Hsp27 в группах, экспрессирующих рецептор Her2/neu на мембране опухолевых клеток рака молочной железы (Her2/neu(3+)FISH(-) и Her2/neu(2+/3+)FISH(+)), по сравнению с Кф Hsp27 в Her2/neu-негативной группе (Her2/neu(0/1+)FISH(-)) (рис. 2). При этом группа диссонанса имела более

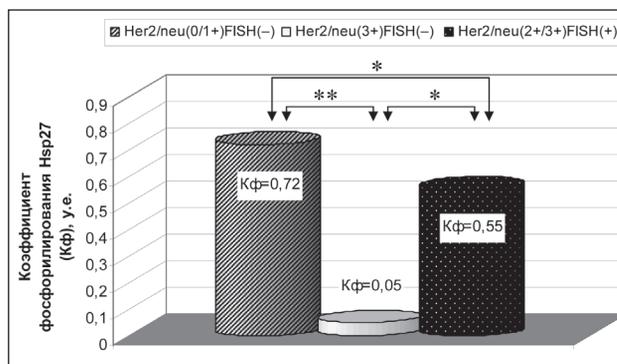


Рис. 2. Коэффициент фосфорилирования Hsp27 (Кф) в исследуемых группах в зависимости от экспрессии рецептора Her2/neu и наличия амплификации *cerbB2/neu*. Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$); ** – различия статистически значимы ($p < 0,01$)

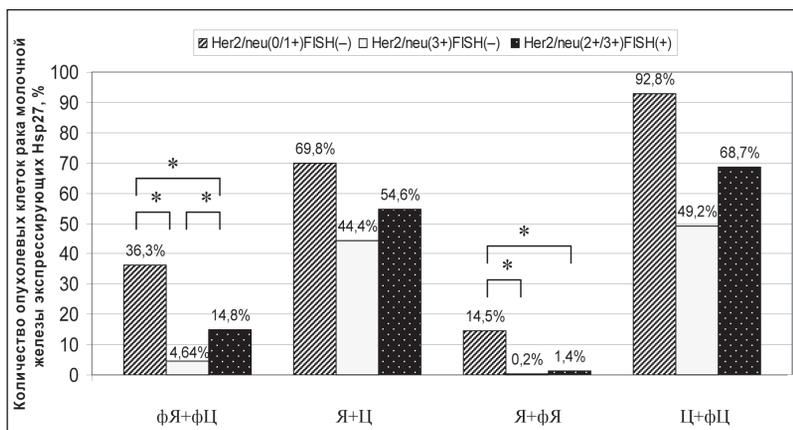


Рис. 3. Распределение показателей Кф и Кв/р. Примечание: количество позитивно экспрессирующих нефосфорилированную форму Hsp27 в ядре (фЯ), цитоплазме (Ц) и фосфорилированную форму Hsp27 в ядре (Я), цитоплазме (Ц) в опухолевых клетках рака молочной железы; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$)

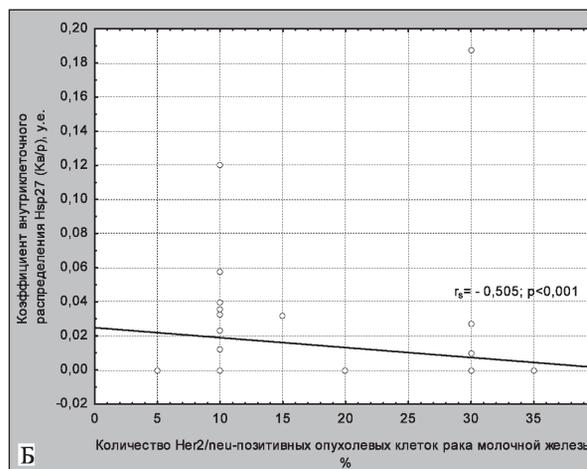
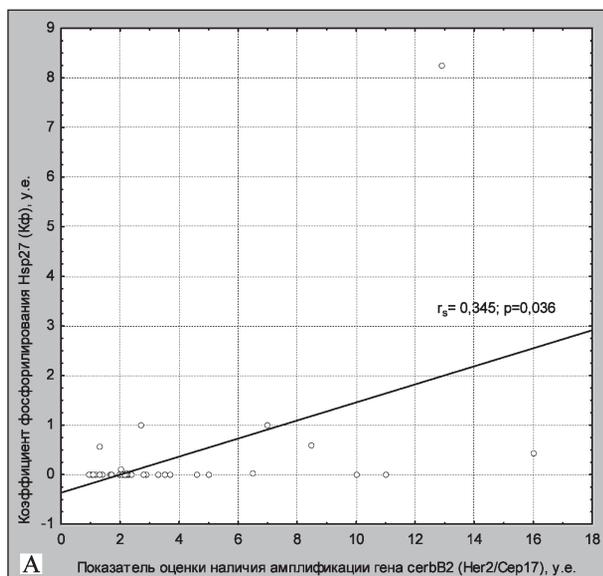


Рис. 4. Корреляционные кривые, отражающие зависимость Кф и Her2/Сep17 (А), Кв/р и количества клеток, экспрессирующих на мембране опухолевых клеток рака молочной железы рецептор Her2/neu (Б). Примечание: r_s – коэффициент корреляции по Спирмену; p – уровень значимости

низкий Кф, чем в Her2/neu-позитивной группе. Изменение Кф главным образом зависит от изменения количества клеток, позитивно экспрессирующих фосфорилированную форму шаперона в ядре и цитоплазме (фЯ + фЦ), а Кв/р – от количества клеток с ядерной локализацией Hsp27 (Я + фЯ) (рис. 3).

В нашем исследовании мы также провели корреляционный анализ зависимости уровня Кф и Кв/р как от количества Her2/neu-позитивных клеток, так и от показателя, отражающего наличие амплификации гена *сerbB2/neu* (отношение суммы сигналов гена Her2 к количеству сигналов центромеры 17 хромосомы (Her2/Сep17)). При этом выявлена

положительная линейная зависимость между Кф и Her2/Сep17 ($R_s = 0,345$, $p < 0,05$) (рис. 4А) и обратная корреляция между Кв/р и количеством Her2/neu-позитивных клеток ($R_s = -0,505$, $p < 0,001$) (рис. 4Б).

Обсуждение

В результате исследования показано, что снижение ядерной локализации и гипофосфорилирование молекулярного шаперона связаны с увеличением презентации рецептора Her2/neu на мембране опухолевых клеток РМЖ. Вероятно, в ядрах опухолевых клеток при Her2/neu-негативном

статусе Hsp27 угнетает транскрипцию и трансляцию мРНК рецептора Her2/neu. Например, через усиление экспрессии микроРНК (miR125a и miR125b), которые ингибируют транскрипцию генов Her2/neu и Her3 [10, 22].

Высокий уровень фосфорилирования Hsp27 в группе с низкой экспрессией рецептора Her2/neu на мембране опухолевых клеток РМЖ может быть объяснен способностью фосфорилированного шаперона повышать каталитическую активность протеасомы и, соответственно, усиливать деградацию различных белков, в том числе рецепторов и регуляторов деградации мРНК (AUF1) [20].

Показано, что в группе диссонанса наблюдается более низкий уровень фосфорилирования Hsp27, чем в Her2/neu-позитивной группе. Возможно, относительное преобладание нефосфорилированной формы шаперона вносит вклад в формирование гиперэкспрессии рецептора за счет способности Hsp27 стабилизировать факторы инициации транскрипции (eIF4G, eIF4E), модулировать активность сплайсинга (SRp38) [18] и, соответственно, пролонгировать синтез рецептора без амплификации гена *serbB2/neu* [4]. Известно, что Hsp27 стабилизирует факторы инициации трансляции (eIF4G1, MAGEA2B, eIF3S1, eIF4A2, CDC123, eIF5), рибосомальный белок (RPSA), модулирует активность факторов сплайсинга (SRp38, SF3A3, SFRS18), поддерживает функционирование сплайсосомы (SNRNP200, SNRPF, HNRNPA2B1, HNRPF, HNRNP2, HNRNPU), участвует в транспорте белков и мРНК через ядерный поровый комплекс (экспортин (XPO1) и импортин альфа 4 (KPNA3)) [4, 13, 18].

Нами также была установлена положительная связь количества амплифицированных участков *serbB2/neu* со статусом фосфорилирования Hsp27. Данная зависимость может быть связана с тем, что именно фосфорилированная форма Hsp27 локализуется в ядерных структурах, называемых кластерами интерхроматиновых гранул (ядерные «speckles»), – функциональных центрах эухроматиновых областей, которых, вероятно, больше в тех клетках, где наблюдается увеличение амплификации гена *serbB2/neu* [7]. С другой стороны, преобладание фосфорилированной формы Hsp27 в данной группе может быть внутриклеточной реакцией на активность транскрипционных процессов, вследствие амплификации гена *serbB2/*

neu для постоянного синтеза и обновления презентации рецептора на поверхности опухолевых клеток РМЖ.

Случаи так называемого диссонанса, когда наблюдается повышенная экспрессия белка Her2/neu при отсутствии амплификации его гена в опухолевых клетках ассоциированы со снижением активности шаперона Hsp27. По-видимому, роль Hsp27 в возникновении феномена диссонанса между экспрессией белка Her2/neu до максимального уровня и отсутствием амплификации соответствующего гена может быть объяснена двумя различными эффектами шаперона. С одной стороны, низкая активность Hsp27 может обуславливать высокую экспрессию набора микроРНК, регулирующего активность гена *serbB2/neu*. С другой стороны, минимальная экспрессия Hsp27 в группе диссонанса может способствовать снижению протеасомной деградации белка, что приводит к длительной презентации Her2/neu на опухолевых клетках. Такое предположение подтверждается результатами работ А. Parcellier et al. Они показали, что избыточная экспрессия Hsp27 в различных типах клеток усиливает каталитическую активность протеасомы и деградацию белков [20]. Возможно, что именно за счет изменения уровня фосфорилирования Hsp27 в группе диссонанса наблюдаются снижение интенсивности процесса деградации некоторых протеинов, в частности Her2/neu, и, как следствие, гиперэкспрессия рецептора на мембране опухолевых клеток.

Заключение

Таким образом, предложенные нами коэффициенты, отражающие уровень фосфорилирования и внутриклеточного распределения Hsp27 в ядре и цитоплазме, лучше, чем классическая оценка экспрессии данного шаперона только в цитоплазме. Новые методологические подходы (коэффициент внутриклеточного распределения, коэффициент фосфорилирования) позволяют в значительной степени повысить информативность оценки функционального состояния Hsp27. Снижение ядерной локализации и низкий уровень фосфорилирования молекулярного шаперона, возможно, обуславливают процесс гиперэкспрессии рецептора Her2/neu на мембране опухолевых клеток рака молочной железы. Изменение функционального состояния (уровня фосфорилирования и внутриклеточной

локализации) Hsp27 может быть фактором формирования диссонанса амплификации гена *cebB2/neu* и презентации рецептора *Her2/neu* на мембране опухолевых клеток. Полученные данные могут стать основой для дальнейшего изучения роли Hsp27 в экспрессии белка *Her2/neu* и феномена диссонанса между повышенной экспрессией белка при отсутствии амплификации его гена.

Работа выполнена в рамках гранта Президента № МД-168.2014.7, № МД-491.2013.7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кайгородова Е.В. Молекулярные механизмы регуляторного влияния белка теплового шока 27 кДа на апоптоз опухолевых клеток // Бюллетень сибирской медицины. 2011. Т. 10, № 4. С. 65–70.
2. Кайгородова Е.В., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Апоптоз и белки теплового шока. Томск: Печатная мануфактура, 2012. 180 с.
3. Кайгородова Е.В., Завьялова М.В., Богатюк М.В., Перельмутер В.М. Особенности внутриклеточной локализации молекулярного шаперона Hsp27 в опухолевых клетках рака молочной железы // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 4. С. 201–202.
4. Andrieu C., Taieb D., Baylot V., Ettinger S., Soubeyran P., De-Thonel A., Nelson C., Garrido C., So A., Fazli L., Bladou F., Gleave M., Iovanna J.L., Rocchi P. Heat shock protein 27 confers resistance to androgen ablation and chemotherapy in prostate cancer cells through eIF4E // *Oncogene*. 2010. Vol. 29 (13). P. 1883–1896. doi: 10.1038/onc.2009.479.
5. Arrigo A.P. Human small heat shock proteins: protein interactomes of homo- and hetero-oligomeric complexes: an update // *FEBS Lett*. 2013. Vol. 587 (13). P. 1959–1969. doi: 10.1016/j.febslet.2013.05.011.
6. Arrigo A.P., Gibert B. HspB1, HspB5 and HspB4 in Human Cancers: Potent Oncogenic Role of Some of Their Client Proteins // *Cancers (Basel)*. 2014. Vol. 6 (1). P. 333–365. doi: 10.3390/cancers6010333.
7. Bryantsev A.L., Chechenova M.B., Sheldena E.A. Recruitment of phosphorylated small heat shock protein Hsp27 to nuclear speckles without stress // *Exp. Cell Res.* 2007. Vol. 313. P. 195–209.
8. Ciocca D.R., Calderwood S.K. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications // *Cell Stress Chaperones*. 2005. Vol. 10 (2). P. 86–103.
9. Garrido C., Paul C., Seignuric R., Kampinga H.H. The small heat shock proteins family: the long forgotten chaperones // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2012. Vol. 44 (10). P. 1588–1592. doi: 10.1016/j.biocel.2012.02.022.
10. Griseri P., Pagès G. Regulation of the mRNA half-life in breast cancer // *World J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 5 (3). P. 323–334. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.323. Review.
11. Grzegorzolka J., Kurnol K., Piotrow P., Pula B., Kobierzcki C., Piotrowska A., Jablonska K., Wojnar A., Rys J., Dziegiel P., Podhorska-Okolow M. Hsp27 expression in invasive ductal breast carcinoma // *Folia Histochem. Cytobiol.* 2012. Vol. 50 (4). P. 527–533. doi: 10.5603/16717.
12. Hanna W.M., Rüschoff J., Bilous M., Coudry R.A., Dowssett M., Osamura R.Y., Penault-Llorca F., van de Vijver M., Viale G. HER2 in situ hybridization in breast cancer: clinical implications of polysomy 17 and genetic heterogeneity // *Mod. Pathol.* 2014. Vol. 27 (1). P. 4–18. doi: 10.1038/modpathol.2013.103.
13. Katsogiannou M., Andrieu C., Baylot V., Baudot A., Dusetti N.J., Gayet O., Finetti P., Garrido C., Birnbaum D., Bertucci F., Brun C., Rocchi P. The functional landscape of Hsp27 reveals new cellular processes such as DNA repair and alternative splicing and proposes novel anticancer targets // *Mol. Cell Proteom.* 2014. Vol. 13 (12). P. 3585–3601. doi: 10.1074/mcp.M114.041228.
14. Kim M.K., Kim S.C., Kim W.K., Kim K., Kim K.-H., Yoo B.C. Hsp27 phosphorylation inhibitor regulates Her2 expression in human breast cancer cell line SK-BR-3 with induced Herceptin-resistance // *EPMA J.* 2014. Vol. 5 (1). P. 47.

15. Knapinska A.M., Gratacós F.M., Krause C.D., Hernandez K., Jensen A.G., Bradley J.J., Wu X., Pestka S., Brewer G. Chaperone Hsp27 modulates AUf1 proteolysis and AU-rich element-mediated mRNA degradation // *Mol. Cell Biol.* 2011. Vol. 31 (7). P. 1419–1431. doi: 10.1128/MCB.00907-10.
16. Kostenko S., Moens U. Hsp27 phosphorylation patterns and cellular consequences // *Springer Science Business Media Dordrecht*, 2012. P. 43–74.
17. Liu Y., Ma L., Liu D., Yang Z., Yang C., Hu Z., Chen W., Yang Z., Chen S., Zhang Z. Impact of polysomy 17 on HER2 testing of invasive breast cancer patients // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013. Vol. 7 (1). P. 163–173.
18. Marin-Vinader L., Shin C., Onnekink C., Manley J.L., Lubsen N.H. Hsp27 Enhances Recovery of Splicing as well as Rephosphorylation of SRp38 after Heat Shock // *Mol. Biol. Cell*. 2006. Vol. 17. P. 886–894.
19. Oskay Halacli S., Halacli B., Altundag K. The significance of heat shock proteins in breast cancer therapy // *Med. Oncol.* 2013. Vol. 30 (2). P. 575. doi: 10.1007/s12032-013-0575-y.
20. Parcellier A., Schmitt E., Gurbuxani S., Seigneurin-Berry D., Pance A., Chantôme A., Plenchette S., Khochbin S., Solary E., Garrido C. HSP27 is a ubiquitin-binding protein involved in I-kappaB alpha proteasomal degradation // *Mol. Cell Biol.* 2003. Vol. 23. P. 5790–5802.
21. Simioni M.B., Thonel A.D., Hammann A., Joly A.L., Bossis G., Fourmaux E., Bouchot A., Landry J., Piechaczyk M., Garrido C. Heat shock protein 27 is involved in SUMO-2/3 modification of heat shock factor 1 and thereby modulates the transcription factor activity // *Oncogene*. 2009. Vol. 28. P. 3332–3344. doi: 10.1038/onc.2009.188.
22. Sun X., Zhou Z., Fink D.J., Mata M. HspB1 silences translation of PDZ-RhoGEF by enhancing miR-20a and miR-128 expression to promote neurite extension // *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2013. Vol. 57. P. 111–119. doi: 10.1016/j.mcn.2013.10.006.

Поступила 30.11.14

REFERENCES

1. Kajgorodova E.V. Molecular mechanisms of regulatory action of heat shock protein 27 kDa in the apoptosis of tumor cells // *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 2011. Vol. 10 (4). P. 65–70. [in Russian]
2. Kajgorodova E.V., Rjazanceva N.V., Novickij V.V. Апоптоз и белки теплового шока. Томск: Pechatnaja manufaktura, 2012. 180 p. [in Russian]
3. Kajgorodova E.V., Zav'jalova M.V., Bogatjuk M.V., Perel'muter V.M. Особенности внутриклеточной локализации молекулярного шаперона Hsp27 в опухолевых клетках рака молочной железы // *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2014. № 4. P. 201–202. [in Russian]
4. Andrieu C., Taieb D., Baylot V., Ettinger S., Soubeyran P., De-Thonel A., Nelson C., Garrido C., So A., Fazli L., Bladou F., Gleave M., Iovanna J.L., Rocchi P. Heat shock protein 27 confers resistance to androgen ablation and chemotherapy in prostate cancer cells through eIF4E // *Oncogene*. 2010. Vol. 29 (13). P. 1883–1896. doi: 10.1038/onc.2009.479.
5. Arrigo A.P. Human small heat shock proteins: protein interactomes of homo- and hetero-oligomeric complexes: an update // *FEBS Lett*. 2013. Vol. 587 (13). P. 1959–1969. doi: 10.1016/j.febslet.2013.05.011.
6. Arrigo A.P., Gibert B. HspB1, HspB5 and HspB4 in Human Cancers: Potent Oncogenic Role of Some of Their Client Proteins // *Cancers (Basel)*. 2014. Vol. 6 (1). P. 333–365. doi: 10.3390/cancers6010333.
7. Bryantsev A.L., Chechenova M.B., Sheldena E.A. Recruitment of phosphorylated small heat shock protein Hsp27 to nuclear speckles without stress // *Exp. Cell Res.* 2007. Vol. 313. P. 195–209.
8. Ciocca D.R., Calderwood S.K. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications // *Cell Stress Chaperones*. 2005. Vol. 10 (2). P. 86–103.
9. Garrido C., Paul C., Seignuric R., Kampinga H.H. The small heat shock proteins family: the long forgotten chaperones // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2012. Vol. 44 (10). P. 1588–1592. doi: 10.1016/j.biocel.2012.02.022.

10. Griseri P., Pagès G. Regulation of the mRNA half-life in breast cancer // *World J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 5 (3). P. 323–334. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.323. Review.
11. Grzeźrzolka J., Kurnol K., Piotrow P., Pula B., Kobierzycki C., Piotrowska A., Jablonska K., Wojnar A., Rys J., Dziegiel P., Podhorska-Okolow M. Hsp27 expression in invasive ductal breast carcinoma // *Folia Histochem. Cytobiol.* 2012. Vol. 50 (4). P. 527–533. doi: 10.5603/16717.
12. Hanna W.M., Rüschoff J., Bilous M., Coudry R.A., Dowsett M., Osamura R.Y., Penault-Llorca F., van de Vijver M., Viale G. HER2 in situ hybridization in breast cancer: clinical implications of polysomy 17 and genetic heterogeneity // *Mod. Pathol.* 2014. Vol. 27 (1). P. 4–18. doi: 10.1038/modpathol.2013.103.
13. Katsogiannou M., Andrieu C., Baylot V., Baudot A., Dusetti N.J., Gayet O., Finetti P., Garrido C., Birnbaum D., Bertucci F., Brun C., Rocchi P. The functional landscape of Hsp27 reveals new cellular processes such as DNA repair and alternative splicing and proposes novel anticancer targets // *Mol. Cell Proteom.* 2014. Vol. 13 (12). P. 3585–3601. doi: 10.1074/mcp.M114.041228.
14. Kim M.K., Kim S.C., Kim W.K., Kim K., Kim K-H., Yoo B.C. HSP27 phosphorylation inhibitor regulates Her2 expression in human breast cancer cell line SK-BR-3 with induced Herceptin resistance // *EPMA J.* 2014. Vol. 5 (1). P. 47.
15. Knapinska A.M., Gratacós F.M., Krause C.D., Hernandez K., Jensen A.G., Bradley J.J., Wu X., Pestka S., Brewer G. Chaperone Hsp27 modulates AUF1 proteolysis and AU-rich element-mediated mRNA degradation // *Mol. Cell Biol.* 2011. Vol. 31 (7). P. 1419–1431. doi: 10.1128/MCB.00907-10.
16. Kostenko S., Moens U. Hsp27 phosphorylation patterns and cellular consequences // *Springer Science Business Media Dordrecht*, 2012. P. 43–74.
17. Liu Y., Ma L., Liu D., Yang Z., Yang C., Hu Z., Chen W., Yang Z., Chen S., Zhang Z. Impact of polysomy 17 on HER2 testing of invasive breast cancer patients // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013. Vol. 7 (1). P. 163–173.
18. Marin-Vinader L., Shin C., Onnekink C., Manley J.L., Lubsen N.H. Hsp27 Enhances Recovery of Splicing as well as Rephosphorylation of SRp38 after Heat Shock // *Mol. Biol. Cell.* 2006. Vol. 17. P. 886–894.
19. Oskay Halacli S., Halacli B., Altundag K. The significance of heat shock proteins in breast cancer therapy // *Med. Oncol.* 2013. Vol. 30 (2). P. 575. doi: 10.1007/s12032-013-0575-y.
20. Parcellier A., Schmitt E., Gurbuxani S., Seigneurin-Berny D., Pance A., Chantôme A., Plenchette S., Khochbin S., Solary E., Garrido C. HSP27 is a ubiquitin-binding protein involved in I-kappaB alpha proteasomal degradation // *Mol. Cell Biol.* 2003. Vol. 23. P. 5790–5802.
21. Simioni M.B., Thonel A.D., Hammann A., Joly A.L., Bossis G., Fourmaux E., Bouchot A., Landry J., Piechaczyk M., Garrido C. Heat shock protein 27 is involved in SUMO-2/3 modification of heat shock factor 1 and thereby modulates the transcription factor activity // *Oncogene.* 2009. Vol. 28. P. 3332–3344. doi: 10.1038/onc.2009.188.
22. Sun X., Zhou Z., Fink D.J., Mata M. HspB1 silences translation of PDZ-RhoGEF by enhancing miR-20a and miR-128 expression to promote neurite extension // *Molecular and Cellular Neuroscience.* 2013. Vol. 57. P. 111–119. doi: 10.1016/j.mcn.2013.10.006.