

©Коллектив авторов

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРА ПРОЛАКТИНА В ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.С. Калинина^{1}, В.В. Конончук¹, С.В. Сидоров^{2,3}, Л.Ф. Гуляева^{1,2}*

¹Институт молекулярной биологии и биофизики – структурное подразделение
федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины,
630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2/12; *эл. почта: imbb@niimbb.ru

²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,
630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 1

³Городская клиническая больница №1, 630047, Новосибирск, ул. Залесского, 6

Рак молочной железы (PMЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди женщин. Известно, что рецептор пролактина (PRLR) может играть роль в канцерогенезе молочной железы человека, но имеющиеся данные зачастую противоречивы. Чтобы получить более полное представление о связи рецептора с канцерогенезом молочной железы, мы исследовали связь изменений в уровнях экспрессии PRLR с подтипом опухоли и основными её характеристиками. Для этого с помощью ПЦР в режиме реального времени мы оценили уровень мРНК PRLR в тканях PMЖ и прилегающих к опухоли неизменённых тканях (89 пар). Поскольку в последнее время в качестве маркера при PMЖ рассматривается андрогеновый рецептор (AR), мы также оценили связь между уровнями мРНК AR и PRLR. Мы выявили достоверное увеличение экспрессии PRLR в опухолях люминальных подтипов, наиболее высокий уровень мРНК PRLR выявлен при люминальном А PMЖ. При HER2-позитивном ER-, PR-негативном PMЖ уровень мРНК рецептора снижается в опухолевых тканях по сравнению с неизменёнными тканями. Высокая экспрессия PRLR также ассоциирована с меньшим размером опухоли при люминальном В HER2-негативном PMЖ. При ER-, PR-негативных опухолях экспрессия PRLR ассоциирована с экспрессией AR и увеличивается при снижении более чем в 8 раз уровня мРНК AR в трижды негативных опухолях, но в противоположность этому в опухолях HER2-позитивного подтипа более значительно уменьшается при уменьшении экспрессии AR более чем в 3 раза. Тенденция к увеличению экспрессии PRLR при увеличении уровня мРНК AR наблюдалась и при люминальных опухолях. Также уровень экспрессии PRLR зависит от возраста пациентов. При люминальном А PMЖ более высокая экспрессия PRLR характерна для пациентов в возрасте до 65 лет. Напротив, при люминальном В HER2-негативном и трижды негативном PMЖ сниженный уровень экспрессии PRLR наблюдался у пациентов до 40 лет и до 50 лет соответственно. У данной группы пациентов в возрасте младше 40 лет с люминальным В HER2-негативным PMЖ также была снижена экспрессия ER (0-4 баллов согласно ИГХ исследованию). Таким образом, рецептор пролактина играет, вероятно, разную роль в развитии и прогрессии PMЖ данных подтипов: при люминальном А и люминальном В HER2-позитивном PMЖ PRLR, вероятно, выполняет функции онкогена, а при люминальном В HER2-негативном и ER-, PR-негативных опухолях может играть роль опухолевого супрессора.

Ключевые слова: рак молочной железы; пролактиновый рецептор; молекулярные подтипы

DOI: 10.18097/PBMC20206601089

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи в диагностике и лечении злокачественных новообразований человека, рак до сих пор остается одной из ведущих причин смерти во всём мире. Около 23% случаев рака у женщин представлено раком молочной железы (PMЖ) [1]. Многочисленные исследования показали, что пролактин и, соответственно, рецептор пролактина (PRLR), кодируемый геном *PRLR*, могут играть роль в развитии PMЖ человека, однако данные этих исследований во многом противоречивы. Так, было показано, что экспрессия PRLR, повышенная в хорошо дифференцированных опухолях, связана с отсутствием метастазов в лимфоузлы и длительным периодом без проявления отдалённых метастазов [2]. В то же время сообщалось, что высокая экспрессия PRLR способствует метастазированию в кости [3]. Кроме этого, в клеточных культурах пролактин стимулирует пролиферацию, миграцию и выживание

клеток PMЖ посредством связывания с PRLR [4, 5]. Таким образом, очевидно, что PRLR может выполнять как опухоль-супрессирующие, так и онкогенные функции при канцерогенезе молочных желез.

Большинство исследований роли рецептора пролактина в развитии и прогрессии PMЖ на данный момент выполнено без привязки к подтипу опухоли. Однако PMЖ является клинически и молекулярно высоко гетерогенным заболеванием [6]. Поэтому чтобы получить более полное представление о связи рецептора с процессами канцерогенеза молочной железы человека, мы исследовали связь изменений в уровнях экспрессии PRLR с подтипом опухоли и основными её характеристиками, такими как стадии T, N, уровень экспрессии эстрогенового (ER), прогестеронового (PR), HER2 рецепторов. Поскольку в последнее время в качестве маркера при PMЖ стал рассматриваться андрогеновый рецептор (AR) [7, 8], мы также оценили связь между уровнями мРНК AR и PRLR.

МЕТОДИКА

Образцы тканей и определение подтипов РМЖ

Образцы (ткани РМЖ и прилегающие к опухоли неизменённые ткани) были получены при оперативном вмешательстве в Городской клинической больнице №1 (Новосибирск) в 2017 году (n=89). Образцы тканей помещали в реагент для стабилизации тканей RNAlater (“Invitrogen”, США) и хранили при -20°C. Клиническая информация была получена путём просмотра медицинских карт и отчётов об иммуногистохимических (ИГХ) исследованиях стандартных биомаркеров. Были определены стадия Т, стадия N. Проведена ИГХ оценка уровней экспрессии ER, PR, HER2, Ki-67 (табл. 1). Подтипы РМЖ были классифицированы в соответствии с экспертным консенсусом Санкт-Галлена следующим образом [9]: люминальный А (ER+ и/или PR+, HER2-, Ki-67<14%), люминальный В HER2-негативный (ER+ и/или PR+, HER2-, Ki-67 ≥14%), люминальный В HER2-позитивный (ER+ и/или PR+, HER2+), HER2-позитивный (ER-, PR-, HER2+) и трижды негативный (ER-, PR-, HER2-).

Выделение РНК, синтез кДНК и ПЦР в реальном времени

РНК была выделена с использованием реагента TRIzol (“Invitrogen”) в соответствии с рекомендациями производителя. При осаждении РНК использовали гликоген (“Thermo Scientific”, США) в качестве соосадителя. Целостность РНК контролировали электрофорезом в агарозном геле. Концентрацию и чистоту определяли

спектрофотометрически при длинах волн 260 нм и 280 нм с использованием спектрофотометра Agilent-8453 (“Agilent Technologies”, США). Обратную транскрипцию проводили с использованием набора ОТ-М-MuLV-RH (“БиолабМикс”, Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. На одну реакцию брали 0,8 мкг РНК. Полученную кДНК использовали для определения уровней мРНК PRLR и AR методом ПЦР в режиме реального времени с использованием реакционной смеси БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue(2×) (“БиолабМикс”) на системе детекции CFX96 (“Bio-Rad Laboratories”, США). В качестве нормировочных генов были использованы SYMPK и POLR2A. В данном исследовании были использованы следующие специфические праймеры (прямой и обратный): PRLR: 5'-GGCAAGCAGTACACCTCCAT-3' (прямой), 5'-TACAGGAGCGTGAACCAACC-3' (обратный); AR 5'-CCTGGCTTCCGCAACTTACAC-3' (прямой), 5'-GGACTTGTGCATGCGGTACTCA-3' (обратный); SYMPK: 5'-GCTGGAGAAGAAAGAGGTG-3' (прямой), 5'-ACAGGTTGGTGGCTTTGATG-3' (обратный); POLR2A: 5'-GCATGGCAGAGGAGTTTCGGCT-3' (прямой), 5'-ATTTCCCCGGGATGCGCAATGG-3' (обратный).

Оптимальная концентрация каждого праймера составляла 300 нМ.

Каждую реакцию ПЦР проводили с использованием 0,3 мкл кДНК в конечном объёме 20 мкл при следующих условиях: начальная денатурация при 95°C в течение 5 мин, затем 40 циклов: денатурация при 95°C в течение 15 с, отжиг при 60°C в течение 20 с, элонгация и обработка данных

Таблица 1. Основные характеристики опухолей молочной железы разных молекулярных подтипов

Характеристики		Люминальный А (n=24)	Люминальный В HER2-негативный (n=20)	Люминальный В HER2-позитивный (n=20)	HER2-позитивный (n=13)	Трижды-негативный (n=12)
Возраст (среднее значение и диапазон, годы)		61 (41-78)	52 (27-83)	55 (39-70)	52 (42-61)	52 (40-74)
Т стадия	T1	9	9	7	5	7
	T2	15	10	12	7	4
	T3	-	-	-	-	-
	T4	-	1	1	1	1
N стадия	N0	16	11	8	7	9
	N1	6	6	9	2	1
	N2	-	3	1	3	2
	N3	2	-	2	1	-
ER оценка	0-2	-	3	1	-	-
	3-5	2	5	3	-	-
	6-8	22	12	16	-	-
PR оценка	0-2	1	2	4	-	-
	3-5	9	9	6	-	-
	6-8	14	9	10	-	-
HER2 оценка	1	-	-	13	5	-
	2-3	-	-	7	8	-

Примечание. Данные представляют собой количество пациентов, если не указано иное. Оценка ER, PR, HER2 дана в баллах по шкале Allred. n – число пациентов.

флуоресценции при 72°C в течение 30 с. Специфичность ПЦР контролировали кривыми плавления. В каждом эксперименте один 96-луночный планшет содержал образцы анализируемой кДНК с праймерами на целевой ген и на референсные гены (3 повтора для каждого образца). Относительные уровни экспрессии генов оценивали, используя значения порогового цикла (Ct) с учётом эффективности реакции (E) для исследуемого гена и гена нормировки.

Статистический анализ

Результаты представлены в виде медианы. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA версия 13. Сравнение групп проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

РМЖ является наиболее распространённым онкологическим заболеванием среди населения женского пола. Проведённые ранее исследования показали, что PRLR может играть роль в развитии РМЖ человека.

Для подтверждения изменения экспрессии PRLR при РМЖ с помощью ОТ-ПЦР в режиме реального времени нами был определён относительный уровень мРНК рецептора в 89 парах опухолевых и неизменённых тканей (табл. 2). Ранее было показано, что экспрессия PRLR больше свойственна для опухолей люминального А подтипа [2]. В нашем исследовании мы также показали, что для данного подтипа РМЖ характерна наиболее высокая экспрессия PRLR – уровень мРНК рецептора был увеличен в 3 раза в образцах опухолей по сравнению с нормальными тканями, в то время как при остальных люминальных подтипах экспрессия PRLR увеличивалась примерно в 2 раза. Ряд исследований также указывал на отсутствие связи экспрессии PRLR со статусом ER, PR [2, 10]. Действительно, мы выявили, что PRLR экспрессируется как в ER-, PR-положительных опухолях, так и в трижды негативных. Однако уровень мРНК PRLR оказался достоверно снижен в образцах опухолей пациентов с HER2-положительным ER-, PR-негативным РМЖ. Кроме этого, мы выявили связь уровня мРНК рецептора с уровнем экспрессии ER: уровень

экспрессии PRLR был увеличен при значениях экспрессии ER 6-8 баллов (согласно ИГХ исследованию) по сравнению со случаями, в которых экспрессия ER была оценена в 0-5 баллов при люминальном В HER2-негативном РМЖ.

Поскольку в последние годы рецептор AR стал рассматриваться как важный прогностический маркер при РМЖ, мы также оценили связь экспрессии PRLR с уровнем мРНК AR (табл. 3). Для этого было определено медианное значение уровня мРНК AR для каждого подтипа, которое делило подтип на две группы. При трижды негативном РМЖ была обнаружена связь уровней мРНК PRLR и AR: экспрессия PRLR была увеличена у тех пациентов, в опухолевых тканях которых уровень мРНК AR был снижен более чем в 8 раз по сравнению с нормальными тканями. У остальных пациентов с трижды негативным РМЖ экспрессия PRLR была снижена. Для HER2-положительного РМЖ зависимость была противоположной: при низком уровне мРНК AR (уровень мРНК в опухолевых тканях снижен более чем в 3 раза) экспрессия PRLR уменьшалась более значительно.

Далее мы исследовали связь экспрессии PRLR с показателями T и N (табл. 3) и обнаружили, что при люминальном В HER2-негативном РМЖ высокая экспрессия PRLR была характерна для пациентов со стадией T1. Это соответствует полученным ранее данным о связи низкой экспрессии PRLR с более крупными опухолями [10].

Ранее в нескольких исследованиях было показано отсутствие связи экспрессии PRLR с возрастом пациентов [11, 12]. Но данные исследования были проведены без учёта подтипа опухоли. В данной работе мы выявили, что при люминальном А РМЖ более высокая экспрессия PRLR характерна для пациентов в возрасте до 65 лет по сравнению с пациентами старшего возраста. Однако для люминального В HER2-негативного и трижды негативного РМЖ результат оказался противоположным. Так, сниженный уровень экспрессии PRLR был связан с более молодым возрастом пациентов (до 40 лет в случае люминального В HER2-негативного РМЖ и до 50 лет в случае трижды негативного РМЖ). Стоит отметить, что у пациентов в возрасте младше 40 лет (27-36 лет) также была снижена экспрессия ER (62,5% от пациентов с низким уровнем ER при люминальном В HER2-негативном РМЖ).

Таблица 2. Связь между уровнем мРНК PRLR в образцах тканей пациентов и подтипом РМЖ

Подтип	n	Относительный уровень* мРНК и р-значение	
		PRLR	p
Люминальный А	24	3,12 (0,62–8,96)	<0,001
Люминальный В (HER2-негативный)	20	2,01 (0,35–5,66)	0,033
Люминальный В (HER2-положительный)	20	1,70 (0,76–5,30)	0,003
HER2-положительный	13	0,55 (0,09–1,55)	0,024
Трижды негативный	12	0,73 (0,2–1,98)	0,361

Примечание. Здесь и в таблице 3: n – число пациентов; * – медиана и диапазон изменения уровня мРНК в образцах опухолей относительно парной нормальной (прилежащей) ткани.

ЭКСПРЕССИЯ PRLR В РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Таблица 3. Связь уровня экспрессии PRLR с клинико-патологическими характеристиками опухолей молочной железы

Характеристики		n	Относительный уровень* мРНК и р-значение	
			PRLR	p
Люминальный А				
Т стадия	T1	9	2,91	0,918
	T2	15	3,12	
N стадия	N0	16	2,25	0,067
	N1-N3	8	4,39	
PR оценка	0-5	10	3,30	0,972
	6-8	14	2,17	
Ki-67 оценка (%)	<10	10	3,30	0,512
	≥10	14	2,89	
Возраст (лет)	≤65	14	3,70	0,011
	>65	10	1,75	
Уровень мРНК AR (М – медиана)	≤M	12	2,32	0,104
	>M	12	3,61	
Люминальный В (HER2-негативный)				
Т стадия	T1	9	2,52	0,020
	T2-T4	11	0,80	
N стадия	N0	11	2,22	0,949
	N1-N2	9	1,84	
PR оценка	0-5	11	1,56	0,354
	6-8	9	2,01	
ER оценка	0-5	8	0,80	0,019
	6-8	12	2,28	
Ki-67 оценка (%)	<20	10	2,02	0,372
	≥20	10	1,05	
Возраст (лет)	<40	5	0,42	0,004
	≥40	15	2,22	
Уровень мРНК AR (М – медиана)	<M	10	1,08	0,091
	>M	10	2,52	
Люминальный В (HER2-позитивный)				
Т стадия	T1	7	1,32	0,131
	T2-T4	13	2,32	
N стадия	N0	8	2,40	0,541
	N1-N3	12	1,69	
PR оценка	0-5	10	1,69	0,659
	6-8	10	1,71	
HER2 оценка	1	13	2,63	0,083
	2-3	7	1,49	
Ki-67 оценка (%)	<20	9	1,27	0,169
	≥20	11	2,02	
Возраст (лет)	≤55	8	1,51	0,272
	>55	12	2,25	
Уровень мРНК AR (М – медиана)	<M	10	1,49	0,268
	>M	10	1,80	
HER2-позитивный				
Т стадия	T1	5	0,76	0,270
	T2-T4	8	0,38	
N стадия	N0	7	0,87	0,194
	N1-N3	6	0,38	
HER2 оценка	1	5	0,19	0,093
	2-3	8	0,77	
Ki-67 оценка (%)	<40	6	0,77	0,903
	≥40	7	0,34	
Возраст (лет)	≤50	6	0,38	0,931
	>50	7	0,76	
Уровень мРНК AR (М – медиана)	<M	6	0,11	0,037
	≥M	7	0,97	
Трижды-негативный				
Т стадия	T1	7	0,59	0,766
	T2-T4	5	1,41	
Ki-67 оценка (%)	<70	3	0,55	0,233
	≥70	9	1,41	
Возраст (лет)	≤50	7	0,24	0,008
	>50	5	1,41	
Уровень мРНК AR (М – медиана)	<M	6	0,41	0,030
	>M	6	1,72	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, высокая экспрессия PRLR характерна для люминальных подтипов опухолей и ассоциирована с меньшим размером опухоли при люминальном В HER2-негативном РМЖ. При ER-, PR-негативных опухолях экспрессия PRLR ассоциирована с экспрессией AR и увеличивается при снижении уровня мРНК AR более чем в 8 раз в трижды негативных опухолях, но в противоположность этому в опухолях HER2-позитивного подтипа уменьшается при значительном снижении экспрессии AR. Также уровень экспрессии PRLR зависит от возраста пациентов, но эта зависимость противоположна для люминального А подтипа и люминального В HER2-негативного, трижды негативного подтипов РМЖ. Всё вышеперечисленное указывает на разную роль рецептора в развитии и прогрессии РМЖ данных подтипов: при люминальном А и люминальном В HER2-позитивном РМЖ PRLR вероятно выполняет функции онкогена, а при люминальном В HER2-негативном и ER-, PR-негативных опухолях может играть роль опухолевого супрессора.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарны Центру коллективного пользования "Протеомный анализ" Научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (НИИМББ ФИЦ ФТМ) за предоставленное оборудование.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все экспериментальные процедуры были одобрены Биоэтическим комитетом Института молекулярной биологии и биофизики и соответствуют этическим стандартам национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и её последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого из включённых в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 19-15-00319.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Redig A.J., McAllister S.S. (2013) J. Intern. Med., **274**(2), 113-126.
2. Hachim I.Y., Hachim M.Y., Lopez V.M., Lebrun J.J., Ali S. (2016) Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol., **24**(4), 238-245.
3. Sutherland A., Forsyth A., Cong Y., Grant L., Juan T.H., Lee J.K., Klimowicz A., Petrillo S.K., Hu J., Chan A., Boutillon F., Goffin V., Egan C., Tang P.A., Cai L., Morris D., Magliocco A., Shemanko C.S. (2015) J. Natl. Cancer Inst., **108**(3), djv338. DOI:10.1093/jnci/djv338.
4. Das R., Vonderhaar B.K. (1997) J. Mammary Gland Biol. Neoplasia, **2**(1), 29-39.
5. Maus M.V., Reilly S.C., Clevenger C.V. (1999) Endocrinology, **140**(11), 5447-5450.
6. Poudel P., Nyamundanda G., Patil Y., Cheang M.C., Sadanandam A. (2019) npj Breast Cancer, **5**, 21.
7. Giovannelli P., Di Donato M., Galasso G., Di Zazzo E., Bilancio A., Migliaccio A. (2018) Front. Endocrinol. (Lausanne), **9**, 492.
8. Bronte G., Rocca A., Ravaoli S., Scarpi E., Bonafu M., Puccetti M., Maltoni R., Andreis D., Martinelli G., Bravaccini S. (2019) J. Oncol., **2019**, 1393505. DOI:10.1155/2019/1393505.
9. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S., Gelber R.D., Thürlimann B., Senn H.J. (2011) Ann. Oncol., **22**(8), 1736-1747.
10. Faupel-Badger J.M., Duggan M.A., Sherman M.E., Garcia-Closas M., Yang X.R., Lissowska J., Brinton L.A., Peplonska B., Vonderhaar B.K., Figueroa J.D. (2014) Horm. Cancer, **5**(1), 42-50.
11. Bonnetterre J., Peyrat J.P., Vandewalle B., Beuscart R., Vie M.C., Cappelaere P. (1982) Eur. J. Cancer Clin. Oncol., **18**(11), 1157-1162.
12. Gill S., Peston D., Vonderhaar B.K., Shousha S. (2001) J. Clin. Pathol., **54**(12), 956-960.

Поступила в редакцию: 10. 11. 2019.
После доработки: 14. 01. 2020.
Принята к печати: 16. 01. 2020.

ANALYSIS OF PROLACTIN RECEPTOR EXPRESSION IN BREAST CANCER SUBTYPES

T.S. Kalinina^{1}, V.V.Kononchuk¹, E.Y. Alekseenok¹, S.V. Sidorov^{2,3}, L.F. Gulyaeva^{1,2}*

¹Institute of Molecular Biology and Biophysics –
Subdivision of Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine,
2/12 Timakova str., Novosibirsk, 630117 Russia; *e-mail: kalinina@niimbb.ru

²Novosibirsk State University, 1 Pirogova str., Novosibirsk, 630090 Russia

³Municipal Clinical Hospital No.1, 6 Zalesky str., Novosibirsk, 630047 Russia

Breast cancer (BC) is the most common cancer among women. It is known that the prolactin receptor (PRLR) may play a role in breast carcinogenesis, but the available data are often contradictory. To get a more complete picture of the relationship between the receptor and mammary gland carcinogenesis, we examined the association between changes in PRLR expression level and tumor subtype (and its main characteristics). To do this, using real-time PCR, we evaluated the level of PRLR mRNA in BC tissue samples and untransformed adjoining tissue samples (89 pairs). Since the androgen receptor (AR) has begun to be seen as a prognostic marker in breast cancer, we also evaluated the association between mRNA levels of AR and PRLR. We found a significant increase in PRLR expression in luminal subtypes; the highest level of PRLR mRNA was detected in luminal A subtype. In HER2-positive ER-, PR-negative BC, the PRLR mRNA level decreases in tumor tissues compared with untransformed tissues. High PRLR expression is also associated with smaller tumor size in luminal B HER2-negative subtype. In ER-, PR-negative tumors, PRLR expression is associated with AR expression: PRLR mRNA level is increased when AR mRNA level is reduced by more than 8 times in triple-negative tumors; in contrast, in HER2-positive subtype it decreases more significantly when AR expression is reduced by more than 3 times. A tendency towards an increase in PRLR expression with an increase in the AR mRNA level was also discovered in luminal subtypes. The level of PRLR expression depends on the age of patients. In luminal A, PRLR expression is higher in patients under 65 years. In contrast, in luminal B HER2-negative and triple-negative BC, reduced PRLR expression was observed in patients under the age of 40 years and under the age of 50 years, respectively. In this group of patients under the age of 40 years with luminal B HER2-negative BC, ER expression was also reduced (0-4 score according to the IHC assay). Thus, PRLR probably plays a different role in the development and progression of BC: in luminal A and luminal B HER2-positive subtypes PRLR may act as an oncogen, and in luminal B HER2-negative and ER-, PR-negative subtypes can play a tumor suppressor role.

Key words: breast cancer; prolactin receptor; molecular subtypes

Funding. This study was supported by the Russian Science Foundation (grant number 19-15-00319).

Received: 10.11.2019, revised: 14.01.2020, accepted: 16.01.2020.