

©Коллектив авторов

ЭКСПРЕССИЯ ОКСИТОЦИНОВОГО РЕЦЕПТОРА АССОЦИИРОВАНА СО СТАТУСОМ ЭСТРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА В ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.С. Калинина^{1*}, В.В. Коночнук¹, С.В. Сидоров^{2,3}, Д.А. Обухова^{1,3}, Г.Р. Абдуллин¹, 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: kalinina@niimbb.ru

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

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

Рецептор окситоцина (OXTR) играет важную роль в процессах деторождения, грудного вскармливания и социальных взаимодействий. В последние годы появились данные в пользу того, что OXTR связан с развитием и прогрессированием рака молочной железы (РМЖ). Однако механизмы, приводящие к изменению его экспрессии, диагностическая или прогностическая ценность рецептора при РМЖ на данный момент малоизучены. Поэтому мы поставили цель оценить уровень экспрессии OXTR в образцах РМЖ (n=107), а также исследовать влияние эстрадиола на его экспрессию в клетках линий MCF-7 и MDA-MB-231. Уровень экспрессии OXTR был значительно ниже в опухолевой ткани молочной железы, чем в нормальной ткани, взятой от того же пациента. Экспрессия OXTR зависела от статуса и экспрессии эстрогенового рецептора (ER): уровень мРНК OXTR был достоверно ниже в образцах ER-негативного РМЖ по сравнению с образцами ER-позитивного РМЖ. Экспрессия OXTR была ниже в образцах пациентов с люминальным РМЖ при низком значении экспрессии ER (0-5 баллов согласно иммуногистохимическому (ИГХ) исследованию, шкала Allred) по сравнению с образцами с высокой экспрессией ER. Уровень мРНК OXTR был ассоциирован с уровнем экспрессии HER2: уровень мРНК OXTR был значительно повышен в образцах люминального РМЖ с уровнем экспрессии HER2 1 балл, согласно ИГХ исследованию, по сравнению с опухолями с высокой экспрессией HER2 (2-3 балла). Мы также показали, что под действием эстрадиола увеличивался уровень мРНК OXTR в клетках MCF-7, но не в ER-негативных клетках MDA-MB-231. Полученные данные указывают на то, что изменение экспрессии OXTR в тканях РМЖ может быть вызвано усилением экспрессии ER. Связи OXTR со статусом T или N опухоли и экспрессией прогестеронового рецептора выявлено не было.

Ключевые слова: окситоциновый рецептор; эстрогеновый рецептор; гормонозависимый рак; рак молочной железы; биомаркеры

DOI: 10.18097/PBMC20216704360

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым раком у женщин. Прогресс в терапии и диагностике заболевания привёл к повышению выживаемости женщин с РМЖ, однако при метастатическом РМЖ 5-летняя относительная выживаемость остается низкой, составляя 27% [1].

Окситоциновый рецептор (OXTR) принадлежит к группе сопряжённых с G-белком рецепторов типа родопсин [2]. В основном OXTR экспрессируется в миоэпителиальных клетках молочной железы (МЖ). Но, несмотря на то, что РМЖ обычно имеет эпителиальное происхождение, экспрессия OXTR также обнаружена в опухолевых тканях МЖ [3]. Однако механизмы, приводящие к изменению его экспрессии, диагностическая или прогностическая ценность рецептора остаются неясными.

На данный момент показано, что под действием эстрадиола может увеличиваться экспрессия OXTR [4]. Это позволяет предположить, что экспрессия OXTR при РМЖ может быть ассоциирована со статусом эстрогенового рецептора (ER). Однако данные о корреляции между экспрессией OXTR и статусом ER

не согласуются между исследованиями и требуют дальнейшего уточнения [5-7].

Для исследования связи между OXTR и статусом и активностью ER, а также для определения диагностического значения рецептора при РМЖ мы оценили уровень мРНК OXTR в клетках линий MCF-7 и MDA-MB-231, обработанных 10 нМ и 100 нМ эстрадиола в течение 24 ч и 48 ч, и в образцах РМЖ (n=107), проанализировав зависимость уровня экспрессии OXTR от основных характеристик опухоли (стадия, наличие метастазов в лимфоузлы, уровень экспрессии ER, PR, HER2).

МЕТОДИКА

Образцы тканей и определение подтипов РМЖ

Образцы (ткани РМЖ и прилегающие к опухоли неизменённые ткани) были получены при оперативном вмешательстве, выполненном в городской клинической больнице №1 (Новосибирск) в 2017 году (n=107). Образцы тканей помещали в реагент для стабилизации тканей RNeasy Lysis Buffer™ (“Invitrogen”, США) и хранили при -20°C. Клиническая информация была получена

при анализе медицинских карт и отчётов об иммуногистохимических исследованиях (ИГХ) стандартных биомаркеров. Были определены стадия T, стадия N, ИГХ оценка уровней экспрессии ER, PR, HER2, Ki-67 (табл. 1). Подтипы РМЖ были классифицированы в соответствии с экспертным консенсусом Санкт-Галлена [8] следующим образом: 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-). Оценка ER, PR дана в баллах по шкале Allred [9].

Клеточные культуры

Клеточные линии MCF-7 и MDA-MB-231 (Российская коллекция клеточных культур позвоночных, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург) культивировали в среде IMDM (Iscove's modified Dulbecco's medium; "Gibco BRL Co.", США) в присутствии 10% FBS ("Gibco BRL Co."), 2 мМ L-аланил-L-глутамин ("Gibco BRL Co."), 0,25 мкг/мл амфотерицин В, 100 ед/мл смеси пенициллин/стрептомицин ("Gibco BRL Co."). Клетки выращивали в инкубаторе при 37°C и в присутствии 5% CO₂. Среду заменяли каждые 2-3 дня. Отсутствие контаминации микоплазмой подтверждали методом ПЦР.

Обработка клеточных культур

За 48 ч до добавления эстрадиола культуральную среду заменяли на IMDM без фенолового красного ("Sigma-Aldrich", США), чтобы устранить слабую агонистическую активность фенолового красного. Эстрадиол растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО; "Sigma-Aldrich"), затем растворы разбавляли культуральной средой так, чтобы конечная концентрация ДМСО составляла 0,1% (v/v). Клетки,

обработанные 0,1% ДМСО, использовали в качестве контроля. Клетки обрабатывали 24 ч или 48 ч. Эстрадиол добавляли в концентрации 10 нМ или 100 нМ.

Выделение РНК, синтез кДНК и ПЦР в реальном времени

РНК была выделена с использованием реагента TRIzol™ ("Invitrogen") в соответствии с рекомендациями производителя. 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 уровня мРНК OXTR 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, ANKRD17 и POLR2A. В данном исследовании были использованы следующие специфические праймеры: OXTR: 5'-GCACGGTCAAGATGACTTTC-3', 5'-GCATGTAGATCCAGGGGTTG-3'; SYMPK: 5'-GCTGGAGAAGAAAGAGGTG-3', 5'-ACAGGTTGGTGGCTTTGATG-3'; POLR2A: 5'-GCATGGCAGAGGAGTTTCGGCT-3', 5'-ATTTCCCCGGGATGCGCAATGG-3', ANKRD17: 5'-AATGTTGCCACCACTCTTCC-3', 5'-TGCAGCTGTGCATTCTTTTC-3'.

Оптимальная концентрация каждого праймера составляла 300 нМ.

Таблица 1. Основные характеристики опухолей молочной железы разных молекулярных подтипов

Характеристики		Люминальный А (n=32)	Люминальный В (n=46)	HER2-позитивный (n=12)	Трижды-негативный (n=17)
Возраст (среднее значение и диапазон, годы)		61 (41-78)	54 (27-83)	52 (42-61)	52 (40-74)
Т стадия	T1	11	20	5	8
	T2	19	24	7	7
	T3	—	—	—	—
	T4	2	2	-	2
N стадия	N0	19	23	7	11
	N1	9	16	2	2
	N2	—	6	3	3
	N3	4	1	—	1
ER оценка	0-2	—	4	—	—
	3-5	4	9	—	—
	6-8	28	33	—	—
PR оценка	0-2	1	8	—	—
	3-5	12	15	—	—
	6-8	19	23	—	—
HER2 оценка	0	30	23	—	13
	1	2	12	—	4
	2-3	—	11	12	—

ЭКСПРЕССИЯ OXTR ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Каждую 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 флуоресценции при 7°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. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA (версия 12). Сравнение групп образцов опухолей МЖ проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Сравнение клеток, обработанных и не обработанных эстрадиолом, проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Система окситоцин-OXTR участвует в регуляции лактации. Окситоцин вызывает сокращение миоэпителиальных клеток, окружающих наружные стенки альвеол, что вызывает поступление молока из альвеол в протоки. Однако, несмотря на то, что в норме экспрессия OXTR характерна для миоэпителиальных клеток, OXTR обнаруживается в клетках эпителиальных опухолей МЖ. Роль этого рецептора в канцерогенезе МЖ, механизмы, приводящие к изменению его экспрессии, на данный момент малоизучены.

С помощью ОТ-ПЦР в режиме реального времени мы определили относительный уровень мРНК OXTR в 107 парах опухолевых и неизменённых тканей. В первую очередь мы оценили изменение экспрессии рецептора при различных подтипах опухоли (табл. 2). Ранее было проведено исследование, которое показало, что экспрессия OXTR в опухолевых тканях ниже, чем в нормальных образцах МЖ

Таблица 2. Связь между уровнем мРНК OXTR в образцах тканей пациентов и подтипом РМЖ. N — число пациентов

Подтип	N	Относительный уровень ^a мРНК	
		OXTR	p
Люминальный А	32	0,08 (0,01 - 0,48)	<0,001
Люминальный В	46	0,10 (0,01 - 0,90)	<0,001
HER2-позитивный	12	0,06 (0,01 - 0,32)	<0,001
Трижды негативный	17	0,01 (0,003 - 0,17)	<0,001

Примечание: а — медиана и диапазон изменений уровня мРНК в образцах опухолей относительно парной нормальной (прилежащей) ткани.

от того же пациента (n=40) [7]. Здесь с использованием большей выборки мы подтвердили результаты этого исследования. При люминальных подтипах РМЖ уровень мРНК OXTR был ниже примерно в 10 раз в опухолевой ткани, чем в нормальной ткани, взятой от того же пациента; в тканях пациентов с HER2-позитивным РМЖ — в 17 раз, и в тканях пациентов с трижды негативным РМЖ экспрессия рецептора была снижена примерно в 100 раз.

Проведённые на данный момент исследования корреляции между экспрессией OXTR и статусом и экспрессией ER не согласуются между собой. Так, в исследовании Sapino и соавт. [5] не было обнаружено связи OXTR со статусом ER, однако в работах Ito и соавт. [6], Ariana и соавт. [7] было показано, что для пациентов с ER-позитивным РМЖ характерна более высокая экспрессия OXTR в опухолевых тканях. Мы обнаружили, что экспрессия OXTR была достоверно ниже в образцах опухолей, в которых отсутствовала экспрессия ER (рис. 1). Кроме этого, в образцах пациентов с РМЖ люминального подтипа при значении экспрессии ER 0-5 баллов (согласно ИГХ исследованию, шкала Allred) уровень мРНК OXTR также был достоверно снижен по сравнению со случаями с высокой экспрессией ER, оценённой в 6-8 баллов (табл. 3, рис. 2).

Мы также обратили внимание на то, что разница в уровнях мРНК OXTR в опухолях с разным статусом HER2 была близка к достоверной. Проанализировав связь уровня мРНК OXTR с уровнем экспрессии HER2, мы обнаружили, что экспрессия OXTR была значительно выше в образцах люминального РМЖ с уровнем HER2, оценённым в 1 балл (согласно ИГХ исследованию), по сравнению с опухолями, в которых экспрессия HER2 была оценена в 2-3 балла (табл. 3, рис. 3).

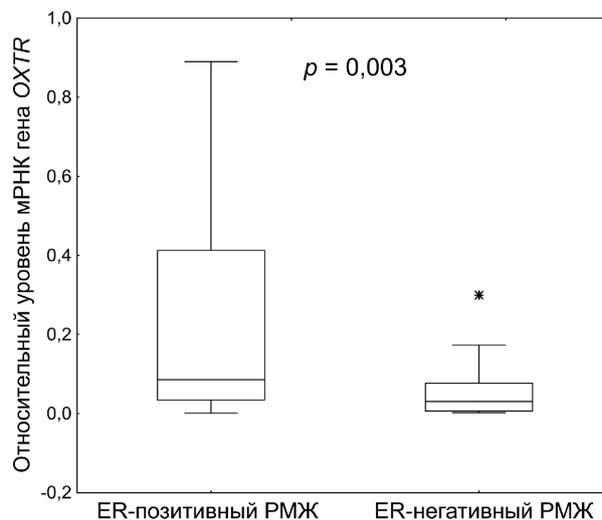


Рисунок 1. Уровень мРНК OXTR в ER-позитивных и ER-негативных опухолях молочной железы. Верхний и нижний пределы прямоугольников представляют 75-й и 25-й проценты. Горизонтальная линия — медиана изменений уровня мРНК в образцах опухолей относительно парной нормальной (прилежащей) ткани (результаты нормированы на контроль — нормальную ткань). Усы представляют диапазон значений. Звёздочкой обозначены выбросы.

Таблица 3. Связь уровня экспрессии OXTR с клинико-патологическими характеристиками опухолей молочной железы. Оценка ER, PR дана в баллах по шкале Allred [9]

Характеристики	N	Относительный уровень ^а мРНК	
		OXTR	p
<i>Люминальные подтипы</i>			
ER0-5	17	0,04	0,049
ER6-8	61	0,10	
PR0-5	36	0,07	0,337
PR6-8	42	0,09	
N0	42	0,06	0,167
N1-3	36	0,14	
T1	31	0,09	0,801
T2-3	47	0,10	
HER2+	11	0,03	0,065
HER2-	67	0,10	
HER2 0	53	0,08	0,086
HER2 1	14	0,28	
HER2 1	14	0,28	0,003
HER2 2-3	11	0,03	
<i>ER-отрицательные подтипы</i>			
N0	18	0,03	0,778
N1-3	11	0,06	
T1	13	0,03	0,895
T2-3	16	0,02	
HER2+	12	0,06	0,095
HER2-	17	0,01	
HER2 1	4	0,05	0,671
HER2 2-3	12	0,05	

Примечание: а — медиана изменений уровня мРНК в образцах опухолей относительно парной нормальной (прилежащей) ткани.

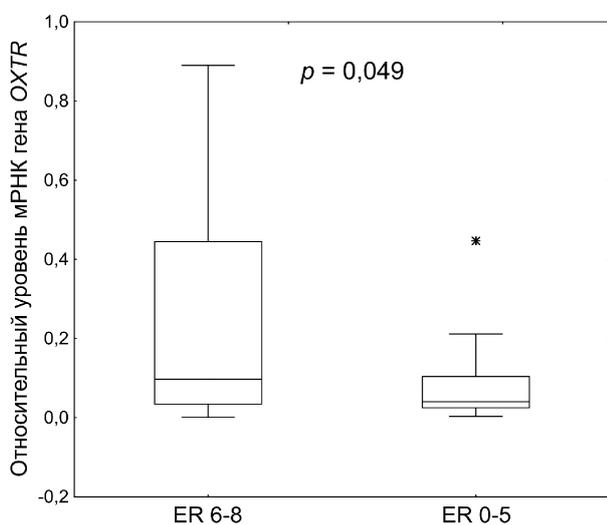


Рисунок 2. Уровень мРНК OXTR в люминальных опухолях молочной железы с уровнем ER, оценённым в 0-5 баллов, и уровнем ER, оценённым в 6-8 баллов (шкала Allred). Верхний и нижний пределы прямоугольников представляют 75-й и 25-й процентиля. Горизонтальная линия — медиана изменений уровня мРНК в образцах опухолей относительно парной нормальной (прилежащей) ткани (результаты нормированы на контроль — нормальную ткань). Усы представляют диапазон значений. Звёздочкой обозначены выбросы.

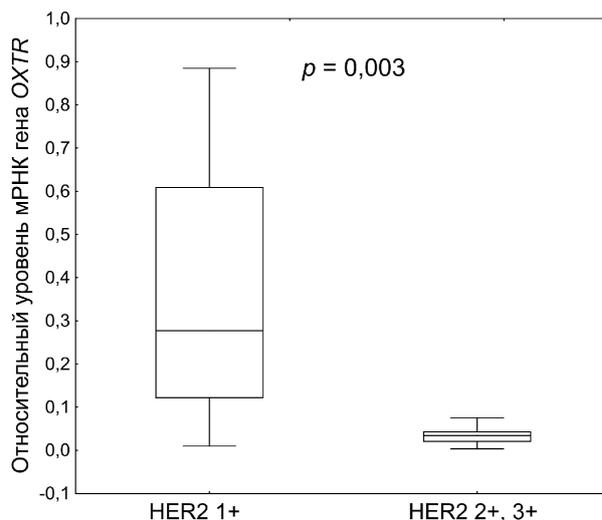


Рисунок 3. Уровень мРНК OXTR в люминальных опухолях молочной железы с уровнем HER2, оценённым в 1 балл, и уровнем HER2, оценённым в 2-3 балла. Верхний и нижний пределы прямоугольников представляют 75-й и 25-й процентиля. Горизонтальная линия — медиана изменений уровня мРНК в образцах опухолей относительно парной нормальной (прилежащей) ткани (результаты нормированы на контроль — нормальную ткань). Усы представляют диапазон значений.

Поскольку нами было обнаружено, что уровень мРНК OXTR выше у пациентов с высокой экспрессией ER в опухолевой ткани, мы провели эксперимент с использованием клеточных линий MCF-7 и MDA-MB-231, чтобы подтвердить, что увеличение активности ER ведёт к усилению экспрессии OXTR. Действительно, при обработке ER-позитивных клеток MCF-7 10 нМ и 100 нМ эстрадиолом происходило значительное увеличение экспрессии OXTR в 1,3 и в 1,4 раза через 24 ч инкубации и в 1,8 и в 2,5 раза через 48 ч инкубации (рис. 4). В клетках MDA-MB-231 не происходило изменений в экспрессии OXTR после обработки эстрадиолом в течение 24 ч. После 48 ч инкубации с 100 нМ эстрадиолом в клетках снижался уровень мРНК OXTR в 1,7 раза. Ранее уже было показано, что при обработке эстрадиолом в течение 24 ч увеличивается уровень экспрессии OXTR [4]. Однако мы впервые продемонстрировали, что в ER-негативных клетках MDA-MB-231 эстрадиол не приводит к увеличению уровня мРНК OXTR. Более того, через 48 ч инкубации с эстрадиолом происходит значительное уменьшение экспрессии OXTR в этих клетках. Кроме этого, мы продемонстрировали, что длительная инкубация в течение 48 ч с эстрадиолом ведёт к большим изменениям экспрессии OXTR в клетках MCF-7, чем инкубация в течение 24 ч. Вместе эти данные указывают на существование связи активации ER с изменением экспрессии OXTR.

Мы не выявили ассоциации экспрессии OXTR со стадией T, наличием метастазов в лимфоузлы, экспрессией PR. При этом следует отметить, что в опухолях пациентов с метастазами в лимфоузлы отмечена тенденция к увеличению уровня мРНК OXTR.

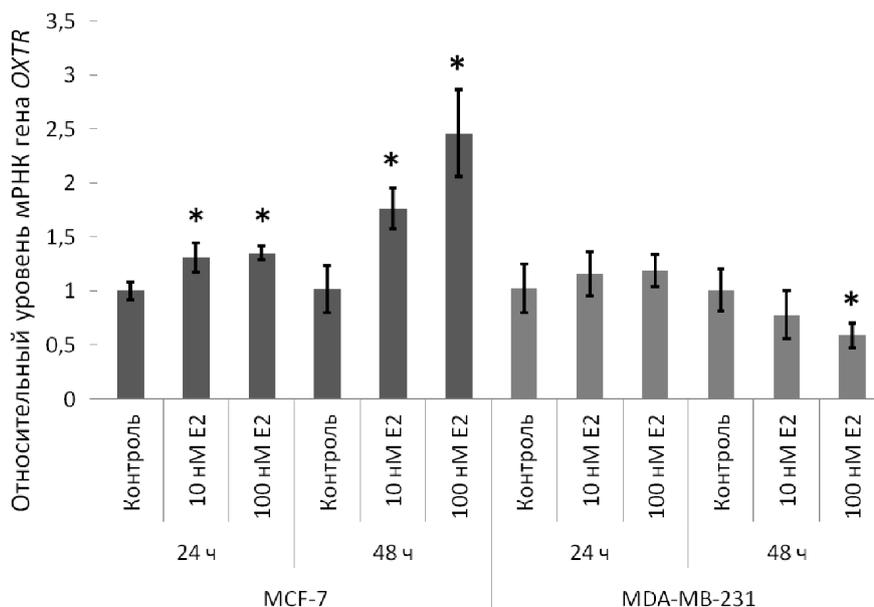


Рисунок 4. Относительный уровень мРНК OXTR в клетках линий MCF-7 и MDA-MB-231, обработанных 10 нМ и 100 нМ эстрадиолом. Ось Y показывает отношение мРНК для клеток, обработанных эстрадиолом, к клеткам, обработанным ДМСО (контроль). Приведены средние значения \pm SD (n=4). * — представляет собой статистическую значимость различий по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Таким образом, наше исследование продемонстрировало, что уровень экспрессии OXTR в тканях опухолей МЖ зависит от статуса и экспрессии ER. Кроме этого, в люминальном РМЖ экспрессия OXTR также ассоциирована с уровнем экспрессии HER2. Увеличение уровня мРНК OXTR под действием эстрадиола в клетках MCF-7 и отсутствие увеличения уровня мРНК OXTR в ER-негативных клетках MDA-MB-231 также указывает на то, что изменение экспрессии OXTR в тканях РМЖ может быть вызвано усиленной экспрессией ER. Нами не было подтверждено наличие связи OXTR со статусом T или N. Однако у пациентов с метастазами в лимфоузлы наблюдалась тенденция к увеличению уровня мРНК OXTR. Необходимы дальнейшие исследования с использованием большей выборки пациентов, чтобы подтвердить или опровергнуть ассоциацию OXTR с наличием метастазов.

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.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

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

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 (протокол № 2 от 14 марта 2017 г.). От каждого из включённых в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. (2020) CA Cancer J. Clin., **70**, 7-30.
2. di Benedetto A., Sun L., Zamboni C.G., Tamma R., Nico B., Calvano C.D., Colaianni G., Ji Y., Mori G., Grano M., Lu P., Colucci S., Yuen T., New M.I., Zallone A., Zaidi M. (2014) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **111**, 16502-16507.
3. Liu H., Gruber C.W., Alewood P.F., Möller A., Muttenthaler M. (2020) Oncogene, **39**, 5917-5932.
4. Amico J.A., Rauk P.N., Cai H.M. (2002) Endocrine, **18**, 79-84.
5. Sapino A., Cassoni P., Stella A., Bussolati G. (1998) Anticancer Res., **18**, 2181-2186.
6. Ito Y., Kobayashi T., Kimura T., Matsuura N., Wakasugi E., Takeda T., Shimano T., Kubota Y., Nobunaga T., Makino Y., Azuma C., Saji F., Monden M. (1996) Endocrinology, **137**, 773-779.

7. Ariana M., Pornour M., Mehr S.S., Vaseghi H., Ganji S.M., Alivand M.R., Salari M., Akbari M.E. (2019) *Per. Med.*, **16**, 25-34.
8. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S., Gelber R.D., Thürlimann B., Senn H.J. (2011) *Ann. Oncol.*, **22**, 1736-1747.
9. Harvey J.M., Clark G.M., Osborne C.K., Allred D.C. (1999) *J. Clin. Oncol.*, **17**, 1474-1481.

Поступила в редакцию: 07. 12. 2020.
После доработки: 21. 04. 2021.
Принята к печати: 29. 04. 2021.

OXYTOCIN RECEPTOR EXPRESSION IS ASSOCIATED WITH ESTROGEN RECEPTOR STATUS IN BREAST TUMORS

T.S. Kalinina^{1}, V.V. Kononchuk¹, S.V. Sidorov^{2,3}, D.A. Obukhova^{1,3}, G.R. Abdullin¹, L.F. Gulyaeva^{1,2}*

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

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

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

The oxytocin receptor (OXTR) plays an important role in childbirth, breastfeeding, and social interactions. There is emerging evidence that OXTR is associated with the breast cancer (BC) initiation and progression. However, the mechanisms leading to a change in its expression, the diagnostic or prognostic value of the receptor in BC are currently poorly understood. Here, we have evaluated the relative level of OXTR expression in BC samples (n=107), and also investigated the effect of estradiol on its expression in MCF-7 and MDA-MB-231 cells. The level of OXTR expression was significantly lower in breast tumor tissue than in normal tissue obtained from the same patient. The expression of OXTR was dependent on the status and expression of the estrogen receptor (ER): the level of OXTR mRNA was significantly lower in ER-negative BC samples compared to ER-positive BC samples. Moreover, OXTR expression was also lower in samples from patients with luminal subtype with a low value of ER expression (0-5 score according to the IHC assay, Allred scoring) compared with samples with high ER expression (6-8 score). In luminal BC, OXTR expression was associated with the HER2 expression level: the OXTR mRNA level was higher in tumors with a HER2 IHC score of 1+ as compared to cases with the HER2 expression score of 2+, 3+. We also showed that estradiol increased the level of OXTR mRNA in MCF-7 cells, but not in ER-negative MDA-MB-231 cells. These data indicate that changes in OXTR expression in BC tissues can be caused by increased ER expression. We found no association between OXTR and T or N stages and progesterone receptor expression.

Key words: oxytocin receptor; estrogen receptor; breast cancer; biomarker; hormone-dependent carcinogenesis

Funding. This research was funded by the Russian Science Foundation, project number 19-15-00319.

Received: 07.12.2020, revised: 21.04.2021, accepted: 29.04.2021.