

УДК 577.175.8:616-006.6

ИННА СЕРГЕЕВНА ГРОМАКОВА, ПАВЕЛ ПАВЛОВИЧ СОРОЧАН,
НАТАЛЬЯ ЭДУАРДОВНА ПРОХАЧ, ИГОРЬ НИКОЛАЕВИЧ ПОНОМАРЁВ,
ИРИНА АНДРЕЕВНА ГРОМАКОВА

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

ЛЕПТИН И РАК ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ожирение является фактором риска развития и ускоренного прогрессирования различных злокачественных новообразований, включая рак грудной железы. Существенная роль в реализации связи ожирения и рака грудной железы принадлежит адипокинам. Ключевым медиатором эффектов ожирения на канцерогенез является лептин, циркулирующий уровень которого пропорционален жировой массе. В данном обзоре суммированы результаты исследований, свидетельствующие о связи лептина с риском развития и прогрессирования рака грудной железы и освещены механизмы проканцерогенного действия гормона и лептин-направленные терапевтические подходы.

Ключевые слова: лептин, рак грудной железы.

Лептин, продукт гена ожирения (Ob), является белком, состоящим из 167 аминокислот и имеющим молекулярную массу 16 КДа. Биологическая активность лептина опосредована связыванием с трансмембранным рецептором (Ob-R), который представлен 6 изоформами, различающимися по длине внутриклеточного домена. Лептин обладает плейотропным действием и вовлечен в контроль аппетита, энергетического баланса, иммунного ответа, репродукции, гемопоэза, метаболизма костной ткани [1–3]. В опухолевых клетках, сверхэкспрессирующих Ob-R, лептин увеличивает клеточную пролиферацию, способствует метастазированию и инвазии опухолевых клеток, оказывает антиапоптотическое действие, индуцирует опухолевый ангиогенез [4–6]. В связи с этим у лиц с ожирением повышенный уровень лептина рассматривают в качестве одного из ключевых факторов канцерогенеза. В обзоре представлены данные о связи лептина с развитием и прогрессированием рака грудной железы, освещены механизмы онкогенного действия лептина и приведены результаты экспериментальных исследований противоопухолевых эффектов лептин-направленных стратегий.

ЛЕПТИН КАК МАРКЕР РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Результаты ряда исследований дают основания полагать, что лептин может являться потенциальным биомаркером риска развития рака грудной железы. Согласно результатам метаанализа Niu et al. [7],

уровни циркулирующего лептина изменялись в различных популяционных группах от низкого к высокому в последовательности: здоровые < пациенты с доброкачественными заболеваниями грудной железы < больные раком грудной железы < пациенты с метастазами в лимфатические узлы. Перекрестное исследование, сравнивающее группу лиц с ожирением и недавно диагностированным раком с контрольной группой женщин с ожирением сходного возраста, показало, что уровни лептина сыворотки и соотношение лептин/ИМТ (индекс массы тела) были значительно выше у больных раком грудной железы [8]. Кроме того, выявлена связь высокого уровня лептина со сниженной безрецидивной выживаемостью у пациентов с эстроген-рецептор (ЭР) и прогестерон-рецептор (ПР) позитивными опухолями [9]. Установлено также, что уровни циркулирующего лептина коррелировали с такими прогностическими индикаторами, как степень злокачественности, TNM стадия и рецепторный статус [10].

Вместе с тем результаты эпидемиологических исследований, анализирующих связь между уровнем лептина и риском развития рака грудной железы, не являются однозначными. В некоторых исследованиях констатировали отсутствие связи лептина с риском развития рака грудной железы у женщин в постменопаузе [11], а у женщин в пременопаузе даже наблюдали обратную связь между уровнем лептина плазмы и риском развития рака грудной железы [12, 13].

Проанализирована также прогностическая ценность внутриопухолевой экспрессии лептина и/или рецептора лептина. Сверхэкспрессия лептина и изоформ рецепторов лептина обнаружена в биоптатах опухолей грудной железы по сравнению со здоровым железистым эпителием и доброкачественными образованиями [14, 15]. Экспрессия лептина и рецептора

лептина положительно коррелировали, указывая на то, что лептин действует на опухолевые клетки грудной железы аутокринным путём. Установлено, что высокая тканевая экспрессия лептина связана с ЭР-негативными (ЭР(-)), ПР-позитивными (ПР(+)) и HER2-негативными опухолями (HER2(-)) [16]. В исследовании Sultana [17] повышенная экспрессия мРНК Ob-R была связана с трижды негативным фенотипом: ЭР(-), ПР(-) и HER2(-). Согласно данным этих авторов, увеличенный сывороточный уровень лептина и экспрессия мРНК рецептора лептина положительно коррелировали с рецидивированием заболевания и смертностью.

Установлена связь между опухолевой экспрессией лептина/рецепторов лептина и появлением метастазов и прогнозом заболевания. Дистантные метастазы обнаруживали чаще при Ob-R- и лептин-сверхэкспрессирующих опухолях. Дистантные метастазы отсутствовали у пациентов, опухоли которых были лишены Ob-R и не сверхэкспрессировали лептин [18]. В исследовании Révillion et al. [19] высокая экспрессия мРНК Ob-R в биоптатах грудной железы была связана с сокращением безрецидивной выживаемости. Оценка выживаемости с помощью метода Каплана—Мейера показала, что экспрессия Ob-R была связана со снижением общей выживаемости у больных карциномой грудной железы [20].

МЕХАНИЗМЫ ПРОКАНЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕПТИНА

Экспрессия мРНК и белка рецептора лептина (Ob-R) охарактеризована в различных линиях клеток рака грудной железы и тканях опухолей человека. Показано, что активация рецепторов лептина на опухолевых клетках приводит к стимуляции пролиферации [21, 22]. Эксперименты *in vitro* показали, что пролиферативная активность лептина опосредована различными сигнальными путями. В исследовании Hosney et al. показано, что лептин может увеличивать пролиферацию, индуцируя JAK/STAT3, ERK1/2 и эстрогеновый сигнальные пути [23]. В недавнем исследовании установлено, что лептин может индуцировать рост опухолевых клеток грудной железы посредством стимуляции Wnt/ β -катенинового сигнального пути. Применение ингибитора Wnt снижало стимулирующий эффект лептина на пролиферацию опухолевых клеток [24]. Идентифицирован медиатор лептин-индуцированной пролиферации в MCF-7 клетках. Мультифункциональный адапторный белок APPL1 связывался со STAT3 и рецептором лептина, что приводило к увеличению лептин-индуцированного фосфорилирования Akt, ERK1/2 и STAT3 в опухолевых клетках, сопровождающемуся увеличением клеточной пролиферации [25].

Пролиферативный эффект лептина подтвержден *in vivo* на модели MCF-7 ксенотрансплантата у nude мышей. Введение лептина животным в течение 13 недель приводило к 100 % увеличению объема опухоли [26].

Лептин-индуцированная пролиферация опухолевых клеток грудной железы может быть связана с увеличением экспрессии генов контрольных точек клеточного цикла. В опухолевых клетках MCF-7 лептин увеличивал экспрессию генов cdk2 и циклина D1, индуцирующих переход G1/S [27]. В клетках ZR-75-1 лептин повышал экспрессию c-мус и циклина D1 [28].

Рассматриваются механизмы влияния лептина на миграцию и инвазию опухолевых клеток грудной железы. По данным Mishra et al. [29], лептин-индуцированный эндотелиально-мезенхимальный переход и метастатическая способность в нормальных эпителиальных клетках и линиях раковых клеток (MCF7, MCF10A, MDA-MB-231 и MCF10AT1) опосредована TGF β 1. В MCF-7 клетках миграция и инвазия опухолевых клеток под влиянием лептина требовала повышения экспрессии MMP-9 и TGF- β при участии JAK/STAT и PI3K/AKT сигнальных путей [30]. Усиление миграционной способности опухолевых клеток при повышенных уровнях лептина показано также на моделях у мышей. В ткань молочной железы здоровых мышей пересаживали либо неизмененные раковые клетки, либо генетически модифицированные раковые клетки, которые не имели на своей поверхности рецепторов лептина. При достижении опухоли в ткани молочной железы размера горошины, легкие животных исследовали на наличие метастазов. Больше количество метастазов в легких было обнаружено при наличии в клетках рака молочной железы функционирующих рецепторов. При блокировании рецепторов фармакологическим методом с применением специфических антител также наблюдали пониженное число метастазов в легких. В ходе дальнейших экспериментов авторы установили, что влияние лептина на метастазирование может быть опосредовано подавлением активности ацетил-CoA-карбоксилазы (ACC1). Лептин-зависимая нейтрализация ACC1 через несколько промежуточных стадий ведет к активации генов, повышающих миграционную способность раковых клеток [31].

Проканцерогенное действие лептина также может быть опосредовано снижением апоптотического ответа опухолевых клеток грудной железы в ответ на лептин. В исследовании Perera et al. [32] показано 6-кратное снижение апоптоза MCF-7 клеток под влиянием лептина. Инкубация ZR-75-1 клеток рака грудной железы человека с лептином приводила к существенному снижению экспрессии белка p53 [28]. В то же время лептин стимулирует экспрессию антиапоптотических генов Bcl2 и сурвивина [32].

Лептин также оказывает влияние на опухолевый ангиогенез. Гормон стимулирует экспрессию ангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и VEGFR-2 [33, 34]. Полагают, что лептин-зависимая индукция VEGF-A опосредована HIF-1 α и NF κ B [34]. Лептин индуцирует также такие проангиогенные факторы, как интерлейкин-1 [35] и Notch [36], которые могут стимулировать экспрессию VEGF.

У женщин в постменопаузе обнаружена корреляция между сывороточным уровнем лептина и активностью ароматазы [37]. Ароматизация андростендиона в жировой ткани является основным источником эстрогенов. Увеличение под влиянием лептина экспрессии ароматазы, индуцирующее увеличение локальной продукции эстрогена, играет решающую роль в развитии и росте гормон-зависимых опухолевых клеток грудной железы [38]. Сообщают также о способности лептина активировать ER α через MAPK путь [39].

ЛЕПТИН И ОПУХОЛЕВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

В последние десятилетия идентифицированы опухолевые стволовые клетки (ОСК) в солидных опухолях, включая рак грудной железы, которые ответственны за инициацию, рост и метастазирование опухолей [40]. Связь лептина с количеством ОСК продемонстрирована на модели ортотопных трансплантатов MMTV-Wnt-1 опухолей у лептин-дефицитных и лептин-рецептор-дефицитных мышей с ожирением. Zheng et al. [41] обнаружили, что опухоли, трансплантированные лептин-дефицитным мышам, имели меньше ОСК по сравнению с опухолями мышей дикого типа или лептин-рецептор-дефицитных мышей. Feldman et al. [42] установили, что высокая и селективная экспрессия Ob-R является характерной чертой ОСК и ряда эмбриональных и индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. Подавление экспрессии Ob-R приводило к ингибированию экспрессии в ОСК транскрипционных факторов NANOG, SOX2 и OCT4, участвующих в самообновлении. Исследования Thiagarajan et al. [43] на клетках трижды негативного рака грудной железы показали, что лептин индуцирует ОСК через фосфорилирование STAT3. Показана существенная роль Ob-R в трансформации не-ОСК в клетки с признаками стволовых клеток с индукцией экспрессии NANOG, SOX2 и OCT4 STAT3-зависимым способом. Лептин активирует также Notch сигнальный путь, который важен для поддержания ОСК или предшественников за счет ингибирования дифференцировки [44].

Wang et al. [45] исследовали связь JAK2/STAT3 сигнального пути с ОСК и химиорезистентностью при раке грудной железы. Авторы обнаружили, что ингибирование JAK2/STAT3 пути приводит к ингибированию активности ОСК, включая самообновление и экспрессию генов, вовлеченных в β -окисление жирных кислот, таких как карнитин-пальмитил-трансфераза I (CPT1B). Лептин адипоцитов грудной железы стимулировал STAT3-индуцированную CPT1B экспрессию и окисление жирных кислот в ОСК грудной железы человека. В опухолях грудной железы мышей ингибирование эффекта лептина снижало окисление жирных кислот и приводило к последующей химиосенсибилизации ОСК.

ЛЕПТИН И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ПРОТИВООПУХОЛЕВОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Приводятся доказательства влияния лептина на результаты химиотерапевтического лечения

и развитие к нему резистентности. Лептин увеличивал пролиферацию и выживаемость ЭР-позитивных клеток рака грудной железы MCF-7 при длительном действии цисплатина [46]. У мышей с ожирением, леченных доксорубицином, показано больше пролиферирующих опухолей с большим количеством опухолевых стволовых клеток по сравнению с животными без ожирения [47]. Развитие химиорезистентности при повышенном уровне лептина может быть связано с повышением экспрессии белков, способствующих выведению цитостатиков. Лептин увеличивал экспрессию ABC белков-транспортёров при глиобластоме [48]. Согласно предварительным данным, лептин повышает экспрессию ABCB1 в раковых клетках грудной и поджелудочной желез [49]. Полагают также, что активированный лептином транскрипционный фактор NF κ B может увеличивать выживаемость опухолевых клеток при химиотерапевтическом лечении [34]. Связь между ожирением и химиорезистентностью (через лептиновую передачу сигнала) также может быть опосредована гипоксия-индуцируемым фактором, экспрессия которого коррелировала с экспрессией лептина и ObR у больных раком грудной железы [50].

Отмечено, что лептин снижает антиэстрогенный эффект тамоксифена. У всех пациентов и у леченных тамоксифеном больных уровень лептина коррелировал с худшим прогнозом. Взаимодействие лептина и тамоксифена исследовано на клетках рака грудной железы MCF-7. Тамоксифен (1000 мкМ) ингибировал пролиферацию MCF-7, деградировал ЭР α и снижал ЭР α -зависимую транскрипцию. Одновременное введение лептина существенно ослабляло эти эффекты тамоксифена [51].

Животные с ожирением демонстрировали также резистентность к противоопухолевой иммунотерапии. У BALB/c мышей с диет-индуцированным ожирением не отмечали увеличения выживаемости при системном введении моноклональных антител к CTLA-4 или внутриопухолевой доставке TRAIL-кодирующего аденовируса в сочетании с CpG. При этом обе терапии были эффективны у тощих мышей. При снижении системного уровня лептина у мышей с ожирением наблюдали восстановление ответа на иммунотерапию [52].

ЛЕПТИН КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ЦЕЛЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Многочисленные онкогенные эффекты лептина вызвали значительный интерес к развитию лептин-направленных терапевтических подходов для предотвращения или задержки инициации и прогрессирования рака грудной железы. К настоящему времени разработаны антагонисты лептина, которые являются, главным образом, мутированными или усеченными версиями молекулы лептина.

Gonzalez et al. [53] оценивали эффект лечения пегилированным антагонистом рецептора лептина (PEG-LPrA2) мышей с ксенотрансплантатами клеточных линий MCF-7 (ЭР+) и MDA-MB231

(ЭР–). PEG-LPrA2 более эффективно снижал рост ЭР+ (> 40 раз) по сравнению с ЭР– опухолями (2 раза). С помощью иммуногистохимического анализа выявлено значительное снижение уровней лептина, Ob-R, VEGF, VEGFE2, PCNA, IL-1R и циклина D1 в ЭР+ опухолях мышей, леченных PEG-LPrA2. Эти эффекты наблюдали также в ЭР– опухолях, но они были менее выраженными. Согласно данным Harmon et al. [54], LPrA2, соединенный с наночастицами железа (IONP-LPrA2), значительно уменьшал уровень лептин-индуцированного pSTAT3 в HCC1806 клетках и снижал уровень циклина D1 в клетках линий MDA-MB-231, HCC1806 и MCF-7. IONP-LPrA2 значительно задерживал прохождение клеточного цикла, снижал пролиферацию клеток линий рака грудной железы и сферообразование в MDA-MB-231 клетках. При комбинации IONP-LPrA2 с химиотерапевтическими препаратами выявлен аддитивный эффект в отношении снижения выживаемости опухолевых клеток грудной железы.

Otvos et al. [55] проанализированы эффекты 9-членного пептидного антагониста Алло-аса на клеточной линии трижды негативного рака грудной железы (MDAMB-231). Алло-аса ингибировал лептин-индуцированную пролиферацию в концентрации 50 пМ. Кроме того, на модели ортотопного ксенотрансплантата с использованием клеточной линии MDA-MB-231 показано, что подкожное введение Алло-аса пролонгировало выживаемость от 15,4 дней у нелеченных мышей до 24 дней при применении в дозе 0,1 мг/кг/день и 28 дней при лечении в дозе 1 мг/кг/день. Алло-аса был нетоксичен у C57Bl/6 и CD1 nude мышей, но проявлял

гепатотоксичность в дозе 0,2 мг/кг веса/день у SCID мышей. Кроме того, он индуцировал набор веса от 6 % до 10 % [56]. Аналог Алло-аса, пептидный ингибитор D-ser, в концентрации 1 нМ ингибировал лептин-индуцированную пролиферацию Ob-R-позитивных опухолевых клеток грудной железы и толстого кишечника *in vitro*, не проявляя при этом агонистической активности [57]. Антагонист LDFI ингибировал лептин-индуцированный рост клеток грудной железы *in vitro* и *in vivo* [58]. Этот пептид ингибировал пролиферацию, формирование колоний, а также миграцию ЭР+ (MCF-7) и ЭР– (SKBR-7) раковых клеток грудной железы. Эти эффекты коррелировали со снижением фосфорилирования эффекторных молекул лептина, таких как JAK2, STAT3, AKT и MAPK. *In vivo* на модели ксенотрансплантата грудной железы показано ингибирование опухолевого роста пегилированным пептидом (LDFI-PEG). LDFI-PEG не проявлял токсичности и не влиял на вес тела мышей.

Поскольку лептин вовлечен в активацию многочисленных онкогенных путей, ведущих к увеличению пролиферации, приобретению клетками мезенхимального фенотипа, усилению миграции и инвазии опухолевых клеток, лептин и рецептор лептина могут стать не только прогностическими факторами, но и новыми стратегическими целями при лечении рака грудной железы, особенно у лиц с ожирением. Кроме того, изменения стиля жизни, ведущие к нормализации веса, могут быть рекомендованы для снижения риска развития рака грудной железы и улучшения прогноза при проведении противоопухолевого лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Park H-K. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism / H-K. Park, R. S. Ahima // *Metabolism*. — 2015. — Vol. 64, N 1. — P. 24–34.
2. Upadhyay J. The role of leptin in regulating bone metabolism / J. Upadhyay, O. M. Farr, Ch. S. Mantzoros // *Metabolism*. — 2015. — Vol. 64, N 1. — P. 105–113.
3. Role of leptin in female reproduction / A. Pérez-Pérez, F. Sánchez-Jiménez, J. Maymó et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2015. — Vol. 53, N 1. — P. 15–28.
4. *Leptin*, obesity and breast cancer: progress to understanding the molecular connections / I. Barone, C. Giordano, D. Bonfiglio et al. // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2016. — Vol. 31. — P. 83–89.
5. *Sheikhpour R.* Leptin in Breast Cancer: Its Relationship with Insulin, Estrogens and Oxidative Stress / R. Sheikhpour // *IJBC*. — 2017. — Vol. 9, N 1. — P. 1–4.
6. *Ray A.* Cancer and comorbidity: The role of leptin in breast cancer and associated pathologies / A. Ray // *World J. Clin. Cases* — 2018. — Vol. 6, N 12. — P. 483–576.
7. *The Association between Leptin Level and Breast Cancer: A Meta-Analysis* / J. Niu, L. Jiang, W. Guo et al. // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, N 6:e67349.
8. *Association between serum leptin levels and breast cancer risk: An updated systematic review and meta-analysis* / H. Pan, L. L. Deng, J. Q. Cui et al. // *Medicine*. — 2018. — Vol. 97, N 27:e11345.
9. *Prognostic role of interleukin-6, interleukin-8, and leptin levels according to breast cancer subtype* / Y. A. Cho, M. K. Sung, J. Y. Yeon et al. // *Cancer Res. Treat.* — 2013. — Vol. 45, N 3. — P. 210–219.
10. *Correlation of body mass index and leptin with tumor size and stage of disease in hormone-dependent postmenopausal breast cancer: preliminary results and therapeutic implications* / A. Macciò, C. Madeddu, G. Gramignano et al. // *J. Mol. Med.* — 2010. — Vol. 88, N 7. — P. 677–686.
11. *Plasma leptin and breast cancer risk: a prospective study in northern Sweden* / P. Stattin, S. Söderberg, C. Biessy et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2004. — Vol. 86, N 3. — P. 191–196.
12. *Biomarkers of inflammation and breast cancer risk: a case-control study nested in the EPIC-Varese cohort* / C. Agnoli, S. Grioni, V. Pala et al. // *Sci. Rep.* — 2017. — Vol. 7, N 1:12708.
13. *Plasma leptin levels and risk of breast cancer in premenopausal women* / H. R. Harris, S. S. Tworoger, S. E. Hankinson et al. // *Cancer Prev. Res.* — 2011. — Vol. 4, N 9. — P. 1449–1456.

14. *Assiri A. M.* Evaluation of diagnostic and predictive value of serum adipokines: Leptin, resistin and visfatin in postmenopausal breast cancer / A. M. Assiri, H. F. Kamel // *Obes. Res. Clin. Pract.* — 2016. — Vol. 10, N 4. — P. 442–453.
15. *High* expression of leptin receptor mRNA in breast cancer tissue predicts poor prognosis for patients with high, but not low, serum leptin levels / Y. Miyoshi, T. Funahashi, S. Tanaka et al. // *Int. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 118, N 6. — P. 1414–1419.
16. *Leptin* and leptin receptor involvement in cancer development: a study on human primary breast carcinoma / Jardé T., Caldefie-Chézet F., Damez M. et al. // *Oncol. Rep.* — 2008. — Vol. 19, N 4. — P. 905–911.
17. *Immunohistochemical* staining of leptin is associated with grade, stage, lymph node involvement, recurrence, and hormone receptor phenotypes in breast cancer / M. N. Khabaz, A. Abdelrahman, N. Butt et al. // *BMC Womens Health.* — 2017. — Vol. 17, N 1:105.
18. *Imbalance* in leptin-adiponectin levels and leptin receptor expression as chief contributors to triple negative breast cancer progression in Northeast India / R. Sultana, A. C. Katak, B. B. Borthakur et al. // *Gene.* — 2017. — Vol. 621. — P. 51–58.
19. *Ishikawa M.* Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer / M. Ishikawa, J. Kitayama, H. Nagawa // *Clin. Cancer Res.* — 2004. — Vol. 10, N 13. — P. 4325–4331.
20. *Messenger* RNA expression of leptin and leptin receptors and their prognostic value in 322 human primary breast cancers / F. Révillion, M. Charlier, V. Lhotellier et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12, N 7 (Pt 1) — P. 2088–2094.
21. *Leptin* as a mediator of tumor-stromal interactions promotes breast cancer stem cell activity / C. Giordano, F. Chemi, S. Panza et al. // *Oncotarget.* — 2016. — Vol. 7, N 2. — P. 1262–1275.
22. *Involvement* of adiponectin and leptin in breast cancer: clinical and in vitro studies / T. Jardé, F. Caldefie-Chézet, N. Goncalves-Mendes et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2009. — Vol. 16, N 4. — P. 1197–1210.
23. *Molecular* mechanisms of leptin and adiponectin in breast cancer / T. Jardé, S. Perrier, M. P. Vasson, F. Caldefie-Chézet // *Eur. J. Cancer.* — 2011. — Vol. 47, N 1. — P. 33–43.
24. *Leptin* is overexpressed in the tumor microenvironment of obese patients with estrogen receptor positive breast cancer / M. Hosney, S. Sabet, M. El-Shinawi // *Exp. Ther. Med.* — 2017. — Vol. 13, N 5. — P. 2235–2246.
25. *Leptin* promotes the growth of breast cancer by upregulating the Wnt/ β -catenin pathway / X. Liang, S. Wang, X. Wang et al. // *Exp. Ther. Med.* — 2018. — Vol. 16, N 2. — P. 767–771.
26. *APPL1-Mediating* Leptin Signaling Contributes to Proliferation and Migration of Cancer Cells / Y. Ding, Y. Cao, B. Wang et al. // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11, N 11:e0166172.
27. *Evidences* that leptin up-regulates E-cadherin expression in breast cancer: effects on tumor growth and progression / L. Mauro, S. Catalano, G. Bossi et al. // *Cancer Res.* — 2007. — Vol. 67, N 7. — P. 3412–3421.
28. *Leptin* and high glucose stimulate cell proliferation in MCF-7 human breast cancer cells: reciprocal involvement of PKC- α and PPAR expression / M. Okumura, M. Yamamoto, H. Sakuma // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2002. — Vol. 1592, N 2. — P. 107–116.
29. *Leptin-induced* growth of human ZR-75-1 breast cancer cells is associated with up-regulation of cyclin D1 and c-Myc and down-regulation of tumor suppressor p53 and p21WAF1/CIP1 / C. Chen, Y. C. Chang, C. L. Liu et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2006. — Vol. 98, N 2. — P. 121–132.
30. *Leptin* signals via TGF β 1 to promote metastatic potential and stemness in breast cancer / A. K. Mishra, C. R. Parish, M. L. Wong et al. // *PLoS One.* — 2017. — Vol. 12, N 5:e0178454.
31. *The effect* of leptin and its mechanisms on the migration and invasion of human breast cancer MCF-7 cells / L. Wang, H. Cao, X. Pang et al. // *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* — 2013. — Vol. 29, N 12. — P. 1272–1276.
32. *Acetyl-CoA* Carboxylase 1-Dependent Protein Acetylation Controls Breast Cancer Metastasis and Recurrence / M. Rios Garcia, B. Steinbauer, K. Srivastava et al. // *Cell. Metab.* — 2017. — Vol. 26, N 6. — P. 842–855.
33. *Leptin-regulated* gene expression in MCF-7 breast cancer cells: mechanistic insights into leptin-regulated mammary tumor growth and progression / C. N. Perera, H. G. Chin, N. Duru, I. G. Camarillo // *J. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 199, N 2. — P. 221–33.
34. *Leptin* signaling promotes the growth of mammary tumors and increases the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor type two (VEGF-R2) / R. R. Gonzalez, S. Cherfils, M. Escoba et al. // *J. Biol. Chem.* — 2006. — Vol. 281, N 36. — P. 26320–2628.
35. *Leptin* upregulates VEGF in breast cancer via canonic and non-canonical signalling pathways and NF κ B/HIF-1 α activation / R. R. Gonzalez-Perez, Y. Xu, S. Guo et al. // *Cell Signal.* — 2010. — Vol. 22, N 9. — P. 1350–1362.
36. *Zhou W.* Leptin pro-angiogenic signature in breast cancer is linked to IL-1 signalling / W. Zhou, S. Guo, R. R. Gonzalez-Perez // *Br. J. Cancer.* — 2011. — Vol. 104, N 1. — P. 128–137.
37. *Guo Sh.* Notch, IL-1 and Leptin Crosstalk Outcome (NILCO) Is Critical for Leptin-Induced Proliferation, Migration and VEGF/VEGFR-2 Expression in Breast Cancer / Sh. Guo, R. R. Gonzalez-Perez // *PLoS One.* 2011. — Vol. 6, N 6: e21467.
38. *Menopause* Is a Determinant of Breast Aromatase Expression and Its Associations With BMI, Inflammation, and Systemic Markers / K. A. Brown, N. M. Iyengar, X. K. Zhou et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2017. — Vol. 102, N 5. — P. 1692–1701.
39. *Liu E.* Local adipocytes enable estrogen-dependent breast cancer growth: Role of leptin and aromatase / E. Liu, F. Samad, B. M. Mueller // *Adipocyte.* — 2013. — Vol. 2, N 3. — P. 165–169.
40. *Leptin* induces, via ERK1/ERK2 signal, functional activation of estrogen receptor α in MCF-7 cells / S. Catalano, L. Mauro, S. Marsico et al. // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279, N 19. — P. 19908–19915.
41. *Clevers H.* The cancer stem cell: premises, promises and challenges / H. Clevers // *Nat. Med.* — 2011. — Vol. 17, N 3. — P. 313–319.
42. *Leptin* deficiency suppresses MMTV Wnt-1 mammary tumor growth in obese mice and abrogates tumor initiating cell survival / Q. Zheng, S. M. Dunlap, J. Zhu et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2011. — Vol. 18, N 4. — P. 491–503.

43. *Pluripotency* factor-mediated expression of the leptin receptor (OB-R) links obesity to oncogenesis through tumor-initiating stem cells / D. E. Feldman, C. Chen, V. Punj et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 2012. — Vol. 109, N 3. — P. 829–834.
44. *STAT3* activation by leptin receptor is essential for TNBC stem cell maintenance / P. S. Thiagarajan, Q. Zheng, M. Bhargath et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2017. — Vol. 24, N 8. — P. 415–426.
45. *Leong K. G.* Recent insights into the role of Notch signaling in tumorigenesis / K. G. Leong, A. Karsan // *Blood.* — 2006. — Vol. 107, N 6. — P. 2223–2233.
46. *JAK/STAT3-Regulated Fatty Acid β -Oxidation* Is Critical for Breast Cancer Stem Cell Self-Renewal and Chemoresistance / T. Wang, J. F. Fahrman, H. Lee et al. // *Cell. Metab.* — 2018. — Vol. 27, N 1. — P. 136–150.
47. *Leptin-signaling* inhibition results in efficient anti-tumor activity in estrogen receptor positive ornegative breast cancer / R. Gonzalez, A. Watters, Y. Xu et al. // *Breast Cancer Res.* — 2009. — Vol. 11, N 3:R36.
48. *Nanoparticle-linked* antagonist for leptin signaling inhibition in breast cancer. / T. Harmon, A. Harbuzariu, V. Lanier et al. // *World J. Clin. Oncol.* — 2017. — Vol. 8, N 1. — P. 54–66.
49. *Otvos L. Jr.* Targeting the leptin receptor: a potential new mode of treatment for breast cancer / L. Jr. Otvos, E. Surmacz // *Expert. Rev. Anticancer Ther.* — 2011. — Vol. 11, N 8. — P. 1147–1150.
50. *Efficacy* of a leptin receptor antagonist peptide in a mouse model of triple-negative breastcancer / L. Jr. Otvos, I. Kovalszky, M. Riolfi et al. // *Eur. J. Cancer.* — 2011. — Vol. 47, N 10. — P. 1578–1584.
51. *Designer* peptide antagonist of the leptin receptor with peripheral antineoplastic activity / S. Beccari, I. Kovalszky, J. D. Wade et al. // *Peptides.* — 2013. — Vol. 44 — P. 127–134.
52. *A novel* leptin antagonist peptide inhibits breast cancer growth in vitro and in vivo / S. Catalano, A. Leggio, I. Barone et al. // *J. Cell Mol. Med.* — 2015. — Vol. 19, N 5. — P. 1122–1132.

Статья поступила в редакцию 19.03.2019.

І. С. ГРОМАКОВА, П. П. СОРОЧАН, Н. Е. ПРОХАЧ, І. М. ПОНОМАРЬОВ, І. А. ГРОМАКОВА

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

ЛЕПТИН І РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Ожиріння є фактором ризику розвитку та прискореного прогресування різних злоякісних новоутворень, включаючи рак грудної залози. Суттєва роль в реалізації зв'язку ожиріння і раку грудної залози належить адипокінам. Ключовим медіатором ефектів ожиріння на канцерогенез є лептин, циркулюючий рівень якого пропорційний жировій масі. У даному огляді підсумовувані результати досліджень, що свідчать про зв'язок лептину з ризиком розвитку та прогресування раку грудної залози та освітлені механізми проканцерогенної дії гормону та лептин-спрямовані терапевтичні підходи.

Ключові слова: лептин, рак грудної залози.

I. S. GROMAKOVA, P. SOROCHAN, N. PROKHACH, I. PONOMARYOV, I. A. GROMAKOVA

SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

LEPTIN AND BREAST CANCER

Obesity is a risk factor for the development and accelerated progression of various malignant tumors, including breast cancer. Adipokines play a significant role in the realization of the connection between obesity and breast cancer. A key mediator of obesity effects on carcinogenesis is leptin, the circulating level of which is proportional to fat mass. This review summarizes the results of studies indicating the relationship of leptin with the risk of developing and progression of breast cancer and highlights the mechanisms of procarcinogenic action of the hormone and leptin-directed therapeutic approaches.

Keywords: leptin, breast cancer.

Контактная информация:

Громакова Ирина Андреевна
старший научный сотрудник лаборатории радиационной иммунологии ГУ «ИМР НАМН Украины»
ул. Пушкинская, 82, г. Харьков, 61024, Украина
тел.: +38 (099) 428-36-13