

Oporność na hormonoterapię w rakach z ekspresją receptora estrogenowego może wystąpić po pierwszej ekspozycji na leki (oporność pierwotna, *de novo*) lub rozwinąć się po pewnym czasie, po okresie wstępnej odpowiedzi na hormonoterapię (oporność nabyta). Przyczyną tego zjawiska jest stopniowe wytwarzanie alternatywnych dróg przekazywania sygnału w celu pobudzenia receptora estrogenowego w jądrze komórkowym i proliferacji komórki nowotworowej. Za wystąpienie oporności na hormonoterapię odpowiedzialnych jest wiele białek i procesów wewnątrzjądrowych oraz wewnątrzcytoplazmatycznych. Bardzo istotną rolę odgrywa połączenie funkcjonalne kilku różnych dróg przekazywania sygnału (ang. *cross-talk*). Poznanie mechanizmów molekularnych oporności na hormonoterapię pozwoli przewidzieć odpowiedź na leczenie i zastosować indywidualnie dobraną terapię celowaną, łącznie z lekami hormonalnymi.

Słowa kluczowe: rak piersi, hormonoterapia, SERM, inhibitory aromatazy, oporność.

Oporność na hormonoterapię u chorych na raka piersi – mechanizmy molekularne, implikacje kliniczne

Resistance to hormone therapy in patients with breast cancer – molecular mechanisms and clinical implications

Anna Niwińska¹, Maria Litwiniuk²

¹Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Biologia receptora estrogenowego

Receptor estrogenowy (ER), obecny w 60–70% raków piersi, decyduje o odpowiedzi na leczenie hormonalne, ale sama jego ekspresja nie daje pewności co do skuteczności takiej terapii. Receptor estrogenowy nie funkcjonuje samodzielnie.

Naturalnym ligandem ER jest cząsteczka estrogenu. Połączenie ER z estrogenem wywołuje wiele skomplikowanych reakcji, w wyniku których dochodzi do produkcji białek odpowiedzialnych za proliferację, różnicowanie, mobilność i zdolność przerzutowania komórki nowotworowej. Zjawiska prowadzące do progresji nowotworu pod wpływem estrogenów, z udziałem ER, zachodzą w jądrze komórkowym (aktywność genomowa ER) oraz w cytoplazmie (ang. *membran-initiated steroid signaling* – MISS) [1].

Szlak przekazywania sygnału zainicjowany w jądrze komórkowym – model klasyczny i nieklasyczny (ang. *classical and non-classical genomic activity*)

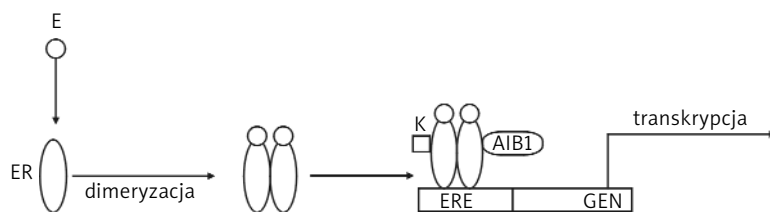
W jądrze komórkowym estrogen, po połączeniu z receptorem ER- α , zmienia konformację receptora. Zmiana struktury przestrzennej ER umożliwia jego dimeryzację oraz przyłączenie białek koregulatorowych, tworząc kompleks. Białka koregulatorowe (ok. 20) dzielą się na koaktywatory, pobudzające transkrypcję genów zależnych od estrogenów, a w efekcie proliferację komórki nowotworowej, oraz korepresory – hamujące proces transkrypcji [2]. Koregulatory łączą się z cząsteczką ER w 2 miejscach aktywujących transkrypcję – AF1 (ang. *activating function-1*) oraz AF2 (ang. *activating function-2*). Kompleks estrogenu, dimera receptora ER- α i białek koaktywatorowych (AIB1, CBP/P300, PCAF i innych) łączy się z odpowiednim miejscem promotorowym nici DNA (ang. *estrogen response elements* – ERE) i aktywuje transkrypcję genów odpowiedzialnych za progresję nowotworu (model klasyczny). W modelu klasycznym sam receptor ER jest czynnikiem transkrypcyjnym [1] (ryc. 1).

Kompleks ER-estrogen-koregulatory może także przyłączać się do innych czynników transkrypcyjnych, takich jak *c-fos* i *c-jun*, przez co następuje aktywacja transkrypcji genów w innych niż ERE miejscach promotorowych DNA, np. AP-1 czy SP-1 (model nieklasyczny) (ryc. 2).

W następstwie tych procesów powstaje wiele białek zależnych od estrogenów, odgrywających istotną rolę w podziale komórki, zahamowaniu apoptozy, stymulacji inwazji raka i przerzutowaniu oraz pobudzania angiogenezy – VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*), IGFR1 (ang. *insulin-like growth factor receptor 1*), TGF- α (ang. *transforming growth factor α*), CD1 (ang. *cyclin D*), *bcl 2* [1].

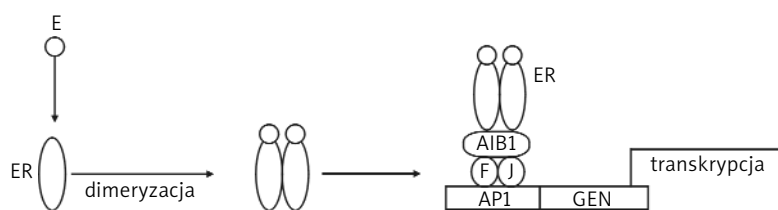
Endocrine resistance de novo occurs at first exposure to hormonal treatment and acquired resistance develops over time after an initial response to endocrine therapy. The explanation of this phenomenon is that over time breast cancer cells utilize alternative intracellular signalling pathways to enhance and activate oestrogen receptors (ER), which then allow cells to escape from their initial response to endocrine therapy. Data suggest that endocrine resistance may involve bi-directional interaction between ER and growth factor signalling, either via nongenomic ER activation of growth factor receptors at the plasma membrane or via intracellular activation of classical genomic ER in the nucleus by various intracellular kinases. In the presence of bi-directional cross-talk between ER and growth factor pathways, both tamoxifen and oestrogen function as agonist ligands. Identification of the key mechanisms could enable prediction of the response or resistance to hormonal therapy and the use of agents targeted at the various molecular components of endocrine resistance pathways.

Key words: breast cancer, hormone therapy, SERM, aromatase inhibitors, resistance.



Ryc. 1. Model klasyczny przekazywania sygnału przez ERE – sekwencję DNA warunkującą odpowiedź na estrogeny. Receptor estrogenowy odgrywa tu rolę czynnika transkrypcyjnego; E-estrogen, K, AIB1-koaktywatory

Fig. 1. Classical mechanism of ER action. Nuclear E2-ERs bind directly to EREs in target gene promoters (ER acts as transcription factor)



Ryc. 2. Schemat przekazywania sygnału przez czynnik transkrypcyjny AP-1. Receptor estrogenowy odgrywa tu rolę koaktywatora; E-estrogen, F, J – czynniki transkrypcyjne

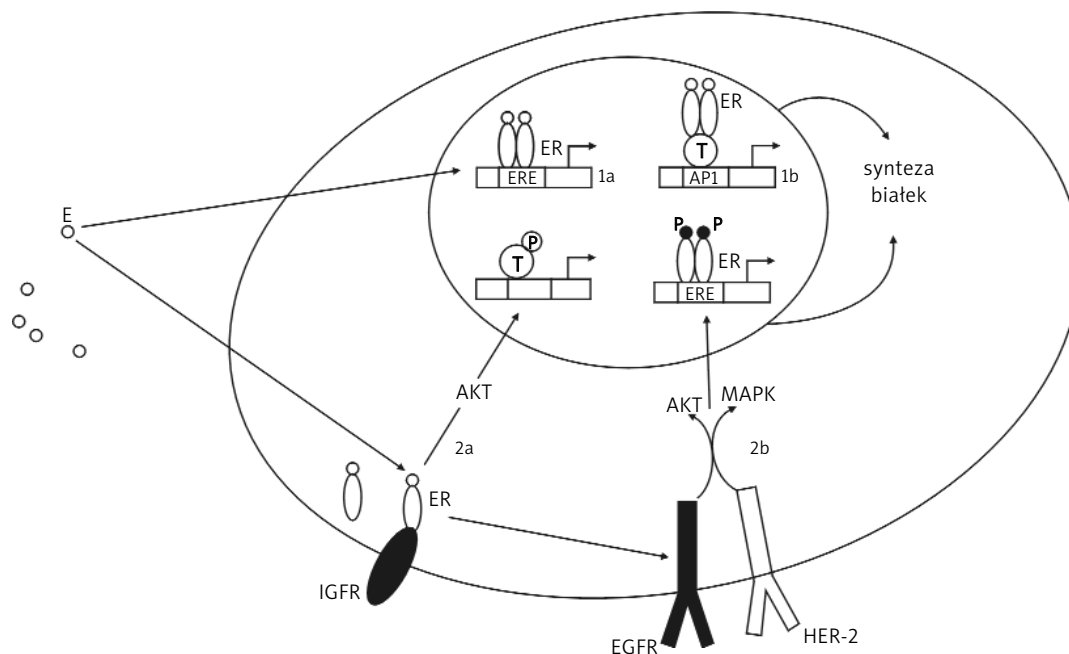
Fig. 2. Non-classical mechanism of ER action. ER interacts with other transcription factors such as Fos/Jun (ER acts as co-activator)

Istnieją 2 rodzaje receptora estrogenowego ER – α i β , które są produktami różnych genów. Mają podobną strukturę, ale różny wpływ na komórki nowotworowe [1]. ER- α pobudza transkrypcję, ER- β hamuje ją. Wzajemne proporcje ER- α i ER- β w komórce decydują o efekcie biologicznym (podziale lub zahamowaniu podziału komórki) oraz o oporności na leczenie hormonalne. ER- β jest negatywnym regulatorem ER- α .

Szlak przekazywania sygnału zainicjowany w błonie cytoplazmatycznej (ang. *membrane-initiated estrogen signaling*) – aktywność pozajądrowa receptora ER

Receptor ER występuje nie tylko w jądrze komórkowym, ale także w cytoplazmie, w pobliżu błony komórkowej [1].

Kompleks ER-estrogen oddziałuje z receptorem dla insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGFR1) i białkami Src i Shc, aktywując kinazę cytoplazmatyczną AKT (ang. *protein kinase B*) [3]. Ta bezpośrednio aktywuje receptor ER w jądrze komórkowym, prowadząc do transkrypcji genów odpowiedzialnych za progresję komórki nowotworowej. Kompleks ER z białkami błonowymi może pośrednio aktywować błonowy naskórkowy czynnik wzrostu (ang. *epidermal growth factor* – EGF), który następnie, po połączeniu się z receptorem EGFR w błonie komórkowej i jego dimeryzacją z innym EGFR lub z HER2, aktywuje szlak przekazywania sygnału do jądra komórkowego, w następstwie pobudzenia kinaz MAPK (ang. *mitogen-activated protein kinase*) i AKT. Ostatecznie, kinazy MAPK i AKT aktywują receptor ER i koregulatory w jądrze komórkowym, nasilając w ten sposób mechanizm jądrowy transkrypcji genów zależnych od estrogenów, odpowiedzialnych za proliferację komórki nowotworowej i progresję choroby [4–6]. Aktywacja błonowego receptora ER (aktywacja MISS) odgrywa znaczącą rolę w rakach piersi z nadekspresją receptora EGFR i HER2. W tej grupie raków piersi dochodzi do interakcji i dodatkowej aktywacji ER błonowego oraz dróg przekazywania sygnału dla czynników wzrostu – naskórkowego czynnika wzrostu EGFR=HER1 oraz HER2 (ang. *cross-talk*) [7] (ryc. 3).



1a i 1b – bezpośrednie pobudzenie transkrypcji w jądrze komórkowym (estrogen pełni funkcję agonisty, tamoksyfen – antagonisty)

2a i 2b – pobudzenie transkrypcji poprzez pobudzenie receptorów IGFR1, EGFR i HER-2 przez cytoplazmatyczny kompleks ER-estrogen (zarówno estrogen, jak i tamoksyfen pełni funkcję agonistów)

T – kompleks czynników transkrypcyjnych

Ryc. 3. Zjawisko wzajemnych powiązań pomiędzy różnymi drogami przekazywania sygnałów (tzw. *cross-talk*)

Fig. 3. *Cross-talk between growth factor receptor and ER pathways*

Różnica w mechanizmie działania estrogenów, selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM), inhibitorów aromatazy (IA) i analogów LHRH

Aktywność jądrowa ER

Kompleks ER-estrogen powoduje zmianę konformacji cząsteczki, umożliwiającą odstąpienie i aktywację 2 domen – AF-1 i AF-2. W efekcie następuje silne pobudzenie transkrypcji. W przypadku SERM, tamoksyfen po połączeniu z ER powoduje inną konformację cząstki i uaktywnienie wyłączenie domeny AF-1 oraz aktywację korepresorów. Powoduje to znacznie słabszy efekt transkrypcyjny [8]. Ostatecznym efektem działania tamoksyfenu w komórce raka piersi jest zahamowanie proliferacji w mechanizmie zahamowania jej przejścia z fazy G1 oraz indukcji apoptozy [9]. Na poziomie jądra komórkowego estrogen działa więc jak agonista, tamoksyfen zaś jest antagonistą.

Mechanizm działania inhibitorów aromatazy i analogów LHRH jest odmienny. Znaczące obniżenie poziomu estrogenów w surowicy i komórce nowotworowej, pod wpływem tych leków, całkowicie hamuje transkrypcję genów zależnych od estrogenów [10].

Aktywność błonowa ER

W przeciwieństwie do efektu jądrowego, efekt cytoplazmatyczny estrogenu i tamoksyfenu jest podobny – oba związki są agonistami. Tamoksyfen działa jak słaby estrogen. Agonistyczny efekt tamoksyfenu obserwuje się zwłasz-

cza w komórkach z nadekspresją receptora HER1/HER2 (błonowa oporność na tamoksyfen) [1, 7].

Inhibitory aromatazy, przez 97-procentową redukcję poziomu estrogenów, blokują przenoszenie sygnału o transkrypcji genów do jądra komórkowego, blokując podziały komórki.

Pierwotna oporność na hormonoterapię

Oporność pierwotna występuje od początku leczenia SERM. Może być następstwem pierwotnej, niewłaściwej proporcji między poziomem receptorów ER- α i ER- β [1, 11], niewłaściwej proporcji koaktywatorów względem korepresorów (np. AIB1) [1, 12, 13], nadmiernej aktywacji miejsca promotorowego AP-1 w DNA, nadekspresji receptora HER1 i/lub HER2 [1, 7], nadmiernej aktywacji kinaz cytoplazmatycznych na szlakach przekazywania sygnałów oraz nadmiernej aktywacji szlaku przekazywania sygnału z czynników wzrostu HER1/HER2 [1]. Wszystkie te procesy prowadzą w efekcie do pobudzenia receptora ER w jądrze komórkowym, transkrypcji genów zależnych od estrogenów i syntezy białek prowadzących do progresji nowotworu.

Receptor estrogenowy ER- β wykazuje przeciwstawny efekt w porównaniu z ER- α . W rakach piersi z wysokim poziomem ER- β , połączenie tamoksyfenu z ER- α wykazuje silniejsze zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych, a w guzach z niskim poziomem ER- β stwierdza się oporność na tamoksyfen [11].

Wzajemny stosunek koaktywatorów do korepresorów determinuje odpowiedź ER na dany ligand – nadekspresja

koaktywatora SRC-1 zwiększa działanie agonistyczne tamoksyfenu (tamoksyfen działa jak słaby estrogen) [14].

Pierwotna oporność na tamoksyfen występuje w rakach piersi z wysoką nadekspresją receptora HER2 lub koaktywatora AIB1 (SRC3) [15]. Jeżeli koaktywator AIB1 jest zamplifikowany (65% raków piersi), następuje przewaga czynnościowa między koaktywatorami a korepresorami, doprowadzająca do proliferacji komórki pod wpływem tamoksyfenu, który działa w tych warunkach jak agonista [1]. W rakach piersi z nadekspresją/amplifikacją receptora HER2, połączenie ER z tamoksyfenem powoduje przewagę czynnościową koaktywatorów nad korepresorami. W takich przypadkach tamoksyfen również pobudza proliferację komórki nowotworowej [1, 7, 15]. W badaniach *in vitro* i *in vivo* stwierdzono zależność między opornością na tamoksyfen a wysokim poziomem ufosforylowanego *c-jun* wraz z podwyższonym poziomem aktywności transkrypcyjnej miejsca promotorowego AP-1 [16, 17].

Uaktywnienie pozajądrowych dróg przekazywania sygnału (MISS), szczególnie wzrost aktywności kinaz AKT i MAPK powoduje, że tamoksyfen działa jak słaby estrogen [7]. Kinazy AKT i MAPK mogą aktywować koaktywatory w jądrze komórkowym, wywołując pierwotną i nabytą oporność na hormonoterapię [1, 7].

W tab. 1. przedstawiono mechanizmy molekularne oporności pierwotnej na SERM.

Nabyta oporność na hormonoterapię

Nabyta oporność na SERM

Oporność nabyta rozwija się w trakcie leczenia SERM, jako odpowiedź na długotrwałe zablokowanie lub osłabienie w transkrypcji DNA i syntezy białek odpowiedzialnych za progresję nowotworu. Przemiany molekularne, które zachodzą w komórce, służą przełamaniu tego bloku. Nasilenie sygnałów z receptora ER, zlokalizowanego w jądrze komórkowym i w błonach cytoplazmatycznych, pozwala

komórce nowotworowej ominąć blokadę wywołaną tamoksyfenem [18]. Komórka nowotworowa staje się nadwrażliwa na estrogeny, ale także na SERM, które tracą funkcję antagonistów i stają się agonistami. Nadmierna synteza poszczególnych elementów, biorących udział w procesach jądrowych lub przekazywaniu sygnału z cytoplazmy do jądra, powoduje, że nawet słaby sygnał (niewielkie dawki estrogenów lub tamoksyfen) doprowadza do transkrypcji i progresji nowotworu. Dochodzi zatem do:

- nadmiernej syntezy i aktywacji koaktywatorów w jądrze komórkowym (np. AIB1) [1, 7, 12, 13],
- wzrostu ekspresji receptora HER2 [18],
- nadmiernej aktywności receptorów dla czynników wzrostu (EGFR, HER2) po połączeniu z tamoksyfenem [19, 20],
- nadmiernej aktywności kinaz tyrozynowych na szlaku przekazywania sygnału z HER1/HER2 do jądra komórkowego (MAPK, AKT),
- na szlaku przekazywania sygnału z ILGF-1 (AKT), pobudzających koaktywatory w jądrze komórkowym [18],
- nadmiernej aktywności kinaz cytoplazmatycznych pod wpływem tamoksyfenu (tamoksyfen działa jak estrogen).

W komórkach, w których doszło do wtórnej oporności na hormony, stwierdzono 10-krotnie podwyższone procesy transkrypcji genów odpowiedzialnych za proliferację komórki (tab. 2.).

Nabyta oporność na inhibitory aromatazy

Nabyta oporność na inhibitory aromatazy polega na wytworzeniu mechanizmów nadwrażliwości na bardzo niskie poziomy estrogenów i słabe sygnały transkrypcyjne. Dochodzi do wzrostu syntezy receptora ER, przemieszczenia receptora ER z jądra komórkowego do błon komórkowych w pobliżu receptora dla ILGF-1 oraz zwiększenia aktywności kinaz Src i RAS/RAF/MEK/MAPK [21–23] w celu spotęgowania zjawiska *cross-talk* pomiędzy różnymi drogami przekazywania sygnału dla czynników wzrostu (tab. 3.).

Tabela 1. Mechanizmy oporności pierwotnej na hormonoterapię SERM

Table 1. Mechanisms of *de novo* resistance to treatment with SERM

Oporność pierwotna	Efekt biologiczny
zaburzenie proporcji ER- α /ER- β przewaga czynnościowa ER- α brak hamowania transkrypcji	nasilenie transkrypcji
wysoki poziom czynnika transkrypcyjnego <i>c-jun</i> i nadmierna aktywacja miejsca promotorowego AP-1 w DNA	brak efektu terapeutycznego tamoksyfenu
względna przewaga koaktywatorów nad korepresorami	
nadmierna synteza koaktywatora AIB1	
aktywacja kinaz cytoplazmatycznych (MAPK) pod wpływem tamoksyfenu (<i>cross-talk</i>)	
aktywacja receptora HER1/HER2 pod wpływem tamoksyfenu (<i>cross-talk</i>)	
utrata receptora progesteronowego PR (<i>cross-talk</i>)	

Tabela 2. Mechanizmy nabytej oporności na hormonoterapię SERM

Table 2. Mechanisms of acquired resistance to treatment with SERM

Oporność nabyta	Efekt biologiczny
względna przewaga koaktywatorów nad korepresorami (np. AIB1)	nasilenie transkrypcji
wzrost ekspresji receptora HER2 (więcej białka receptorowego)	
bezpośrednie zwiększenie pobudzenia receptorów HER1/HER2 przez kompleks ER-tamoksyfen (<i>cross-talk</i>)	osłabienie działania tamoksyfenu
zwiększona aktywacja koaktywatora AIB1 (SRC-3) pod wpływem szlaku HER2 (<i>cross-talk</i>)	
nadmierna synteza kinaz na szlaku HER2 (<i>cross-talk</i>)	tamoksyfen = agonista
wzmocniona aktywacja kinaz cytoplazmatycznych (MAPK) przekazujących sygnał do jądra komórkowego (<i>cross-talk</i>)	

Tabela 3. Mechanizmy nabytej oporności na inhibitory aromatazy
Table 3. Mechanisms of acquired resistance to treatment with aromatase inhibitors

Oporność nabyta	Efekt biologiczny
wzrost produkcji receptora ER	nasilenie transkrypcji
przesunięcie receptora ER z jądra do błon cytoplazmatycznych	ostabienie działania IA
wzrost produkcji białek biorących udział w drogach przekazywania sygnału	

Implikacje kliniczne

W raku piersi z nadekspresją receptora HER1 i/lub HER2 estrogeny aktywują wiele dróg przekazywania sygnału, ważnych dla progresji raka. To zjawisko aktywowania wielu dróg (*molecular cross-talk*) ma znaczące implikacje kliniczne. Zauważono, że inhibitory aromatazy mogą być bardziej skuteczne niż tamoksyfen w rakach HER2-dodatnich, w mechanizmie obniżenia krążących estrogenów, a przez to zmniejszenia pobudzenia obydwu dróg przekazywania sygnałów – jądrowej i błonowej. W kilku badaniach klinicznych wykazano większą skuteczność IA niż tamoksyfenu [24–26]. Inhibitory aromatazy, przez obniżenie poziomu estrogenów i brak oddziaływania na receptor ER, blokują obie drogi pobudzenia w jądrze oraz drogę MISS w cytoplazmie, skuteczniej hamując proliferację komórki nowotworowej, podczas gdy SERM aktywuje drogę błonową. Efekt terapeutyczny IA nie zależy od nadekspresji HER1/HER2 i jest podobny w rakach HER2-dodatnich i HER2-ujemnych.

Innym sposobem zapobiegania lub przełamania oporności na hormonoterapię jest zastosowanie kombinacji leków hormonalnych i inhibitorów receptorów dla czynników wzrostu (inhibitory kinazy tyrozynowej lub przeciwciała monoklonalne) lub inhibitorów kinaz cytoplazmatycznych, obecnych na szlakach przekazywania sygnału (kaskadach sygnalizacyjnych) [27]. W badaniach przedklinicznych wykorzystano terapię celowaną anty-EGFR i anty-HER2. Przeprowadzono badania z gefitinibem i trastuzumabem, które blokowały pobudzenie kinazy MAPK, a przez to hamowały przekaz informacji o proliferacji komórki nowotworowej [28]. W badaniu *in vitro* łączne zastosowanie tamoksyfenu i gefitinibu zapobiegało wystąpieniu nabytej oporności w wyniku nadekspresji EGFR/MAPK i było skuteczniejsze od samego tamoksyfenu [29]. Wykazano, że w rakach z nabytą opornością na hormonoterapię, lapatinib – inhibitor receptora EGFR i HER2 – stosowany łącznie z tamoksyfenem, szybciej i silniej hamował podział komórki niż sam tamoksyfen [30]. Obecnie jest w toku badanie III fazy, dotyczące chorych z zaawansowanym rakiem piersi ER-dodatnim, u których porównuje się skuteczność lapatinibu i letrozolu w stosunku do samego letrozolu. Prowadzone są również badania kliniczne II fazy, dotyczące łącznego stosowania tamoksyfenu z inhibitorem transferazy farnesylowej – tipifarnibem [31]. W toku jest również badanie kliniczne II fazy dotyczące łącznego stosowania letrozolu i inhibitora mTOR (temsirolimus, CCI-779). Wstępne wyniki wskazują wyższą skuteczność kliniczną obu leków łącznie w stosunku do samego letrozolu [32]. W najbliższym czasie testowaniu będą

poddane IA z przeciwciałami monoklonalnymi (trastuzumab), inhibitorami kinazy tyrozynowej (gefitinib, lapatinib), inhibitorami transferazy farnesylowej (tipifarnib, lonafarnib) oraz inhibitorami mTOR (temsirolimus, ewerolimus) [27].

W najbliższej przyszłości ocena profilu molekularnego tkanki nowotworowej, dokonana po operacji pierwotnej, pozwoli zindywidualizować leczenie hormonalne i dołączyć odpowiedni inhibitor drogi przekazywania sygnału, w celu zablokowania pierwotnej (*de novo*) lub nabytej oporności na hormonoterapię [1, 27].

Słowniczek najważniejszych terminów z zakresu biologii molekularnej użytych w tekście.

Opracowane na podstawie pracy J. Malejczyka i J. Godlewskiej-Jędrzejczyk [33]

Receptor – cząsteczka chemiczna, najczęściej polipeptyd lub glikoproteina, zlokalizowana na powierzchni lub wewnątrz komórki, zdolna do rozpoznawania, odbierania i przetwarzania informacji niesionej przez informator pierwotny (czynnik chemiczny, nośnik informacji).

Ligand – cząsteczka chemiczna zdolna do swoistego wiązania się z receptorem, najczęściej w wyniku dopasowania przestrzennego i/lub wzajemnego oddziaływania fizykochemicznego (słabe wiązania wodorowe, jonowe).

Agonista – ligand zdolny do swoistego wiązania receptora i jego aktywacji prowadzącej do przekazania i przetwarzania informacji przez komórkę.

Antagonista – ligand zdolny do swoistego wiązania receptora, jednak pozbawiony właściwości do jego aktywacji; antagonistą swoiście konkuruje z agonistą o miejsce wiązania na receptorze i blokuje jego wiązanie, co powoduje zablokowanie funkcji receptora.

Kinazy i fosfatazy białkowe – enzymy zdolne do fosforylacji lub defosforylacji reszt serynowych i treoninowych (kinazy/fosfatazy serynowo-treoninowe) lub tyrozynowych (kinazy/fosfatazy tyrozynowe) białek. Procesy fosforylacji i defosforylacji białek są jednym z głównych mechanizmów aktywacji i inaktywacji wielu białek komórkowych (w tym czynników transkrypcyjnych) i przez to decydują o funkcjach komórki. W przypadku receptorów dla cytokin i cząsteczek regulujących odpowiedź immunologiczną kinazy i fosfatazy białkowe pełnią również funkcje czynników przenoszących sygnał do wnętrza komórki.

Transkrypcja RNA – proces syntezy RNA na matrycy DNA. Transkrypcja jest procesem wieloetapowym, w wyniku którego powstaje pierwotny transkrypt – pre-mRNA lub pre-rRNA. Pierwotny transkrypt podlega modyfikacjom w procesie dojrzewania (ang. *splicing*).

Czynniki transkrypcyjne – czynniki białkowe, wiążące się ze swoistymi sekwencjami DNA w odcinkach regulatorowych (promotorach) genów i modulujące proces transkrypcji genu, czyli syntezy swoistego mRNA. Aktywacja swoistych czynników transkrypcyjnych jest warunkiem wystąpienia reakcji komórki na określoną informację odebraną przez receptor. W przypadku ligandów, takich jak hormony steroidowe, hormony tarczycy, witaminy rozpuszczalne w tłuszczach lub niektóre pochodne lipidów, ich receptory są jednocześnie czynnikami transkrypcyjnymi (receptory jądrowe).

Piśmiennictwo

1. Osborne CK, Schiff R. Estrogen receptor biology: continuing progress and therapeutic implications. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1616-22.
2. Norris JD, Paige LA, Christensen DJ, et al. Peptide antagonists of the human estrogen receptor. *Science* 1999; 285: 744-6.
3. Song RX, McPherson RA, Adam L, Bao Y, Shupnik M, Kumar R, Santen RJ. Linkage of rapid estrogen action to MAPK activation by ERalpha-Shc association and Shc pathway activation. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 116-27.
4. Levin ER. Bidirectional signaling between the estrogen receptor and epidermal growth factor receptor. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 309-17.
5. Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP, Ley K, Chin WW, Liao JK. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-OH kinase. *Nature* 2000; 407: 538-41.
6. Kahlert S, Nuedling S, van Eickels M, Vetter H, Meyer R, Grohe C. Estrogen receptor alpha rapidly activates the IGF-1 receptor pathway. *J Biol Chem* 2000; 275: 18447-53.
7. Shou J, Massarweh S, Osborne CK, Wakeling AE, Ali S, Weiss H, Schiff R. Mechanisms of tamoxifen resistance: Increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER1 – positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 926-35.
8. Shang Y, Brown M. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. *Science* 2002; 295: 2465-8.
9. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators – mechanism of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348: 618-29.
10. Johnston SR, Dowsett M. Aromatase inhibitors for breast cancer: lessons from the laboratory. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 821-31.
11. Hopp TA, Weiss H, Parra I, Cui Y, Osborne CK, Fuqua SA. Low levels of estrogen receptor beta protein predict resistance to tamoxifen therapy in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 7490-9.
12. Anzick SL, Kononen J, Walker RL, et al. AIB1, a steroid receptor coactivator amplified in breast and ovarian cancer. *Science* 1997; 277: 965-8.
13. Bouras T, Southey MC, Venter DJ. Overexpression of the steroid receptor coactivator AIB1 in breast cancer correlates with the absence of estrogen and progesterone receptors and positivity for p53 and Her2/neu. *Cancer Res* 2001; 61: 903-7.
14. Smith CL, Nawaz Z, O'Malley BW. Coactivator and corepressor regulation of the agonist/antagonist activity of the mixed antiestrogen 4-hydroxytamoxifen. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 657-66.
15. Osborne CK, Bardou V, Hopp TA, et al. Role of the estrogen receptor coactivator AIB1 (SRC-3) and HER2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 353-61.
16. Johnston SR, Lu B, Scott GK, Kushner PJ, Smith IE, Dowsett M, Benz CC. Increased activator protein-1 DNA binding and c-Jun NH2-terminal kinase activity in human breast tumors with acquired tamoxifen resistance. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 251-6.
17. Schiff R, Reddy P, Ahotupa M, et al. Oxidative stress and AP-1 activity in tamoxifen-resistant breast tumors in vivo. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1926-34.
18. Gutierrez MC, Detre S, Johnston S, Mohsin SK, Shou J, Allred DC, Schiff R, Osborne CK, Dowsett M. Molecular changes in tamoxifen-resistant breast cancer: Relationship between estrogen receptor, HER2, and p38 mitogen-activated protein kinase. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2469-76.
19. Mass R. The role of HER-2 expression in predicting response to therapy in breast cancer. *Semin Oncol* 2000; 27: 46-52.
20. Ciocca DR, Elledge R. Molecular markers for predicting response to tamoxifen in breast cancer patients. *Endocrine* 2000; 13: 1-10.
21. Martin LA, Farmer I, Johnston SR, Ali S, Marshall C, Dowsett M. Enhanced estrogen receptor (ER) alpha, ERBB2, and MAPK signal transduction pathways operate during the adaptation of MCF-7 cells to long term estrogen deprivation. *J Biol Chem* 2003; 278: 30458-68.
22. Song RX, McPherson RA, Adam L, Bao Y, Shupnik M, Kumar R, Santen RJ. Linkage of rapid estrogen action to MAPK activation by ERalpha-Shc association and Shc pathway activation. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 116-27.
23. Masamura S, Santner SJ, Heitjan DF, Santen RJ. Estrogen deprivation causes estradiol hypersensitivity in human breast cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2918-25.
24. Smith I, Dowsett M. A comparison of anastrozole vs tamoxifen alone and in combination as neoadjuvant treatment of estrogen receptor-positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: The IMPACT trial. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82:S6, abstr.
25. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: Evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3808-16.
26. ZhL, Chow LW, Loo WT, Guan XY, Ti M. Her2/neu expression predicts the response to anti-aromatase neoadjuvant therapy in primary breast cancer. Subgroup analysis from celecoxib anti-aromatase neoadjuvant trial. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4639-44.
27. Johnston SR. Combinations of endocrine and biological agents: present status of therapeutic and presurgical investigations. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (2 Pt 2): 89s-99s.
28. Knowlden JM, Hutcheson IR, Jones HE, et al. Elevated levels of epidermal growth factor receptor/c-erbB2 heterodimers mediate an autocrine growth regulatory pathway in tamoxifen-resistant MCF-7 cells. *Endocrinology* 2003; 144: 1032-44.
29. Gee JM, Harper ME, Hutcheson IR, et al. The anti-epidermal growth factor receptor agent gefitinib (ZD1839/Iressa) improves antihormone response and prevents development of resistance in breast cancer in vitro. *Endocrinology* 2003; 144: 5105-17.
30. Chu I, Blackwell K, Chen S, Slingerland J. The dual ErbB1/ErbB2 inhibitor lapatinib (GW572076) cooperates with tamoxifen to inhibit both cell proliferation and estrogen-dependent gene expression in antiestrogen resistant breast cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 18-25.
31. Johnston SRD, Semiglazow V, Manikas G, et al. A randomized, blinded, phase II study of tipifarnib combined with letrozole in the treatment of advanced breast cancer that has progressed with antioestrogen therapy. In: Abstracts of the 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8-11, 2005, San Antonio, Texas, USA. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94 Suppl 1: S18-25.
32. Baselga J, Rudolf J, Ye J, et al. Treatment of postmenopausal women with locally advanced metastatic breast cancer with letrozole alone or in combinations with temsirolimus; a randomized 3-arm, phase 2 study. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94: A1068.
33. Malejczyk J, Godlewska-Jędrzejczyk J. Komunikacja międzykomórkowa – odbiór i przekazywanie sygnałów z udziałem receptorów. W: *Seminaria z cytofizjologii. Podręcznik dla studentów medycyny, weterynarii i biologii.* Kawiak J, Zabła M (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002; 243-84.

Adres do korespondencji

lek. Anna Niwińska

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
 Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
 ul. Roentgena 5
 02-781 Warszawa
 faks +48 22 644 00 24
 e-mail: alphaonetau@poczta.onet.pl