

Національний інститут раку, Київ

# ВПЛИВ АЛЕЛЬНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА *CCR5* НА ПЕРЕБІГ МІСЦЕВО- ПОШИРЕНОГО РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ



Л.А. Сивак, Н.О. Верьовкіна,  
Н.Г. Горовенко, С.А. Лялькін,  
З.І. Россоха, О.Ф. Попова

Адреса:

Верьовкіна Наталія Олегівна  
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43  
Національний інститут раку  
Тел.: +38 (044) 257-93-64  
E-mail: 15a78natalia@gmail.com

**Ключові слова:** рак грудної залози, хіміотерапія, поліморфізм.

В аспекті вивчення проблем раку грудної залози (РГЗ) на сьогодні актуальними є дослідження, сфокусовані на з'ясуванні, чому ті чи інші його види можуть або не можуть індукувати протипухлинну імунну відповідь та яким чином системна терапія змінює мікрооточення пухлини імуннокомпетентними клітинами. *CCR5* (С-С рецептор хемокіну 5) — білок, який кодується відповідним геном і являє собою рецептор адгезії, — міститься на Т-лімфоцитах, макрофагах, дендритних клітинах. У процесі канцерогенезу онкогенна трансформація клітин індукує експресію *CCR5* при багатьох типах солідних пухлин, таких як меланома шкіри, рак шлунка, колоректальний рак, рак передміхурової залози, рак яєчника та РГЗ. Один з механізмів, за допомогою яких *CCL5* стимулює прогресію РГЗ, реалізується шляхом зміни рівноваги у імунному інфільтраті в тканині пухлини в бік домінування клітин із пропухлинною активністю, а не навпаки. Сигнальний шлях *CCR5/CCL5* зміщує баланс між різними типами лімфоїдних клітин. У нашій роботі досліджували асоціацію поліморфізму гена С-С рецептора хемокіну 5 (*CCR5* (del32)) з характером імунного інфільтрату в тканині пухлини та його вплив на ефективність неoad'ювантної хіміотерапії при місцево-поширеному РГЗ. Отримані результати свідчать про доцільність подальшого вивчення поліморфізму гена *CCR5* при РГЗ.

Рак грудної залози (РГЗ) — найбільш поширений тип раку і найчастіша причина пов'язаної з раком смертності серед жінок у всьому світі. Згідно з даними International Agency for Research on Cancer, опублікованими у 2014 р., протягом 2012 р. у світі зареєстровано >1,6 млн нових випадків і 520 000 випадків смерті від РГЗ [1]. У Сполучених Штатах Америки Національний інститут раку прогнозував >246 660 нових випадків РГЗ та понад 40 000 смертей від нього у 2016 р. [2]. За даними Національного канцер-реєстру України, щорічний приріст цієї онкопатології перевищує 2%. Так, у 2014 р. в Україні зареєстровано 13 744 нових випадків захворювання, а загальна кількість померлих жінок від РГЗ становила 5926. Серед причин смертей жінок питома вага РГЗ найбільша і сягає 20,1% [3]. Незважаючи на успіхи в лікуванні пацієнтів із цим захворюванням, за даними метааналізу Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, у 20–30% пацієнтів з ранніми стадіями РГЗ буде розвиватися рецидив з віддаленим метастазуванням [4]. Крім того, в менш розвинених країнах відмічають гірші результати лікування раку і підвищення смертності, що є наслідком діагностики на більш розповсюдженій стадії.

Відповідно до сучасної теорії канцерогенезу індивідуальні особливості запальних процесів є важливою складовою злоякісних перебудов на клітинному

рівні [5]. За наявності пухлинних клітин ризик онкологічного захворювання модифікується мікрооточенням, тобто залежить від особливостей імунологічних молекулярних процесів [6]. Саме пухлинне мікрооточення є одним із ключових факторів як пухлинної прогресії, так і резистентності до медикаментозної терапії [6, 7]. Пухлинне мікрооточення складається зі стромальних та запальних клітин, проліферація та диференціювання яких спричинені пухлиною або «перепрограмованими» нею клітинами, які в нормі присутні в тканині. Цей процес регулюється шляхом прямих міжклітинних контактів або опосередкований паракринними сигналами. Переважно ці сигнали передаються за допомогою цитокінів та хемокінів, які є основними медіаторами, що регулюють імунний гомеостаз та процеси міграції лейкоцитів, як під час запалення, так і в процесі виникнення та прогресування злоякісної пухлини [8].

Хемокіни — це група низькомолекулярних цитокінів, фізіологічною роллю яких є регуляція міграції імуннокомпетентних клітин шляхом хемотаксису. Хемокіни продукуються Т-клітинами, макрофагами та дендритними клітинами. Під час канцерогенезу як пухлинні клітини, так і клітини мікрооточення синтезують різноманітні хемокіни, які виконують роль факторів росту, стимуляторів ангиогенезу та інвазивності,

а також беруть участь у формуванні імуносупресивного мікрооточення. Імунна супресія виникає як за рахунок міграції та активації пухлиноасоційованих макрофагів (tumor-associated macrophages), супресорних клітин мієлоїдного походження (myeloid-derived suppressor cells), регуляторних Т-лімфоцитів або мезенхімальних стовбурових клітин, так і за рахунок пригнічення цитотоксичних Т-лімфоцитів. У відповідь на хемокіни, синтезовані у певному органі чи тканині, пухлини, які експресують відповідний хемокіновий рецептор, швидше прогресують та призводять до утворення віддалених метастазів [5, 7].

CCR5 (С-С рецептор хемокіну 5) — білок, який кодується відповідним геном і являє собою рецептор адгезії, — міститься на Т-лімфоцитах, макрофагах, дендритних клітинах. У процесі канцерогенезу онкогенна трансформація клітин індукує експресію CCR5 при багатьох типах солідних пухлин, таких як меланома шкіри, рак шлунка, колоректальний рак, рак передміхурової залози, рак яєчника та РГЗ [8].

Аналіз більш ніж 2250 патоморфологічних зразків пацієнток із РГЗ виявив гіперекспресію рецептора CCR5 та ліганда CCL5 (С-С ліганд хемокіну 5) при базальноподібному та HER-2 гіперекспресуючому типах РГЗ. Більше того, як клітини РГЗ, так і мезенхімальні клітини пухлинної строми експресують на своїй поверхні та секретують CCL5. CCL5 стимулює міграцію Т-регуляторних лімфоцитів, супресорних клітин мієлоїдного походження в пухлинне мікрооточення та перепрограмує його в бік пригнічення протипухлинної імунної відповіді. Клітини базальноподібного та HER-2 типів РГЗ експресують рецептор CCR5, який контролює їх інвазивність та метастатичний потенціал [9].

CCL5 також бере участь у формуванні резистентності пухлини до терапії [10]. Нещодавно опубліковано дані, що свідчать про значну кореляцію між активністю сигнального шляху STAT3 — RANTES та набутою резистентністю до тамоксифену за рахунок активації антиапоптотичного сигналу: STAT3 та RANTES шляхи у клітинах, резистентних до тамоксифену, регулюють активність один одного каскадом аутокринних сигналів, що запускає антиапоптотичні сигнали та підтримує резистентність до тамоксифену [10]. Можна говорити про доцільність дослідження сигнального шляху CCR5/CCL5 у процесі пошуку додаткових маркерів прогнозу при лікуванні хворих на РГЗ [11].

Мета дослідження — вивчити асоціацію поліморфізму гена С-С рецептора хемокіну 5 (CCR5(del32)) з характером імунного інфільтрату в тканині пухлини та його вплив на ефективність

неоад'ювантної хіміотерапії при місцевому поширеному РГЗ.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відділенні хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку МОЗ України обстежено та проліковано 62 хворих на РГЗ Т1–3N0–3M0 стадії віком 29–69 років. Усім пацієнткам проводили передопераційну хіміотерапію за схемою FAC (циклофосфамід 500 мг/м<sup>2</sup> — у 1-й день, доксорубіцин 50 мг/м<sup>2</sup> — у 1-й день, флуороурацил 500 мг/м<sup>2</sup> — 1-й день) згідно зі стандартами. Оцінку відповіді пухлини здійснювали після кожних двох курсів хіміотерапії (згідно з критеріями RECIST 2.0).

Обсяг операції відповідав радикальній резекції або радикальній мастектомії. Проведено морфологічне дослідження післяопераційного матеріалу. Фіксацію виконували в 10% розчині нейтрального формаліну. Виготовлення гістологічних препаратів матеріалу проводили за стандартною методикою. Препарати забарвлювали гематоксиліном і еозином. Оцінку лікувального патоморфозу виконували шляхом визначення об'єму життєздатної залишкової пухлини (за класифікацією Miller — Payne), наявності раку *in situ*, а також кількості та розмірів уражених лімфовузлів. Інфільтрацію пухлинної тканини імунокompatентними клітинами оцінювали в препаратах, пофарбованих гематоксиліном та еозином, та класифікували за ступенем вираженості: відсутня або слабо виражена (+), помірна (++) та значно виражена (+++). Імуногістохімічне дослідження виконували за стандартною методикою з використанням моноклональних антитіл фірми «Dako» до рецепторів естрогену, прогестерону, онкопротеїну c-erbB-2 та Ki-67, а також до рецепторів CD8, CD4, FOXP3. Морфологічне та імуногістохімічне дослідження проводили у науково-дослідному відділенні патологічної анатомії та гістології Національного інституту раку МОЗ України.

Молекулярно-генетичне дослідження виконували в молекулярно-генетичній лабораторії Державного

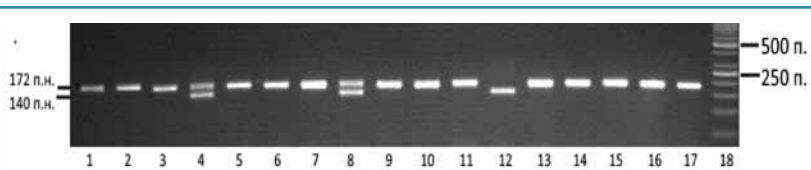
закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України». ДНК виділяли з периферичної крові за допомогою комерційної тест-системи innuPREP Blood DNA Mini Kit («Analytik Jena», Німеччина). Досліджувану ділянку гена ампліфікували за допомогою специфічних праймерів («Metabion», Німеччина) із використанням комерційного набору DreamTaq Green PCR Master Mix («Thermo Scientific», США). Стан ампліфікованих фрагментів гена аналізували в 3% агарозному гелі (агароза фірми «Clever Scientific», Великобританія) з додаванням бромистого етидію. Для оцінки розміру фрагментів вносили маркер молекулярної маси GeneRuler 50 bp DNA Ladder («Thermo Scientific», США), візуалізували розподіл фрагментів у гелі за допомогою транслюмінатора. Обробку отриманого зображення проводили в комп'ютерній програмі Vitran.

Результати алейспецифічної полімеразної ланцюгової реакції ділянки гена CCR5 (del32) оцінювали залежно від довжини наявних ампліфікованих фрагментів — 172 п.н. та/або 140 п.н. За наявності ампліфікованого фрагмента розміром 172 п.н. реєстрували нормальний варіант гена CCR5 — N/N, фрагменти 172 п.н. та 140 п.н. одночасно свідчили про гетерозиготний стан — N/del32, а при довжині фрагмента 140 п.н. фіксували делеційний поліморфізм в гомозиготному стані — del32/del32 (рисунком).

Обробку отриманих даних виконували з використанням пакета програм Statistica 10.0. Для оцінки розподілу варіантів використовували дисперсійний аналіз. Для проведення кореляційного аналізу та виявлення різниці між змінними застосовували *t*-критерій Стьюдента та критерій  $\chi^2$ . Статистично значущими вважали дані з достовірністю різниці при  $p < 0,05$ .

### ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пролікованих пацієнток становив 49±20 років. У 43 (69,3%) із них виявлено пухлини з наявністю рецепторів естрогену та прогестерону, натомість у 19 (30,6%) пацієнток



**Рисунок.** Електрофореграма розподілу ампліфікованих фрагментів гена CCR5 del32

Зразки 1–3, 5–7, 9–11, 13–17 — генотип N/N.

Зразки 4, 8 — генотип N/del32.

Зразок 12 — генотип del32/del32.

Зразок 18 — маркер молекулярної маси.

діагностовано пухлини без експресії рецепторів стероїдних гормонів. Після закінчення передопераційної хіміотерапії у 31 (50%) хворой відмічено часткову відповідь пухлини на лікування, стабілізацію процесу — у 28 (45%) та у 3 (4,9%) пацієнток — прогресію захворювання згідно з критеріями RECIST 2.0.

При проведенні патогістологічного дослідження операційного матеріалу тільки у третини пацієнток (32,2%) не були уражені аксиллярні лімфовузли, тоді як у 42 (67,8%) пацієнток розвинулися метастази у регіонарних лімфатичних вузлах. При оцінці лікувального патоморфозу за класифікацією Miller — Payne V ступінь (повна патоморфологічна відповідь) зареєстровано у 2 (3,3%) пацієнток, IV ступінь — у 7 (11,3%) хворих, III — у 50 (80,6%) пацієнток, II ступінь відмічено у 3 (4,8%) хворих, I ступеня лікувального патоморфозу не виявлено у жодної пацієнтки у нашому дослідженні. За результатами морфологічного дослідження пухлини визначено слабо виражену інфільтрацію пухлини лімфоїдними клітинами у 20 (32,25%) пацієнток, ще у 20 (32,25%) хворих — значно виражену інфільтрацію лімфоїдними клітинами та у 22 (35,5%) пацієнток виявлено помірну інфільтрацію.

Молекулярно-генетичне дослідження обстежуваної групи хворих із місцевопоширеним РГЗ виявило генотип N/N за геном *CCR5* (del32) у 46 (73,8%) пацієнток, генотип N/del32 за геном *CCR5* — у 15 (24,6%) та генотип del32/del32 за геном *CCR5* — у 1 (1,6%) пацієнтки.

На сьогодні пухлина інфільтруючі лімфоцити можна розглядати як достовірний прогностичний та предиктивний біомаркер, який доцільно включати в діагностичний алгоритм при РГЗ. Один із механізмів, за допомогою яких *CCL5* стимулює прогресію РГЗ, реалізується шляхом зміни рівноваги в імунному інфільтраті в тканині пухлини в бік домінування клітин із пропухлинною активністю, а не навпаки. Насправді *CCL5* зміщує баланс між різними типами лімфоїдних клітин за рахунок збільшення міграції та активації пухлиноасоційованих макрофагів [12], які продукують проангіогенні фактори, цитокіни, що пригнічують протипухлинну імунну відповідь та протипухлинну активність Т-лімфоцитів [13]. Експресія *CCL5* клітинами РГЗ є цінним прогностичним фактором для виявлення пацієнтів з підвищеним ризиком рецидиву при II стадії захворювання [14]. У хворих на РГЗ порівняно зі здоровими особами відзначають підвищення рівня експресії *CCL5* у сироватці крові [15] та тенденцію до зростання частоти виявлення

метастазів в аксиллярних лімфатичних вузлах, збільшення розміру первинної пухлини, формування лімфоваскулярної інвазії та мультицентричного росту РГЗ при підвищенні експресії *CCL5* у сироватці крові [16].

У нашому дослідженні при вивченні особливостей лімфогенного метастазування у пацієнток з місцево-поширеним РГЗ у носіїв генотипу N/N за геном *CCR5* зростає ризик виявлення пухлини з відсутністю експресії рецепторів стероїдних гормонів (RR=3,27; 1,05–5,49;  $p < 0,05$ ). Так, в групі рецептор-негативних пухлин з наявністю метастазів в аксиллярних лімфовузлах генотип N/N за геном *CCR5* виявлено у 88,9% пацієнток, тоді як генотип N/del32 за геном *CCR5* — лише у 11,1%. Натомість в групі гормонозалежних пухлин з ураженням лімфовузлів носіїв алейя N/N за геном *CCR5* було лише 71,0% порівняно з 88,9% у пацієнток з рецептор-негативними пухлинами, а носіїв генотипу N/del32 за геном *CCR5* зареєстровано більше — у 29% хворих порівняно з 11,1% пацієнток з рецептор-негативними пухлинами. У пацієнток без метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах асоціації делеційного поліморфізму гена *CCR5* із розповсюдженням процесу та біологічними особливостями пухлини, такими як експресія рецепторів стероїдних гормонів, не виявлено.

У 2015 р. на щорічному Breast Cancer Symposium, який проводить Американська Асоціація клінічних онкологів (American Society of Clinical Oncology — ASCO), представлено дані дослідження ролі делеції гена *CCR5* (del32) та її асоціації з РГЗ. Отримані результати дозволили дослідникам зробити висновок, що делеція гена *CCR5* (del32), яка зумовлює синтез нефункціонального рецептора *CCR5*, призводить до хронізації запалення та стимуляції пухлинної прогресії [10]. При дослідженні імунного мікрооточення пухлини ми отримали цікаві результати. Так, в групі пухлин з відсутністю експресії рецепторів стероїдних гормонів виявлено асоціацію гена *CCR5* з інфільтрацією пухлини  $CD4^+$  лімфоцитами ( $p=0,007$ ) та  $CD8^+$  лімфоцитами ( $p=0,02$ ). При цьому в групі пухлин із відсутньою або слабо вираженою інфільтрацією лімфоїдними клітинами також відмічено з'язок гена *CCR5* із експресією  $CD4^+$  ( $p=0,04$ ).

У пацієнток із місцево-поширеним РГЗ у носіїв алейя N/del32 за геном *CCR5* виявлено пряму кореляційну залежність проліферативної активності пухлини з її інфільтрацією  $CD4^+$  лімфоцитами та регуляторними FOXP3 лімфоцитами. Зі збільшенням індексу проліферативної активності Ki-67 підвищувалася експресія  $CD4^+$  лімфоцитів ( $r=0,98$ ;  $p=0,001$ ) та регуляторних FOXP3 лімфо-

цитів ( $r=0,89$ ;  $p=0,001$ ) в мікрооточенні пухлини.

В аспекті вивчення проблем РГЗ нині актуальними є дослідження, сфокусовані на виявленні причин можливості або неможливості тих чи інших його видів індукувати протипухлинну імунну відповідь та з'ясуванні, яким чином системна терапія змінює мікрооточення пухлини імунокомпетентними клітинами. Більшість наукових досліджень, в яких вивчали механізми дії хіміотерапевтичних засобів та променевої терапії, сфокусовані на внутрішньоклітинних механізмах реалізації протипухлинного ефекту. Але дані останніх фундаментальних та клінічних досліджень свідчать про важливість позаклітинних факторів, а особливо протипухлинної імунної відповіді, які опосередковують цитотоксичну дію хіміотерапевтичних агентів та променевої терапії [17–21]. Проведений дисперсійний аналіз у нашому дослідженні показав асоціацію гена *CCR5* з ефективністю передопераційної хіміотерапії ( $p=0,02$ ), без урахування впливу таких загально-відомих чинників, як розмір первинної пухлини та ураження лімфатичних вузлів, гістологічний тип інфільтративного протокового раку, індекс проліферативної активності Ki-67, негативний рецепторний статус стероїдних гормонів у пухлині. Також заслуговує уваги те, що вплив гена *CCR5* на зменшення об'єму життєздатної залишкової пухлини був статистично достовірним при гормонозалежних пухлинах ( $p=0,03$ ) і залишався на рівні тенденції при рецептор-негативних пухлинах ( $p=0,06$ ). Крім того, об'єм життєздатної залишкової пухлини був достовірно меншим у носіїв генотипу N/del32 за геном *CCR5* ( $p=0,04$ ), також відмічено тенденцію до його зменшення у носіїв генотипу del32/del32 за геном *CCR5* ( $p=0,05$ ) порівняно з носіями генотипу N/N за геном *CCR5*.

## ВИСНОВКИ

1. У носіїв генотипу N/N за геном *CCR5* (del32) достовірно частіше виявляли пухлини без експресії рецепторів естрогену та прогестерону (RR=3,27; 1,05–5,49;  $p < 0,05$ ).

2. У носіїв генотипу N/del32 за геном *CCR5* (del32) визначено прямий кореляційний зв'язок між проліферативною активністю пухлини та інфільтрацією стромы пухлини  $CD4^+$  лімфоцитами та регуляторними FOXP3<sup>+</sup> лімфоцитами. Зі збільшенням індексу проліферативної активності Ki-67 зростала експресія  $CD4^+$  лімфоцитів ( $r=0,98$ ;  $p=0,001$ ) та регуляторних FOXP3 лімфоцитів ( $r=0,89$ ;  $p=0,001$ ).

3. Неoad'ювантна терапія була достовірно ефективнішою у пацієнток з генотипом N/del32 за геном *CCR5* (del32)



( $p=0,04$ ), що потребує подальшого дослідження з метою можливості його використання як прогностичного маркера.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Forman D., Ferlay J. (2014) The global and regional burden of cancer. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France: 64–185.
2. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. (1975) SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013. National Cancer Institute ([http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/)), based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
3. Федоренко З.П., Михайлович Ю.Й., Гулак Л.О. та ін. (2016) Рак в Україні, 2014–2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Нац. канцер-реєстру України, 17: 46–47.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365: 1687–717.
5. Hanahan D., Weinberg R.A. (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144: 646–674.

6. Осинский С.П. (2012) Микроокружение опухолевых клеток и опухолевая прогрессия. Здоров'я України. Темат. номер: онкологія: 34–36.
7. Ming-Ju Tsai, Wei-An, Chang Ming-Shyan Huang, Po-Lin Kuo (2014) Tumor microenvironment: a new treatment target for cancer. *ISRN Biochemistry*, 2014, 8 p.
8. Aldinucci D., Colombatti A. (2014) Hindawi Publishing Corporation. *Mediators of Inflammation*; 2014: 12 p. (<http://dx.doi.org/10.1155/2014/292376>).
9. Velasco-Velazquez M., Jiao X., De La Fuente M. et al. (2012) CCR5 antagonist blocks metastasis of basal breast cancer cells. *Cancer Res.*, 72: 3839–3850.
10. Azhar A., Fatima F., Hameed A., Saleem S. (2015) Delta 32 mutation in *CCR5* gene and its association with breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 33 (28S): 17.
11. Velasco-Velazquez M., Xolalpa W., Pestell R.G. (2014) The potential to target CCL5/CCR5 in breast cancer. *Expert. Opin. Ther. Targets*, 18(11): 1265–1275.
12. Soria G., Ben-Baruch A. (2008) The inflammatory chemokines CCL2 and CCL5 in breast cancer. *Cancer Lett.*, 267(2): 271–285.
13. Azenshtein E., Luboshits G., Shina S. et al. (2002) The CC chemokine RANTES in breast carcinoma progression: regulation of expression and potential mechanisms of promalignant activity. *Cancer Res.*, 62(4): 1093–1102.
14. Yaal-Hahoshen N., Shina S., Leider-Trejo L. et al. (2006) The chemokine CCL5 as a potential prognostic

factor predicting disease progression in stage II breast cancer patients. *Clin. Cancer Res.*, 12(15): 4474–4480.

15. Dehqanzada Z.A., Storrer C.E., Hueman M.T. et al. (2007) Assessing serum cytokine profiles in breast cancer patients receiving a HER2/neu vaccine using Luminox technology. *Oncol. Rep.*, 17(3): 687–694.

16. Smeets A., Brouwers B., Hatse S. et al. (2013) Circulating CCL5 levels in patients with breast cancer: is there a correlation with lymph node metastasis? *ISRN Immunol.*, 2013, 5 p.

17. Yi E.H., Lee C.S., Lee J.K. et al. (2013) STAT3-RANTES autocrine signaling is essential for tamoxifen resistance in human breast cancer cells. *Mol. Cancer Res.*, 11(1): 31–42.

18. Andre F., Dieci M., Dubsy P. et al. (2012) Molecular pathways: involvement of immune pathways in the therapeutic response and outcome in breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 19(1): 28–33.

19. Ruffell B., Au A., Rugo H.S. et al. (2012) Leukocyte composition of human breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 109: 2796–2801.

20. Stagg J., Allard B. (2013) Immunotherapeutic approaches in triple negative breast cancer: latest research and clinical prospects. *Ther. Adv. Med. Oncol.*, 5(3): 169–181.

21. Zitvogel L., Kepp O., Kroemer G. (2011) Immune parameters affecting the efficacy of chemotherapeutic regimens. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 8: 151–160.

## Влияние аллельного полиморфизма гена *CCR5* на течение местно-распространенного рака грудной железы

Л.А. Сивак, Н.А. Верёвкина, Н.Г. Горovenko, С.А. Лялькина, З.И. Россоха, А.Ф. Попова

Национальный институт рака, Киев

**Резюме.** В аспекте изучения проблем рака грудной железы (РГЖ) на сегодня актуальны исследования, сфокусированные на выяснении, почему те или иные его виды могут или не могут индуцировать противоопухолевый иммунный ответ и каким образом системная терапия меняет микроокружение опухоли иммунокомпетентными клетками. *CCR5* (С-С рецептор хемокинов 5) — белок, кодируемый соответствующим геном и представляющий собой рецептор адгезии, — расположен на Т-лимфоцитах, макрофагах, дендритных клетках. В процессе канцерогенеза онкогенная трансформация клеток индуцирует экспрессию *CCR5* при многих типах солидных опухолей, таких как меланома кожи, рак желудка, колоректальный рак, рак предстательной железы, рак яичника и РГЖ. Один из механизмов, с помощью которых *CCL5* стимулирует прогрессию РГЖ, реализуется путем изменения равновесия в иммунном инфильтрате в ткани опухоли в сторону доминирования клеток с противоопухолевой активностью, а не наоборот. Сигнальный путь *CCR5/CCL5* смещает баланс между различными типами лимфоидных клеток. В нашей работе исследовали ассоциацию полиморфизма гена С-С рецептора хемокинов 5 (*CCR5* (del32)) с характером иммунного инфильтрата в ткани опухоли и его влияние на эффективность неoadъювантной химиотерапии при местно-распространенном РГЖ. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения полиморфизма гена *CCR5* при РГЖ.

**Ключевые слова:** рак грудной железы, химиотерапия, полиморфизм.

## The influence of allelic polymorphism of the gene *CCR5* on the course of locally advanced breast cancer

L.A. Syvak, N.O. Verovkina, N.G. Gorovenko, S.A. Lyalkin, Z.I. Rossoha, E.F. Popova

National Cancer Institute, Kyiv

**Summary.** Currently, in terms of breast cancer (BC) research the most relevant are studies that focused on identifying the reasons why certain subtypes it may or may not induce antitumor immune response and how systemic therapy influences tumor microenvironment. *CCR5* (CC chemokine receptor 5) is an adhesion receptor located on T-cells, macrophages, dendritic cells, protein encoded by the corresponding gene. In the process of carcinogenesis oncogenic transformation of cells induces the expression of *CCR5* in many tumor types such as melanoma, stomach and colorectal cancer, prostate cancer, ovarian cancer and BC. *CCR5/CCL5* axis supports breast malignancy by changing the equilibrium between leukocytes infiltrates in tumors, leading to dominance of cells with tumor-promoting rather than tumor killing activities. In our research, we studied association of gene polymorphism CC chemokine receptor 5 (*CCR5* (del32)) with the nature of the immune infiltration in tumor tissue and its impact on the effectiveness of the perioperative chemotherapy in the patients with locally advanced BC. The obtained results indicate the feasibility of further study of the *CCR5* gene polymorphism in BC.

**Key words:** breast cancer, chemotherapy, polymorphism.