

ЭКСПРЕССИЯ И АКТИВНОСТЬ ЯДЕРНОГО ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА NF-каппа В, ЕГО ИНГИБИТОРА IκBα И ПРОТЕИНКИНАЗЫ Akt1 В ОПУХОЛЯХ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.С. Герштейн, А.М. Щербаков, А.М. Платова, Г.Ю. Чемерис, Е.В. Ошкина, В.П. Летягин, Н.Е. Кушлинский

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

Количественными иммуноферментными методами показано, что более чем в 90% опухолей больных раком молочной железы происходит координированное увеличение ДНК-связывающей активности p50 и p65 субъединиц ядерного транскрипционного фактора NF-каппа В по сравнению с окружающей гистологически неизменной тканью. ДНК-связывающая активность обеих субъединиц положительно ассоциирована с содержанием ингибитора IκBα и вышележащей эффекторной киназы Akt1, при этом ДНК-связывающая активность p65 увеличивается параллельно с количеством соответствующего белка. Активность NF-κBp50 в несколько раз превышает активность p65 субъединицы и коррелирует с показателями содержания активированной (фосфорилированной) формы Akt1. Достоверной взаимосвязи исследованных показателей с основными клинико-морфологическими характеристиками рака молочной железы, включая статус рецепторов стероидных гормонов и HER2/neu, не обнаружено.

Ключевые слова: рак молочной железы, ядерный транскрипционный фактор NF-каппа В, NF-κBp65, NF-κBp50, IκBα, протеинкиназа Akt1, рецепторы стероидных гормонов, HER2/neu.

EXPRESSION AND ACTIVITY OF NUCLEAR TRANSCRIPTION FACTOR NF-κappa B, ITS INHIBITOR IκBα, AND PROTEIN KINASE AKT1 IN THE TUMORS OF BREAST CANCER PATIENTS

E.S. Gershtein, A.M. Scherbakov, A.M. Platova, G.Yu. Tchemeris, E.V. Oshkina, V.P. Letyagin, N.E. Kushlinsky

Russian N.N. Blokhin Cancer Research Center of RAMS

Coordinated increase of DNA-binding activity of the nuclear transcription factor NF-κappa B p50 and p65 subunits was demonstrated by quantitative immunoenzyme methods in more than 90% of breast cancer samples as compared to adjacent histologically unchanged mammary gland tissue. DNA-binding activity of both NF-κappa B subunits is positively associated with IκBα inhibitor level and effector protein kinase Akt1, DNA-binding activity of p65 being increased according to the amount of corresponding protein. NF-κBp50 activity was several times higher than that of NF-κBp65 and correlated with the level of activated (phosphorilated) Akt1. No significant associations were revealed between the parameters studied and main breast cancer clinical-and-pathologic characteristics including steroid hormone receptors and HER2/neu status.

Key words: nuclear transcription factor NF-κappa B, NF-κBp65, NF-κBp50, IκBα, protein kinase Akt1, steroid hormone receptors, HER2/neu, breast cancer.

Ядерный транскрипционный фактор NF-каппа В (NF-κB) – один из наиболее универсальных клеточных регуляторов, играющий важную роль в клеточной пролиферации, апоптозе, воспалительной и аутоиммунной реакциях: он модулирует экспрессию генов, вовлеченных в эти процессы [8]. NF-κB представляет собой гетеродимерный комплекс белков семейства Rel, которые в большинстве покоящихся клеток неактивны и находятся в цитоплазме в комплексе со спе-

цифическими ингибиторами – IκB. Идентифицировано пять белков семейства NF-κB, содержащих общий ДНК-связывающий домен: NF-κB1 (p50/p105), NF-κB2 (p52/p100), RelA (NF-κBp65), RelB, и c-Rel. Основной формой существования этих белков в большинстве типов клеток является гетеродимер p50/RelA(p65). ДНК-связывающая активность NF-κB стимулируется в ответ на целый ряд экзогенных факторов, причем этот процесс не зависит от синтеза белка de novo. В боль-

шинстве нормальных клеток NF-κB/IκB комплексы находятся в цитоплазме в транскрипционно неактивном состоянии и активируются только при поступлении в клетку соответствующего регуляторного стимула. В этом случае происходит фосфорилирование ингибиторного белка IκB специфическими киназами (IKK) [2], а затем его убиквитинация и полная деградация в протеасомах, в результате чего свободный и активный NF-κB поступает в ядро. Одним из ключевых вышележащих эффекторных механизмов, активирующих NF-κB, является PI3K/Akt-сигнальный путь [5], основные компоненты которого – фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), фосфорилирующая инозитольное кольцо в положении D-3, и серин/треониновая протеинкиназа B (Akt).

Регуляция NF-κB и вышележащих сигнальных путей нарушена во многих опухолях человека, в том числе и при раке молочной железы, при этом в большинстве опухолевых клеток NF-κB постоянно активирован и находится в ядре [1, 4]. Установлено, что гиперактивация PI3K/Akt/NF-κB является одной из причин резистентности рака молочной железы к антиэстрогенам, химиопрепаратам и лучевой терапии [3, 13, 16]. Особенно велико значение NF-κB в опухолях молочной железы, отрицательных по рецепторам эстрогенов (РЭ), но имеющих рецепторы эпидермального фактора роста или HER2/neu [6, 7]. По другим данным, оценка степени активации NF-κB в РЭ-положительном раке молочной железы позволяет выделить подгруппу больных, резистентных к тамоксифену [17, 18]. Еще одним клинически значимым эффектом NF-κB может оказаться его способность стимулировать образование остеолитических метастазов рака молочной железы в костях [12]. Предполагается, что создание противоопухолевых агентов, блокирующих NF-κB-сигнальный путь, позволит повысить чувствительность клеток к существующим видам терапии, а также может иметь самостоятельное терапевтическое значение [4, 15]. Однако большинство доказательств определяющего значения NF-κB-сигнального пути при раке молочной железы получено в экспериментальных системах, а данные об экспрессии и активности этого фактора и его регуляторов в опухолях человека немногочисленны, получены различными методами и требуют дальнейшего подтверждения и развития [1, 9, 10, 11, 14, 18].

В настоящем исследовании проведена сравнительная оценка уровня экспрессии (общего содержания) и (или) активности ключевых белков семейства NF-κB – p65 и p50, а также их регуляторов IκB и Akt1 в опухолях и окружающих гистологически неизменных тканях больных раком молочной железы. Проанализирована взаимосвязь этих показателей с рецепторным статусом опухоли и основными клинико-морфологическими особенностями заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 43 больных раком молочной железы в возрасте от 23 лет до 71 года (медиана – 51 год). Репродуктивная функция была сохранена у 15 больных, 7 находились в состоянии пременопаузы, у 21 больной была менопауза различной длительности. По стадиям заболевания больные распределялись следующим образом: IIA – 16 больных, IIB – 9, I и IIIA стадии – по 7 больных, в четырех наблюдениях был распространенный процесс IIIB-IIIC стадии.

По гистологическому строению 32 опухоли представляли собой протоковый инфильтративный рак, 7 – дольковый инфильтративный, другие типы рака молочной железы представлены единичными наблюдениями. Большинство опухолей (31) имели вторую степень злокачественности, 7 – третью, 4 – первую. В 42 опухолях иммуногистохимическими методами определен статус рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона (РП) и HER2/neu. Образцы опухолевой и гистологически неизменной ткани молочной железы (200-500 мг) для иммуноферментных исследований брали во время операции и хранили при температуре -70 °С. Затем измельчали их в порошок в жидком азоте и лизировали в соотношении 1:3 в буфере следующего состава: 20 мМ Трис-HCl (pH 7,5), 150 мМ NaCl, 1 мМ ЭДТА, 1 мМ ЭГТА, 1% Тритон X-100, 2,5 мМ пиррофосфат натрия, 1 мМ β-глицерофосфат, 1 мМ ортованадат натрия, 1 мкг/мл леупептина. Лизаты центрифугировали при 20 000 об/мин, в течение 30 минут при температуре 4 °С (центрифуга «Optima™ TLX», Beckman, США).

Суммарное содержание NF-κBp65 в полученных ядерноцитоплазматических экстрактах тканей определяли с помощью стандартных наборов для прямого иммуноферментного анализа «NF-κBp65 (Total)» (Invitrogen, США) после предварительного разведения в 150 раз. Содержание NF-κBp65 выражали в нанограммах на 1 мг общего белка, определенного по методу Лоури.

ДНК-связывающую активность NF-κBp65 и NF-κBp50 измеряли, используя наборы «TransAM™ NFκB p65» и «TransAM™ NFκB p50» (Active Motif, США). Принцип этого метода количественного измерения ДНК-связывающей активности заключается в следующем: активированный (свободный) NF-κBp65 или NF-κBp50 специфически связывается с иммобилизованным на 96-луночной планшете олигонуклеотидом, содержащим консенсусную последовательность 5'-GGGACTTCC-3', после чего проводится стандартное прямое иммуноферментное определение количества связавшегося белка с использованием специфических антител соответственно к p65 или p50. Для построения калибровочной кривой в обоих случаях использовали ядерный экстракт активированных клеток Т-лимфобластного лейкоза человека линии Jurkat (входит

в состав набора), ДНК-связывающую активность которого принимали за 100 единиц (Ед). ДНК-связывающую активность исследуемых образцов выражали в Ед/мг общего белка.

Определение суммарной и активированной (фосфорилированной) Akt1, а также суммарного и активированного (фосфорилированного) IκBα проводили с помощью наборов для прямого иммуноферментного анализа компании Cell Signaling Technology (США): «PathScan™ Total Akt1 Sandwich ELISA Kit», «PathScan™ Phospho-Akt1 (Ser473) Sandwich ELISA Kit», «PathScan™ Total IκBα Sandwich ELISA Kit» и «PathScan™ Phospho-IκBα (Ser32) Sandwich ELISA Kit» в соответствии с инструкциями производителя. Содержание исследованных белков выражали в условных единицах (Ед), рассчитанных по отношению к показателям стандартизованных лизатов клеток MCF-7, принятых за 100 Ед на 1 мг общего белка.

Все измерения проводили на автоматическом универсальном ридере для микропланшет «EL_x800» (Bio-Tek Instruments Inc., США). Данные обрабатывали с помощью программы Statistica 7.0. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические методы: критерии Манна – Уитни и Kruskal – Wallis, тест корреляции рангов Спирмена (R). Различия и корреляции считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех исследованных опухолях обнаружены измеримые количества суммарных NF-κBp65, Akt1 и IκBα (табл. 1). В неизмененных тканях молочной железы эти белки выявлены, соответственно, в 88, 98 и 100% образцов. У 84% больных раком молочной железы содержание NF-κBp65 в опухоли было достоверно выше, чем в окружающей ткани; содержание Akt1 было повышено по сравнению с неизменной молочной железой в опухолях 88%, а содержание IκBα – в опухолях 95% больных (во всех случаях $p < 0,0001$).

Измеримая ДНК-связывающая активность NF-κBp65 выявлена в 98% опухолей и в 93% образцов неизмененных тканей молочной железы и была достоверно повышена в опухоли по сравнению с окружающей тканью у 95% больных. В 97% опухолей и во всех образцах неизменной молочной железы выявлена ДНК-связывающая активность NF-κBp50. Активность этой субъединицы NF-κB также была повышена в опухолях 97% больных ($p < 0,0001$). Отмечена высокодостоверная положительная корреляционная взаимосвязь ДНК-связывающих активностей двух субъединиц NF-κB как в опухоли ($R=0,88$), так и в окружающей ткани ($R=0,80$) молочной железы. При этом активность p50 в обеих тканях была достоверно выше, чем активность p65. В опухоли превышение составило от 10 до 574 раз (медиана – 77 раз). Это наблюдение

Таблица 1

Содержание и активность некоторых компонентов NF-κB-сигнального пути в ядерно-цитоплазматических экстрактах опухолей и окружающих гистологически неизмененных тканях больных раком молочной железы (n=43)

Показатель	Рак молочной железы		Неизменная молочная железа	
	диапазон	медиана	диапазон	медиана
NF-κBp65 (нг/мг белка)	1,16-37,2	6,67*	0-6,46	2,83
ДНК-связывающая активность NF-κBp65, Ед/мг белка	0-440	162*	0-143	30,6
ДНК-связывающая активность NF-κBp50, Ед/мг белка	0-1110	479*	2,5-278	72,9
IκBα, Ед/мг белка	1,83-61,8	35,1*	0-42,9	5,85
Phospho-IκBα, Ед/мг белка	0-5,13	0,95	1,55-7,0	1,22
Akt1, Ед/мг белка	2,60-82,5	42,8*	2,77-67,4	16,1
Phospho-Akt1, Ед/мг белка	0-57,0	6,0	0-48,5	8,75

* $p < 0,0001$ по отношению к показателям неизменной молочной железы (тест Kruskal – Wallis).

согласуется с данными Y. Zhou и соавт. [17] – единственного исследования, выполненного тем же количественным методом, что и наше.

Содержание NF-κBp65 и ДНК-связывающие активности NF-κBp65 и NF-κBp50 в опухоли не коррелировали с соответствующими показателями неизменной молочной железы. В то же время как в опухоли, так и в нормальной ткани отмечена слабая, но достоверная положительная корреляционная взаимосвязь между общим уровнем белка NF-κBp65 и его ДНК-связывающей активностью ($R=0,31$; $p<0,01$ и $R=0,26$; $p<0,05$ соответственно). ДНК-связывающие активности обеих субъединиц NF-κB в опухоли коррелировали также с содержанием суммарных белков IκBα и Akt1: для p65 – $R=0,61$ ($p<0,0001$) и $R=0,37$ ($p<0,05$), а для p50 – $R=0,60$ ($p<0,0001$) и $R=0,34$ ($p<0,05$) соответственно. Интересно, что суммарное содержание NF-κBp65 в опухоли не было взаимосвязано с показателями содержания ингибитора IκBα.

При исследовании содержания активированных фосфорилированных(phospho) форм IκBα и Akt1 выявлено, что оба эти показателя в опухолях и окружающих тканях достоверно не различаются. Содержание phospho-IκBα как в нормальной, так и в опухолевой ткани оказалось очень низким, что может быть связано с довольно быстрой деградацией освобождающегося из комплекса фосфорилированного ингибитора в протеасомах [8], поэтому анализ взаимосвязи уровня этого маркера с другими биохимическими и клинко-морфологическими параметрами мы не проводили.

Содержание phospho-Akt1 было повышено в опухоли по сравнению с окружающей тканью только у 37% больных, что согласуется с данными, полученными нами ранее на сравнимой группе больных раком молочной железы [10, 11]. Выявлена положительная взаимосвязь между уровнями суммарной и активированной Akt1 в опухоли ($R=0,38$; $p<0,05$) и в неизменной ткани ($R=0,33$; $p<0,05$). Уровень phospho-Akt1 был также положительно ассоциирован с ДНК-связывающей активностью NF-κBp50 в опухоли ($R=0,34$; $p<0,05$).

Таким образом, иммуноферментный анализ содержания и активности некоторых компонентов NF-κB-сигнального пути в опухолях и окружающих гистологически неизменных тканях больных раком молочной железы показал, что практически во всех опухолях происходит координированное увеличение ДНК-связывающей активности p50 и p65 субъединиц NF-κB. Для NF-κBp65 продемонстрирована также взаимосвязь увеличения ДНК-связывающей активности с увеличением количества общего белка. Кроме того, ДНК-связывающая активность обеих субъединиц NF-κB ассоциируется с содержанием ингибитора IκBα и вышележащей эффекторной киназы Akt1, уровни которых также повышены в большинстве опухолей. Активность NF-κBp50, в несколько раз превы-

шающая активность p65-субъединицы, коррелирует и с показателями содержания активированной формы Akt1.

Достоверной взаимосвязи с такими клинко-морфологическими факторами как стадия заболевания, размер (индекс T), гистологическое строение и степень злокачественности рака молочной железы, степень поражения лимфатических узлов (индекс N) ни для одного из исследованных показателей не обнаружено. Учитывая роль активации Akt и NF-κB-сигнального пути в регуляции гормональной и лекарственной чувствительности рака молочной железы, особое внимание было уделено оценке взаимосвязи изучаемых показателей с рецепторным статусом опухоли. В табл. 2 суммированы данные по группам опухолей с основными клинически значимыми вариантами рецепторного статуса.

Как следует из данных таблицы, достоверных различий в зависимости от статуса рецепторов стероидных гормонов и HER2/neu ни для одного из показателей не обнаружено, что может быть связано с преобладанием в обследованной группе PЭ⁺HER2⁻ опухолей (78,5%) и незначительным размером всех остальных подгрупп. Можно отметить тенденцию к увеличению содержания и ДНК-связывающей активности NF-κBp65 и уровня phospho-Akt1 в PЭ-отрицательных опухолях по сравнению с PЭ-положительными, а также противоположную тенденцию по отношению к HER2-статусу опухоли для суммарного NF-κBp65 и phospho-Akt1. Это наблюдение совпадает с результатами ряда авторов, продемонстрировавших достоверное увеличение активности NF-κB в PЭ-отрицательных и HER2-положительных рака молочной железы [7, 14, 18]. Отсутствие четкой взаимосвязи исследованных компонентов NF-κB-сигнального пути с основными клинко-морфологическими характеристиками рака молочной железы не исключает возможности использования этих показателей для прогноза течения заболевания и предсказания индивидуальной чувствительности больных к гормоно- и химиотерапии, что будет оценено при увеличении обследованной группы и более длительном наблюдении за больными.

ВЫВОДЫ

1. Более чем в 90% опухолей больных раком молочной железы происходит координированное увеличение ДНК-связывающей активности p50 и p65 субъединиц ядерного транскрипционного фактора NF-κB, а также содержания NF-κBp65, ингибитора IκBα и вышележащей эффекторной протеинкиназы Akt1.

2. ДНК-связывающая активность NF-κBp50 в несколько раз превышает активность p65 субъединицы и положительно коррелирует с показателями содер-

**Содержание и активность некоторых компонентов NF-κB-сигнального пути
в ядерно-цитоплазматических экстрактах рака молочной железы
в зависимости от рецепторного статуса опухоли**

Рецепторный статус	Число образцов	NF-κBp65, нг/1 мг белка	ДНК-связывающая активность NF-κBp65, Ед/1 мг белка	ДНК-связывающая активность NF-κBp50, Ед/1 мг белка	IkBα, Ед/1 мг белка	Akt1, Ед/1 мг белка	Phospho-Akt1, Ед/1 мг белка
РЭ ⁺	35	1,16-37,2 6,52	0-440 162	0-1110 502	1,83-61,8 35,1	2,6-82,5 41,2	0-34,0 4,95
РЭ ⁻	7	2,08-15,0 7,92	83,5-368 189	268-757 476	18,6-52,7 38,2	35,0-58,4 42,8	4,32-57,0 7,6
HER2 ⁺	5	4,25-33,7 9,0	83,5-272 158	340-737 476	28,6-43,0 32,4	35,0-57,0 42,1	1,37-12,3 7,6
HER2 ⁻	37	1,16-37,2 6,16	0-440 166	0-1110 501	1,83-61,8 35,4	2,6-82,5 42,8	0-57,0 5,9
РЭ ⁺ HER2 ⁻	33	1,16-37,2 6,16	0-440 162	0-1110 502	1,83-61,8 35,1	2,6-82,5 41,2	0-34,0 4,95
РЭ ⁺ HER2 ⁺	2	7,41-33,7 20,6	131-272 202	340-666 503	29,5-43,0 36,2	35,1-43,9 39,5	1,37-11,3 6,33
РЭ ⁻ HER2 ⁺	3	4,25-15,0 9,0	83,5-234 158	357-737 476	28,6-40,1 32,4	35,0-57,0 42,1	7,13-12,3 7,6
РЭ ⁻ HER2 ⁻	4	2,08-12,9 6,76	123-368 216	268-757 470	18,6-52,7 39,7	37,1-58,4 43,8	4,32-57,0 9,53

Представлены диапазоны значений и медианы.

жания активированной (фосфорилированной) формы Akt1, которая повышена только в 37% опухолей.

3. Достоверной взаимосвязи исследованных показателей с основными клинико-морфологическими характеристиками рака молочной железы, включая статус рецепторов стероидных гормонов и HER2/неу, не обнаружено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герштейн Е.С., Овчинникова Л.К., Кушлинский Н.Е. Роль ядерного транскрипционного фактора NF-κB в этиологии, патогенезе и клиническом течении рака молочной железы // Вop. биол., мед. фармацевт. химии. 2009. №5. С.10-13.
2. Adli M., Baldwin A.S. IKK-i/IKKepsilon controls constitutive, cancer cell-associated NF-κB activity via regulation of Ser-536 p65/RelA phosphorylation // J. Biol. Chem. 2006. V.281, No.37. P.26976-26984.
3. Ahmed K.M., Cao N., Li J.J. HER-2 and NF-κB as the targets for therapy-resistant breast cancer // Anticancer Res. 2006. V.26, No.6B. P.4235-4243.
4. Baldwin A.S. Control of oncogenesis and cancer therapy resistance by the transcription factor NF-κB // J. Clin. Invest. 2001. V.107, No.3. P.241-246.
5. Bhat-Nakshatri P., Sweeney C.J., Nakshatri H. Identification of signal transduction pathways involved in constitutive NF-κB activation in breast cancer cells // Oncogene. 2002. V.21, No.13. P.2066-2078.
6. Biswas D.K., Cruz A.P., Gansberger E., Pardee A.B. Epidermal growth factor-induced nuclear factor kappa B activation: A major pathway of cell-cycle progression in estrogen-receptor negative breast cancer cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. V.97, No.1). P.8542-8547.
7. Biswas D.K., Iglehart J.D. Linkage between EGFR family receptors and nuclear factor kappaB (NF-κB) signaling in breast cancer // J. Cell. Physiol. 2006. V.209, No.3. P.645-652.
8. Biswas D.K., Shi Q., Baily S. et al. NF-κB activation in human breast cancer specimens and its role in cell prolifer-

- eration and apoptosis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. V.101, No.27. P.10137-10142.
9. Cogswell P.C., Guttridge D.C., Funkhouser W.K., Baldwin A.S., Jr. Selective activation of NF-kappa B subunits in human breast cancer: potential roles for NF-kappa B2/p52 and for Bcl-3 // Oncogene. 2000. V.19, No.9. P.1123-1131.
 10. Gershtein E.S., Scherbakov A.M., Anurova O.A. et al. Phosphorylated Akt1 in human breast cancer measured by direct sandwich enzyme-linked immunosorbent assay: Correlation with clinicopathological features and tumor VEGF-signaling system component levels // Int. J. Biol. Markers. 2006. V.21, No.1. P.12-19.
 11. Gershtein E.S., Scherbakov A.M., Shatskaya V.A. et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signalling pathway components in human breast cancer: clinicopathological correlations // Anticancer Res. 2007. V.27, No.4A. P.1777-1782.
 12. Park B.K., Zhang H., Zeng Q. et al. NF-kappaB in breast cancer cells promotes osteolytic bone metastasis by inducing osteoclastogenesis via GM-CSF // Nat. Med. 2007. V.13, No.1. P.62-69.
 13. Russo S.M., Tepper J.E., Baldwin A.S., Jr. et al. Enhancement of radiosensitivity by proteasome inhibition: implications for a role of NF-kappaB // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001. V.50, No.1. P.183-193.
 14. Van Laere S.J., Van der Auwera I., Van den Eynden G.G. et al. NF-kappaB activation in inflammatory breast cancer is associated with oestrogen receptor downregulation, secondary to EGFR and/or ErbB2 overexpression and MAPK hyperactivation // Brit. J. Cancer. 2007. V.97, No.5. P.659-669.
 15. Wu J.T., Kral J.G. The NF-kappaB/IkappaB signaling system: a molecular target in breast cancer therapy // J. Surg. Res. 2005. V.123, No.1. P.158-169.
 16. Zhou Y., Eppenberger-Castori S., Eppenberger U., Benz C.C. The NFkappaB pathway and endocrine-resistant breast cancer // Endocr. Relat. Cancer. 2005. V.12. Suppl. 1. P.S37-46.
 17. Zhou Y., Eppenberger-Castori S., Marx C. et al. Activation of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) identifies a high-risk subset of hormone-dependent breast cancers // Int. J. Biochem. Cell. Biol. 2005. V.37, No.5. P.1130-1144.
 18. Zhou Y., Yau C., Gray J.W. et al. Enhanced NF-kappa B and AP-1 transcriptional activity associated with antiestrogen resistant breast cancer // BMC Cancer. 2007. V.7. P.59.