

УДК 618.19-006.6-07

Л. І. Бізер¹
Р. В. Сенютович¹
О. Г. Ушенко²
В. П. Унгурян¹

ПРОТЕОМНІ ДОСЛІДЖЕННЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ. ОГЛЯД ЗАРУБІЖНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Буковинський державний медичний
університет¹, м. Чернівці
Чернівецький національний універси-
тет ім. Ю. Федьковича²

Ключові слова: рак, молочна
залоза, протеоміка.

Резюме. Представлений огляд методів протеомного аналізу. При
раку молочної залози методи важливі для прогнозування перебігу
захворювання.

Рак молочної залози – поширене онкологічне захворювання жінок. В останні роки одержані вагомі та практично важливі дані щодо протеомних досліджень при цьому захворюванні.

Відомо, що білки складаються з 21 амінокислоти і число варіантів комбінацій амінокислот у ссавців може коливатися від 1 до 20 млн різновидів. Сьогодні проводиться аналіз біля 2000 різних білків.

Існують різні способи протеомного аналізу, що сьогодні ґрунтуються на мас-спектрометрії.

Мас-спектрометрія була запропонована більше 100 років тому нобелівським лауреатом Томпсоном. В останні роки розроблені спектрометри високої розподільної здатності і чутливості, такі як MALDI – TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight). При цьому невелику кількість (кілька фемтомолей) невідомого білка, отриманого за допомогою електрофорезу, руйнують за допомогою трипсину на окремі фрагменти різної довжини і маси. Дія на ці фрагменти лазерним випромінюванням високої енергії призводить до їх іонізації й переміщення у вакуумній трубці до детектора. За характером фрагментів створюється мас-спектрометричний профіль білка. Для всіх відомих білків такий профіль вже відомий, як відомі і гени, що кодують ці білки. Для невідомих білків він зберігається в пам'яті, і для них намагаються знайти гени, відповідальні за продукцію білка. MALDI – tof мас-спектрометр дає можливість проаналізувати сотні зразків білків за одну годину.

У методиках, що базуються на гелях (gel-based approaches) стандартом є 2Д електрофорез [37,53].

Методика була застосована для виявлення білків при раку молочної залози *in situ* порівняно з нормальними тканинами [4,11,12,56,59,60].

Найбільш часто вживають методику SELDI – TOF MS. Техніка поєднує сепарування протеїнів безпосереднім представленням їх до мас-спект-

рометра. Вживають хроматографічні субстрати Protein Chip[®] array, Ciphergen Biosystems, Fremont, CA. Методика дозволяє виявити біля 2000 різновидів білків у плазмі крові [9, 21, 25, 26, 41, 58].

MALDI – TOF дозволяє швидко ідентифікувати всі диференційно експресовані білки, а отже дає можливість зрозуміти, що саме визначає фенотипічні відмінності пухлин молочної залози такі як чутливість до хіміотерапії.

Метод TMA^s [2,24,54] – tissue microarrays (тканинні мікрочіпи). TMA^s був модернізований 1998 році [24]. Метод дозволяє проводити одночасно аналізи ДНК (флуоресценція *in situ*) і РНК (*in situ* гібридизація) та імуногістохімічні дослідження (ІНС). На предметних скельцях знаходиться до 1000 зрізів пухлини, на яких виконані різні методи визначення білків.

На даний час завдяки розвитку імуногістохімії є можливість виконувати імуногістохімічні методи на парафінових зрізах (до 200 зразків) тканини які попередньо фіксовані у формаліні з дотриманням відповідних вимог.

Метод вимагає часу та фінансових затрат, тому застосовується достатньо рідко, хоча існує тенденція до його більш широкого застосування. Метод використовувався для скринінгу пухлин різного типу [48].

Багатопухлинні TMA^s, що сконструювали в Базельському університеті, містять 4700 пухлин 135 різних типів [38].

Методики protein microarrays (білкових мікрочіпів). Найбільш сучасними методами є антило-чіпи, при яких специфічні антитіла «друкуються» на твердих поверхнях [16].

Існують методи сумісного фарбування аналізованого матеріалу за допомогою мічених антитіл (labeled antibody). Комерційно випускають набір чіпів Clontech, Mountain View, CA, які зв'язують 378 різних протеїнів.

Дослідження методом tissue microarray раку молочної залози. У цих дослідженнях представлені характеристики попередньо відомих діагностичних класів пухлин молочної залози [17,23,33].

Були порівняні медулярні та немедулярні раки молочної залози (MBC та NEMBC). Мультиваріантний аналіз показав, що з діагностичною метою важливе визначення 5 білків – висока експресія E – cadherin, ER-, MIB1+, MUC1+ в цитоплазмі, ERBB2+. При використанні 5 параметрів діагноз раку молочної залози ставився в 91%, при 2–3 параметрах – близько 50%. Виявлені паралелі між генами BRCA 1, BRCA2 та експресією білка CCND1 [29] та інші зміни.

У роботі Jacquemier et al. вивчена експресія 26 протеїнів (552 хворих) [23]. Виділені A1 і A2 групи пухлин молочної залози, п'ятирічне безрецидивне виживання при яких становило 86% і 64% ($p < 0,00001$). Експресія ER була ключовою в цих даних. Досліджено 31 маркер в 1944 пухлинах. При ER, ERBB2-, CK5/6+, EGFR+ виявлено 76% чутливості і 100% специфічності при ідентифікації 21 пухлин молочної залози.

Прогностичні дослідження.

Більшість цих досліджень оснований на визначенні якогось одного білка в прогнозі перебігу раку молочної залози. У тому числі визначалась експресія COX [45], каталітичні підодиниці теломерази (TERT) [42], епітеліальні молекули адгезії (Eр-SAM/TACSSTD1) [51], ранній плацента інсулін-подібний фактор (EPIZ) [7], KIT [50], histidine triad [13], тирозин-фосфорильований STAT5 [35], BCL2 [8]. Транскрипційний фактор (GATA3) має сприятливе прогностичне значення [22,31]. Негативними факторами прогнозу є crystalline alpha B [34], cytokeratin 5 і 17 [55], алексин A8 [52].

Jacquemier J. et al. на основі досліджень 21 білка у 552 хворих виявили класи доброго та поганого прогнозу з п'ятирічним безрецидивним виживанням [23].

Li et al. вивчили 9 білків у 324 хворих з I–III стадіями раку молочної залози, що одержували ад'ювантну терапію тамоксифеном [27].

Seldi – TOF дослідження. Ці дослідження проводилися з сироваткою або плазмою хворих [3,20,27,57], виділеннях з соска [10, 32, 40, 47], тканинах залози [44], з метою прогнозування раку молочної залози [15, 44], моніторингу та лікування раку [18, 43].

Ці дослідження плазми крові мають чутливість 76–93% і специфічність 90–93% при скринінгу раку [20, 27, 57].

Sauter E.R. et al. виявили, що з допомогою цього методу можна не тільки віддиференціюва-

ти здорових і хворих жінок, але виявити інвазивний рак і рак in situ [46].

Seeldi – TOF і прогноз при раку молочної залози. Goncalves A. et al. вивчали прогноз при ад'ювантній хіміотерапії антрациклінами (вивчено 40 протеїнів). У 83% жінок було чітко прогнозовано наявність метастазування [15].

Особливе значення мало підвищення haptoglobin 1 та transferrin, зменшення концентрації (або експресії) C3a. Для метастазування має значення apolipoprotein A1 та C1.

Протеомні дослідження покращують прогностичну класифікацію ураження лімфатичних вузлів [14].

Seeldi та моніторинг лікування.

Це цікавий аспект протеоміки, який міг би спрогнозувати клінічну ефективність та токсичність лікування. Було виявлено зміни між різними білками при проведенні нео- та ад'ювантної хіміотерапії [18, 43].

За образним виразом Vertucci et al. (2006) протеоміка раку молочної залози знаходиться в стадії дитинства, але перед нею блискуче майбутнє [6].

- вона ідентифікує мішені для специфічної терапії;

- протеїни є добрими маркерами;

- протеомні дослідження легко поєднати з функціональними тестами;

- протеоміку можна співвіднести з окремими компонентами ядра, мембран, органел.

Протеоміка повинна вступити в клінічну практику і змінити програми лікування.

Makretsov et al. (2004) описують розроблений метод concentration – dependent analysis (CDA) [29].

Oode et al. (2000) для диференційної діагностики раку молочної залози добрими маркерами вважають білки ANX 1, CRA B, 6PGZ та CAZ 2 [39].

Simon et al. (2004) представив протеомний аналіз резистентності клітин раку молочної залози до цисплатину [49].

Серед 15 різних протеїнів відмічено зниження експресії cytokeratin 17, heat shock, 27 kDA, protein 1, glutathione S transferase.

Anderson et al. (2008) методом protein microarrays проаналізували більше 100 антитіл до пухлинних антигенів раку молочної залози [1]. Найбільш стабільними є антитіла до p53 протеїну.

Nevalainen et al. (2008) представлені дані щодо класифікованого раку молочної залози раку молочної залози порівняно з нормальними особами на основі мас-спектрометричного профілю білків [36].

Виявлено диференційовані біомаркери при раку молочної залози методом Laser Capture Microdissection та Maldi MS[5].

Висновки

При раку молочної залози протеомні дослідження можуть застосовуватися для прогнозу перебігу захворювання та ефективності терапії.

Перспективи подальших досліджень

Вбачаємо в детальному аналізуванні та подальшому вивченню можливостей даних методик дослідження.

Література. 1. *Anderson K.S.* Application of Protein Microarrays for Multiplexed Detection of Antibodies to Tumor Antigens in Breast Cancer / K.S. Anderson, N. Ramachandran, J. Wong // *J. Proteome Res.* - 2008. - Vol. 7, № 4. - P. 1490-1499. 2. *Ayers M.* Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer / M. Ayers, W.F. Symmans, J. Stec // *J. Clin. Oncol.* - 2004. - Vol. 22. - P. 2284-2293. 3. *Becker S.* Surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight (SELDI-TOF) differentiation of serum protein profiles of BRCA-1 and sporadic breast cancer / S. Becker, L.H. Cazares, P. Watson // *Ann. Surg. Oncol.* - 2004. - Vol. 11. - P. 907-914. 4. *Bergman A.C.* Identification of gel-separated tumor marker proteins by mass spectrometry / A.C. Bergman, T. Benjamin, A. Alaiya // *Electrophoresis* - 2000. - Vol. 21. - P. 679-686. 5. *Bertucci F.* Sensitivity issues in DNA array-based expression measurements and performance of nylon microarrays for small samples / F. Bertucci, K. Bernard, B. Loriod // *Hum. Mol. Genet.* - 1999. - Vol. 8. - P. 1715-1722. 6. *Bertucci F.* Sensitivity issues in DNA array-based expression measurements and performance of nylon microarrays for small samples / F. Bertucci // *Hum. Mol. Genet.* - 2006. - Vol. 12. - P. 853-859. 7. *Brandt B.* Expression of early placenta insulin-like growth factor in breast cancer cells provides an autocrine loop that predominantly enhances invasiveness and motility / B. Brandt, D. Kemming, J. Packeisen // *Endocr. Relat. Cancer* - 2005. - Vol. 12. - P. 823-837. 8. *Callagy G.* Molecular classification of breast carcinomas using tissue microarrays / G. Callagy, E. Cattaneo, Y. Daigo // *Diagn. Mol. Pathol.* - 2003. - Vol. 12. - P. 27-34. 9. *Clarke C.E.L.* SELDI-TOF-MS proteomics of breast cancer / C.E.L. Clarke, J.A. Buckley, E.T. Fung // *Clin. Chem. Lab. Med.* - 2005. - Vol. 43. - P. 1314-1320. 10. *Fowler L.J.* Fine-needle aspiration in PreservCyt: a novel and reproducible method for possible ancillary proteomic pattern expression of breast neoplasms by SELDI-TOF / L.J. Fowler, M.O. Lovell, E. Izbicka // *Mod. Pathol.* - 2004. - Vol. 17. - P. 1012-1020. 11. *Franzen B.* Analysis of polypeptide expression in benign and malignant human breast lesions: down-regulation of cytokeratins / B. Franzen, S. Linder, A.A. Alaiya // *Br. J. Cancer* - 1996. - Vol. 74. - P. 1632-1638. 12. *Franzen B.* Assessment of homogeneity in polypeptide expression in breast carcinomas shows widely variable expression in highly malignant tumors / B. Franzen, G. Auer, A.A. Alaiya // *Int. J. Cancer* - 1996. - Vol. 69. - P. 408-414. 13. *Ginestier C.* Loss of FHIT protein expression is a marker of adverse evolution in good prognosis localized breast cancer / C. Ginestier, V.J. Bardou, C. Popovici // *Int. J. Cancer* - 2003. - Vol. 107. - P. 854-862. 14. *Goldhirsch A.* Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer / A. Goldhirsch, J.H. Glick, R.D. Gelber // *Ann. Oncol.* - 2005. - Vol. 16. - P. 1569-1583. 15. *Goncalves A.* Postoperative serum proteomic profiles may predict metastatic relapse in high-risk primary breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy / A. Goncalves, B. Esterni, F. Bertucci // *Oncogene* - 2006. - Vol. 25. - P. 981-989. 16. *Haab B.B.* Antibody arrays in cancer research / B.B. Haab // *Mol. Cell. Proteomics* - 2005. - Vol. 4. - P. 377-383. 17. *Hedenfalk I.* Gene-expression profiles in hereditary breast cancer / I. Hedenfalk, D. Duggan, Y. Chen // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 344. - P. 539-548. 18. *Heike Y.* Identification of serum proteins related to adverse effects induced by docetaxel infusion from protein expression profiles of serum using SELDI ProteinChip system / Y. Heike, S. Osumi // *Anticancer Res.* - 2001. - Vol. 21. - P. 129-134. 19. *Heike Y.* Identification of serum proteins related to adverse effects induced by

docetaxel infusion from protein expression profiles of serum using SELDI ProteinChip system / Y. Heike, M. Hosokawa, S. Osumi // *Anticancer Res.* - 2005. - Vol. 25. - P. 1197-1203. 20. *Hu Y.* SELDI-TOF-MS: the proteomics and bioinformatics approaches in the diagnosis of breast cancer / Y. Hu, S. Zhang, J. Yu // *Breast cancer* - 2005. - Vol. 14. - P. 250-255. 21. *Issaq H.J.* The SELDI-TOF MS approach to proteomics: protein profiling and biomarker identification / H.J. Issaq, T.D. Veenstra, T.P. Conrads // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2002. - Vol. 292. - P. 587-592. 22. *Jacquemier J.* Protein expression profiling identifies subclasses of breast cancer and predicts prognosis / J. Jacquemier, C. Ginestier, J. Rougemont // *Cancer Res.* - 2005. - Vol. 65. - P. 767-779. 23. *Jacquemier J.* Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype / J. Jacquemier, L. Padovani, L. Rabayrol // *J. Pathol.* - 2005. - Vol. 207. - P. 260-268. 24. *Kononen J.* Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens / J. Kononen, L. Bubendorf, A. Kallioniemi // *Nat. Med.* - 1998. - Vol. 4. - P. 844-847. 25. *Koopmann J.* Serum diagnosis of pancreatic adenocarcinoma using surface-enhanced laser desorption and ionization mass spectrometry / J. Koopmann, Z. Zhang, N. White // *Clin. Cancer Res.* - 2004. - Vol. 10. - P. 860-868. 26. *Kozak K.R.* Identification of biomarkers for ovarian cancer using strong anion-exchange ProteinChips: potential use in diagnosis and prognosis / K.R. Kozak, M.W. Amneus, S.M. Pusey // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* - 2003. - Vol. 100. - P. 12343-12348. 27. *Li J.* Proteomics and bioinformatics approaches for identification of serum bio markers to detect breast cancer / J. Li, Z. Zhang, J. Rosenzweig // *Clin. Chem.* - 2002. - Vol. 48. - P. 1296-1304. 28. *Makretsov N.A.* Hierarchical clustering analysis of tissue microarray immunostaining data identifies prognostically significant groups of breast carcinoma / N.A. Makretsov, D.G. Huntsman, T.O. Nielsen // *Clin. Cancer Res.* - 2004. - Vol. 10. - P. 6143-6151. 29. *Makretsov N.A.* Hierarchical clustering analysis of tissue microarray immunostaining data identifies prognostically significant groups of breast carcinoma / N.A. Makretsov, D.G. Huntsman, T.O. Nielsen // *Clin. Cancer Res.* - 2004. - Vol. 10. - P. 6143-6151. 30. *Martin K.J.* Linking gene expression patterns to therapeutic groups in breast cancer / K.J. Martin, B.M. Kritzman, L.M. Price // *Cancer Res.* - 2000. - Vol. 60. - P. 2232-2238. 31. *Matta A.* Prognostic Significance of Head-and-Neck Cancer Biomarkers Previously Discovered and Identified Using iTRAQ-Labeling and Multidimensional Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry / A. Matta, L.V. Desouza, N.K. Shukla // *J. Proteome Res.* - 2008. - Vol. 7, № 5. - P. 2078-2087. 32. *Mehra R.* Identification of GAT A3 as a breast cancer prognostic marker by global gene expression meta-analysis / R. Mehra, S. Varambally, L. Ding // *Cancer Res.* - 2005. - Vol. 65. - P. 11259-11264. 33. *Moch H.* High-throughput tissue microarray analysis to evaluate genes uncovered by cDNA microarray screening in renal cell carcinoma / H. Moch, P. Schraml, L. Bubendorf // *Am. J. Pathol.* - 1999. - Vol. 154. - P. 981-986. 34. *Moreira J.M.* Down-regulation of the tumor suppressor protein 14-3-3 is a sporadic event in cancer of the breast / J.M. Moreira, G. Ohlsson, F.E. Rank // *Mol. Cell. Proteomics* - 2005. - Vol. 4. - P. 555-569. 35. *Moyano J.V.* B-crystallin is a novel oncoprotein that predicts poor clinical outcome in breast cancer / J.V. Moyano, J.R. Evans, F. Chen // *J. Clin. Investig.* - 2006. - Vol. 116. - P. 261-270. 36. *Nevalainen M.T.* Signal transducer and activator of transcription-5 activation and breast cancer prognosis / M.T. Nevalainen, J. Xie, J. Torhorst // *J. Clin. Oncol.* - 2008. - Vol. 22. - P. 2053-2060. 37. *Nurcombe V.* Proteomics of breast cancer for marker discovery and signal pathway profiling / V. Nurcombe, J.P. Peyrat // *Proteomics* - 2001. - Vol. 1. - P. 1216-1232. 38. *O'Farrell P.H.* High resolution two-dimensional electrophoresis of proteins / P.H. O'Farrell // *J. Biol. Chem.* - 1975. - Vol. 250. - P. 4007-4021. 39. *Oode K.* The development of a cell array and its combination with laser-scanning cytometry allows a high-throughput analysis of nuclear DNA content / K. Oode, T. Furuya, K. Harada // *Am. J. Pathol.* - 2000. - Vol. 157. - P. 723-728. 40. *Paulick M.G.* Application of activity-based probes to the study of enzymes involved in cancer progression / M.G. Paulick, M. Bogyo // *Curr. Opin. Genet. Dev.* - 2008. - Vol. 12. - P. 240-249. 41. *Petricoin E.F.* SELDI-TOF-based serum proteomic pattern diagnostics for early detection of cancer / E.F. Petricoin, L.A. Liotta // *Curr. Opin. Biotechnol.* - 2004. -

- Vol. 15. – P. 24 -30. 42. *Pitteri S.J.* Plasma proteome profiling of a mouse model of breast cancer identifies a set of up-regulated proteins in common with human breast cancer cells / S.J. Pitteri, V.M. Faca, K.S. Kelly-Spratt // *J. Proteome Res.* – 2008. – Vol. 4, № 7. – P. 1481-1489. 43. *Posadas E.M.* Proteomic analysis for the early detection and rational treatment of cancer-realistic hope? / E. M. Posadas, F. Simpkins, L.A. Liotta // *Ann. Onc.* – 2005. – Vol. 16, № 1. – P. 16 - 22. 44. *Richter J.* High-throughput tissue microarray analysis of cyclin E gene amplification and overexpression in urinary bladder cancer / J. Richter, U. Wagner, J. Kononen // *Am. J. Pathol.* – 2000. – Vol. 157. – P. 787 -794. 45. *Ricolleau G.* Surface-enhanced laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry protein profiling identifies ubiquitin and ferritin light chain as prognostic biomarkers in node-negative breast cancer tumors / G. Ricolleau, C. Charbonnel, L. Lode // *Proteomics* - 2006. - Vol. 6. – P. 1963 – 1975. 46. *Sauter E.R.* Proteomic analysis of nipple aspirate fluid using SELDI-TOF-MS / E.R. Sauter, S. Shan, J.E. Hewett // *Int. J. Cancer* - 2005. - Vol. 116. – P. 451 -458. 47. *Sauter E.R.* Proteomic analysis of nipple aspirate fluid using SELDI-TOF-MS / E.R. Sauter, S. Shan, J.E. Hewett // *Int. J. Cancer* - 2002. - Vol. 114. – P. 791 -796. 48. *Sauter E.R.* Proteomic analysis of nipple aspirate fluid to detect biologic markers of breast cancer / E.R. Sauter, W. Zhu, X.J. Fan // *Br. J. Cancer* - 2002. - Vol. 86. – P. 1440 – 1443. 49. *Simon R.* KIT (CD117)-positive breast cancers are infrequent and lack KIT gene mutations / R. Simon, S. Panussis, R. Maurer // *Clin. Cancer Res.* - 2004. - Vol. 10. – P. 178 -183. 50. *Simon R.* Patterns of her-2/neu amplification and overexpression in primary and metastatic breast cancer / R. Simon, A. Nocito, T.V. Hubscher // *Natl. Cancer Inst.* - 2001. - Vol. 93. – P. 1141 – 1146. 51. *Sotiriou C.* Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study / C. Sotiriou, S.Y. Neo, L.M. McShane // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2003. - Vol. 100. – P. 10393 -10398. 52. *Spizzo G.* High Ep-CAM expression is associated with poor prognosis in node-positive breast cancer / G. Spizzo, P. Went, S. Dirnhofer // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2004. - Vol. 86. – P. 207 -213. 53. *Stewart N.A.* Sample preparation for mass spectrometry analysis of formalin-fixed paraffin-embedded tissue: proteomic analysis of formalin-fixed tissue / N.A. Stewart, T.Q. // *Methods Mo. Biol.* – 2008. - Vol. 425. – P. 131-138. 54. *Torhorst L.* Tissue microarrays for rapid linking of molecular changes to clinical endpoints / L. Torhorst, C. Bucher, J. Kononen // *Am. J. Pathol.* - 2001. - Vol. 159. – P. 2249 -2256. 55. *Unlu M.* Difference gel electrophoresis: a single gel method for detecting changes in protein extracts / M. Unlu, M.E. Morgan, J.S. Minden // *Electrophoresis* - 1997. - Vol. 18. – P. 2071 -2077. 56. *Vercoutter-Edouart A.S.* Proteomic analysis reveals that 14-3-3 is down-regulated in human breast cancer cells / A.S. Vercoutter-Edouart, J. Lemoine, X. Le Bourhis // *Cancer Res.* - 2001. - Vol. 10061. – P. 76 -80. 57. *Vlahou A.* A novel approach toward development of a rapid blood test for breast cancer / A. Vlahou, C. Laronga, L. Wilson // *Clin. Breast Cancer* - 2003. - Vol. 4. – P. 03 -209. 58. *Wan W.H.* A rapid and efficient method for testing immunohistochemical reactivity of monoclonal antibodies against multiple tissue samples simultaneously / W.H. Wan, M.B. Fortuna, P. Furmanski // *Immunol. Methods* – 1987. - Vol. 103. – P. 121 -129. 59. *Wulfskuhle J.D.* New approaches to proteomic analysis of breast cancer / J.D. Wulfskuhle, K.C. McLean, C.P. Paweletz // *Proteomics* - 2001. - Vol. 1. – P. 1205 – 1215. 60. *Wulfskuhle J.D.* Proteomics of human breast ductal carcinoma in situ / J.D. Wulfskuhle, D.C. Sgroi, H. Krutzsch // *Cancer Res.* - 2002. - Vol. 62. – P. 6740 -6749. 61. *Zhou L.* Identification of metastasis-associated proteins of ovarian cancer by proteomics / L. Zhou, X.F. Yang, Y. Wang // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* – 2007. - Vol. 36, № 12. – P. 814-818.

**ПРОТЕОМНЫЕ ИСЛЕДОВАНИЯ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОЙ
ЛИТЕРАТУРЫ**

*Л. И. Бизер, Р. В. Сенишович, О. Г. Ушенко,
В. П. Унгуриан, И. А. Ткач, Ю. В. Семезен*

Резюме. При раке молочной железы протеомные методики важные для диагностики, прогнозирования, выбора метода лечения.

Ключевые слова: рак, молочная железа, протеомика.

**PROTEOMIC INVESTIGATION
OF BREAST CANCER**

*L. I. Bizer, R. V. Seniutovych,
O. H. Ushenko, V. P. Ungurian*

Abstract. Proteomic methods in case of breast cancer are significant for diagnostics, prediction of choice of the method of treatment.

Key words: cancer, mammary gland, proteomics.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Iv.Fedcovich National University (Chernivtsi)**

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №2. -P.80-83.
Надійшла до редакції 26.05.2009

Рецензент – проф. І. С. Давиденко