

Estrogen and Progesterone Receptor in Canine Mammary Tissues

Sukanya Manee-in*

Faculty of Veterinary Science, Mahidol University, Salaya, Nakorn Pathom, 73170

*Corresponding author, E-mail address: vssukanya@staff2.mahidol.ac.th

Abstract

Estrogen and progesterone receptors were found in normal and tumoral canine mammary tissues. The expressions of both receptors are regulated by estrogen and progesterone. Estrogen functions as an up-regulation effect on estrogen and progesterone receptors, whereas progesterone shows a down-regulation effect. The different results in the expression of estrogen and progesterone receptors in the tissues of canine mammary tumor were reported and cannot be used as prognostic parameters. However, the studies of sex hormone manipulation might be important for hormone-dependent mammary tumors.

Keywords: Estrogen receptor, Progesterone receptor, Canine, Mammary

ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนในเนื้อเยื่อเต้านมสุนัข

สุกัญญา มณีอินทร์*

คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ต.ศาลายา อ.พุทธมณฑล จ.นครปฐม 73170

*ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address: vssukanya@staff2.mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน และตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน พบได้ในเนื้อเยื่อเต้านมสุนัข ทั้งในเนื้อเยื่อของเต้านมปกติ และเนื้องอกเต้านม การแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนทั้งสองชนิดอยู่ภายใต้อิทธิพลของฮอร์โมนเอสโตรเจน และโปรเจสเตอโรน โดยฮอร์โมนเอสโตรเจนทำหน้าที่เพิ่มการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดอัลฟาและตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน ส่วนฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนทำหน้าที่ลดการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนทั้งสองชนิด รูปแบบการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนในเนื้องอกเต้านมของสุนัข ยังมีความแตกต่างกันและไม่สามารถนำมาใช้ในการพยากรณ์โรคได้ อย่างไรก็ตาม การใช้ฮอร์โมนอาจจะเป็นประโยชน์ในการรักษาเนื้องอกเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมน

คำสำคัญ : ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน สุนัข เต้านม

บทนำ

เนื้องอกเต้านมเป็นเนื้องอกที่พบบ่อยที่สุดในสุนัขเพศเมีย (Fanton and Withrow 1981) มีการสันนิษฐานถึงสาเหตุของการเกิดเนื้องอกเต้านมในสุนัขว่าอาจเกิดจากอิทธิพลของฮอร์โมนเพศ คือ เอสโตรเจน และโปรเจสเตอโรน (Schneider et al. 1969) ซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนสมมติฐานนี้ว่าการทำหมันสุนัขก่อนถึงวัยเจริญพันธุ์สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดเนื้องอกเต้านมในสุนัขได้ (Schneider et al. 1969 ; Yamagami et al. 1996) ดังนั้นฮอร์โมนเอสโตรเจน และโปรเจสเตอโรนที่ผลิตออกมาในระหว่างวงจรการเป็นสัดจึงอาจเป็นสาเหตุสำคัญในการเกิดเนื้องอกเต้านมในสุนัข

การออกฤทธิ์ของฮอร์โมนเอสโตรเจน และโปรเจสเตอโรนต่ออวัยวะเป้าหมายนั้น ฮอร์โมนจะต้องจับกับตัวรับฮอร์โมนที่จำเพาะกับฮอร์โมนชนิดนั้นๆ (Brosens et al. 2004) ซึ่งมีการศึกษาพบการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนในเนื้อเยื่อเต้านมปกติ และเนื้องอกเต้านมของสุนัข (Donnay et al. 1995; Gerald

et al. 2000 ; Graham et al. 1999; Hamilton et al. 1977; MacEwen et al. 1982; Manee-in et al. 2009a; Nieto et al. 2000) การแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนทั้งสองชนิดนี้สามารถนำมาเป็นปัจจัยหนึ่งในการพยากรณ์โรคในกรณีที่เป็นเนื้องอกเต้านมได้ โดยในคนที่เนื้องอกเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนในปริมาณมากจะมีการพยากรณ์โรคที่ดี (Jensen and Desombre 1997) และเนื้องอกเต้านมของสุนัขที่มีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน และโปรเจสเตอโรนมีแนวโน้มในการพยากรณ์โรคที่ดีเช่นกัน (Martin de las Mulas et al. 2004; Sartin et al. 1992)

ลักษณะทางกายวิภาคและจุลกายวิภาคของเต้านมสุนัข

เต้านมสุนัขอยู่บริเวณส่วนล่างของลำตัว (ventral) โดยแยกออกจากกันเป็น 2 ด้าน ซ้ายและขวา ซึ่งแต่ละด้านประกอบด้วยเต้านม 5 เต้า มีชื่อเรียกตามตำแหน่งจากเต้าที่ 1 ไปจนถึงเต้าที่ 5 ได้แก่ cranial thoracic, caudal thoracic,

cranial abdominal, caudal abdominal และ inguinal mammary gland ตามลำดับ โดยมีเส้นเลือดและต่อมน้ำเหลืองที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ cranial และ caudal superficial epigastric arteries และ veins รวมถึง axillary และ superficial inguinal lymph nodes (Hoffer 1974)

เมื่อพิจารณาถึงลักษณะทางจุลกายวิภาค เต้านมสุนัขประกอบด้วย ท่อน้ำนม (duct) ต่อมน้ำนม (alveolar) ซึ่งประกอบด้วยเซลล์เยื่อบุเรียงตัวอยู่บริเวณผิวของท่อ (ductal epithelium) และต่อมน้ำนม (alveolar epithelium) และส่วนพวย (stroma) ซึ่งมีเนื้อเยื่อเกี่ยวพันและเนื้อเยื่อไขมันเป็นส่วนประกอบ (Nelson and Kelly 1974)

การออกฤทธิ์ของฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนต่อเนื้อเยื่อเต้านม

เมื่อแรกเกิดจนถึงวัยก่อนวัยเจริญพันธุ์ เต้านมของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจะยังพัฒนาไม่เต็มที่และมีการเจริญที่สัมพันธ์กับการเจริญเติบโตของร่างกาย จนกระทั่งเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองและรังไข่จะกระตุ้นให้เกิดการเจริญพัฒนาอย่างรวดเร็วในช่วงแรกของเนื้อเยื่อเต้านม ส่วนการเปลี่ยนแปลงของเต้านมในช่วงที่สองจะเกิดในขณะที่มีการตั้งท้อง (Anderson and Clarke 2004; Shyamala et al. 2002) เต้านมของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทุกชนิดประกอบไปด้วยเซลล์หลายชนิด เช่น เซลล์เยื่อที่อยู่ภายในเนื้อเยื่อไขมัน โดยเซลล์เยื่อนี้เป็นเซลล์ของเต้านมที่มีการงอกขยาย (Anderson and Clarke 2004) ซึ่งฮอร์โมนเอสโตรเจน และโปรเจสเตอโรนเป็นสเตียรอยด์ฮอร์โมนที่สร้างจากรังไข่ มีหน้าที่กระตุ้นให้เกิดการเจริญของเซลล์เยื่อเต้านมในสภาวะปกติ และการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนทั้งสองชนิดนี้ ต้องอาศัยการจับกันของฮอร์โมนกับตัวรับฮอร์โมนที่จำเพาะ (Anderson and Clarke 2004; Brosens et al. 2004; Weihua et al. 2003) โดยฮอร์โมนเอสโตรเจนทำหน้าที่กระตุ้นให้เกิดการเจริญของท่อน้ำนมในช่วงวัยเจริญพันธุ์ ส่วนฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนทำหน้าที่ทำให้เกิดการเจริญ และพัฒนาต่อมน้ำนมในระหว่างการตั้งท้องเพื่อให้พร้อมสำหรับการหลั่งน้ำนม (Shyamala 1997)

ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน

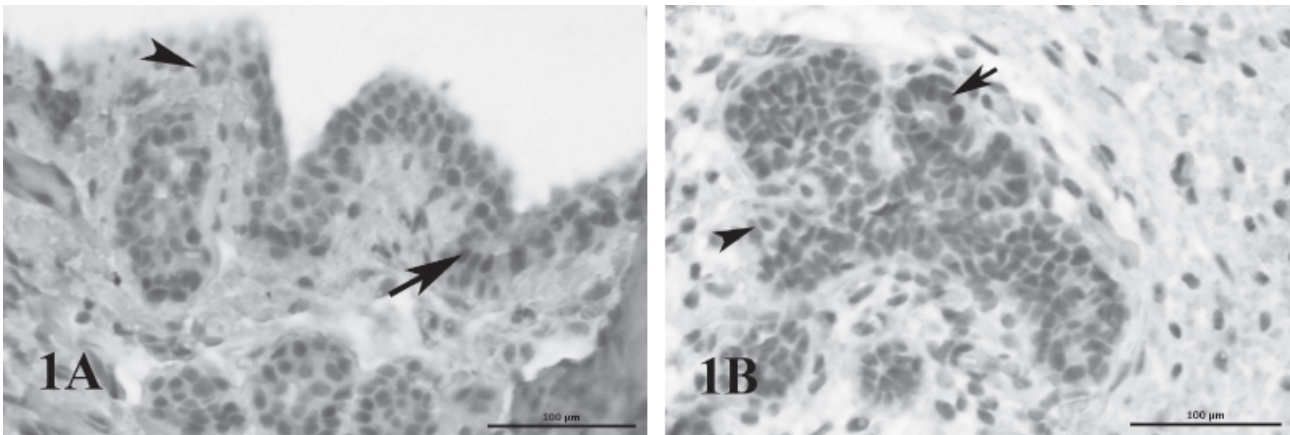
ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนแบ่งได้เป็นสองชนิด คือ ชนิดอัลฟา (ER α) และเบต้า (ER β) ซึ่งตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนทั้งสองชนิดนี้ประกอบด้วยยีนที่แตกต่างกัน แต่สามารถจับกับ

ฮอร์โมนเอสโตรเจนได้เป็นอย่างดี (Brosens et al. 2004) ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนทั้งสองชนิดจะมีตำแหน่งที่อยู่ต่างกัน โดยชนิดอัลฟาพบได้ที่มดลูก เต้านม รก ตับ ระบบประสาทส่วนกลาง ระบบหัวใจและหลอดเลือด กระดูก ส่วนชนิดเบต้าพบได้ที่ ต่อมน้ำนม อวัยวะ รังไข่ ต่อมน้ำนม ต่อมชัชรอยด์ พาราไทรอยด์ ต่อมน้ำนม ตับอ่อน ผนังหัวใจ และทางเดินปัสสาวะ (Weihua et al. 2003) และมีรายงานว่าตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดอัลฟา มีความสำคัญต่อการกระตุ้นให้มีการเจริญพัฒนาของอวัยวะเป้าหมายมากกว่าชนิดเบต้า (Bocchinfuso and Korach 1997)

รายงานการวิจัยที่ผ่านมาพบการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ชนิดอัลฟาในเนื้อเยื่อเต้านมปกติ และเนื้องอกเต้านมของสุนัข (Donnay et al. 1995; Gerald et al. 2000; Graham et al. 1999; Hamilton et al. 1977; MacEwen et al. 1982; Manee-in et al. 2009; Nieto et al. 2000) ที่บริเวณเซลล์เยื่อของท่อน้ำนมและต่อมน้ำนม และพบตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดเบต้าในเนื้อเยื่อเต้านมปกติ และเนื้องอกเต้านมสุนัขเช่นกัน (Martin de las Mulas et al. 2004) นอกจากนี้ ยังพบว่าอิทธิพลของฮอร์โมนเอสโตรเจน และโปรเจสเตอโรนควบคุม การแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดอัลฟาในเนื้อเยื่อเต้านมสุนัข โดยฮอร์โมนเอสโตรเจนทำหน้าที่เพิ่มการแสดงออก (up-regulation) ส่วนฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนทำหน้าที่ลดการแสดงออก (down-regulation) จากการศึกษาของ Manee-in และคณะ (2009c) พบว่าการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดอัลฟา ในเนื้อเยื่อเต้านมสุนัข มีคะแนนต่ำที่สุดในช่วงกลางของระยะไดเอสตรัส ซึ่งเป็นช่วงที่มีระดับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนสูง ในขณะที่ในระยะโปรเอสตรัสและเอสตรัสซึ่งมีระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนสูง พบว่าการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดอัลฟา มีคะแนนสูงกว่าในระยะอื่นของวงจรการเป็นสัด (รูปที่ 1) และมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยการฝังฮอร์โมน GnRH agonist ชนิดออกฤทธิ์นาน เข้าได้ผนังสุนัข พบว่าในช่วงที่มีการกระตุ้นให้เกิดการเป็นสัดซึ่งมีระดับของฮอร์โมนเอสโตรเจนสูงในกระแสเลือด จะมีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนเพิ่มมากขึ้น (Manee-in et al. 2009b)

ตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน

ตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนมีอยู่สองชนิด คือ ชนิดเอ (PR-A) และชนิดบี (PR-B) ซึ่งตัวรับฮอร์โมน



รูปที่ 1 แสดงตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดอัลฟาในเนื้อเยื่อเต้านมสุนัขในระยะเอสตรัส (รูปที่ 1A) และช่วงกลางของระยะไดเอสตรัส (รูปที่ 1B) ลูกศรชี้แสดงบริเวณที่เป็นผลบวก หัวลูกศรแสดงบริเวณที่เป็นผลลบ

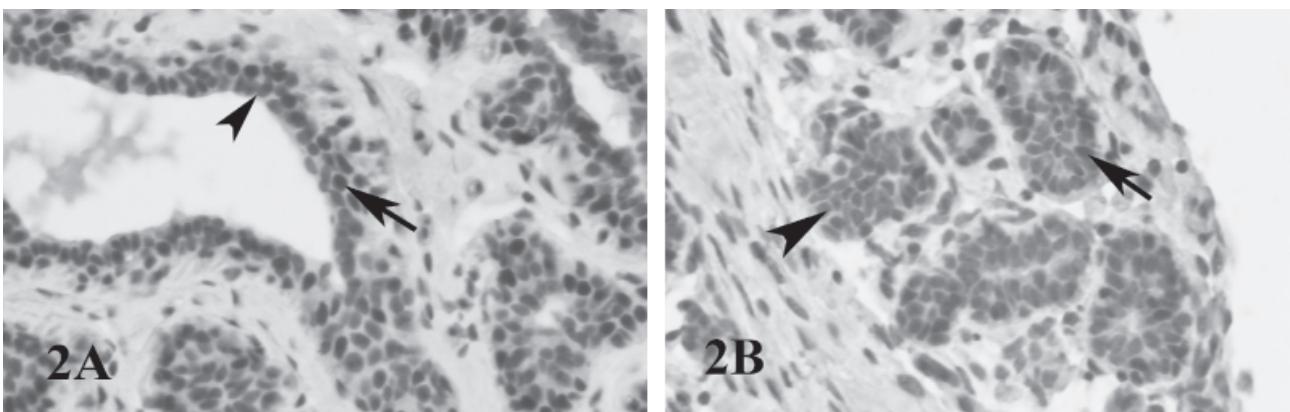
โปรเจสเทอโรนทั้งสองชนิดประกอบด้วยยีนตัวเดียวกัน (Brosens et al. 2004) โดยในเนื้อเยื่อเต้านมสุนัขพบการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเทอโรนทั้งสองชนิด (Lantinga-van Leeuwen et al. 2000)

ฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเทอโรน ควบคุมการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเทอโรน เช่นเดียวกับตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดอัลฟา โดย Manee-in และคณะ (2009c) พบว่าการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเทอโรนในเนื้อเยื่อเต้านมสุนัขที่บริเวณเซลล์เยื่อของท่อน้ำนมและต่อมน้ำนมในระยะต่างๆของวงรอบการเป็นสัด มีรูปแบบคล้ายกับการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดอัลฟา โดยพบการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเทอโรนมีคะแนนสูงในระยะโปรเอสตรัส และมีคะแนนต่ำในช่วงกลางของระยะไดเอสตรัส (รูปที่ 2)

และมีความสัมพันธ์เชิงลบกับระดับฮอร์โมนโปรเจสเทอโรนในกระแสเลือดสุนัข

บทบาทของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน และโปรเจสเทอโรนที่เกี่ยวข้องกับเนื้องอกเต้านมในคนและสุนัข

ในปัจจุบันการรักษามะเร็งเต้านมในคนได้มีการใช้ฮอร์โมนในการรักษา ดังนั้นการตรวจหาตัวรับฮอร์โมนในเนื้อเยื่อมะเร็งจึงมีความจำเป็นในการพยากรณ์โรค โดยการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนทั้งสองชนิด สามารถใช้ในการพยากรณ์โรคและการตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้ฮอร์โมน พบว่ากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเทอโรน จะมีระยะเวลาการมีชีวิตรอดที่ยาวนานกว่ากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่มีตัวรับฮอร์โมนทั้งสองชนิด (Iwase et al. 2003; Pichon et al. 1980)



รูปที่ 2 แสดงตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเทอโรนในเนื้อเยื่อเต้านมสุนัขในระยะโปรเอสตรัส (รูปที่ 2A) และช่วงกลางของระยะไดเอสตรัส (รูปที่ 2B) ลูกศรชี้แสดงบริเวณที่เป็นผลบวก หัวลูกศรแสดงบริเวณที่เป็นผลลบ

สำหรับสุนัข การนำการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนทั้งสองชนิดมาใช้ในการพยากรณ์โรคในกรณีที่เป็นเนื้องอกเต้านม ยังไม่สามารถสรุปได้ เนื่องจากผลการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนทั้งสองชนิดในเนื้องอกเต้านมมีความแตกต่างกันมากทั้งในด้านวิธีการตรวจที่ต่างกันและกลุ่มตัวอย่างที่หลากหลาย (Donnay et al. 1995; Geraldles et al. 2000; Graham et al. 1999; Hamilton et al. 1977; MacEwen et al. 1982; Manee-in et al. 2009a; Nieto et al., 2000) นอกจากนี้ การใช้ฮอร์โมนเข้ามาช่วยในการรักษาเนื้องอกเต้านมในสุนัขยังไม่เป็นที่แพร่หลาย และยังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาวิจัย อย่างไรก็ตาม เพื่อการพัฒนาประสิทธิภาพการรักษาเนื้องอกเต้านมในสุนัข การใช้ฮอร์โมนในการรักษาเนื้องอกเต้านมชนิดที่มีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมน เช่น การให้สารสังเคราะห์ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของฮอร์โมนเอสโตรเจน หรือยับยั้งการทำงานของโปรเจสเตอโรน รวมไปถึงฮอร์โมนสังเคราะห์ที่ก่อกำเนิดของ hypothalamic-pituitary-axis เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ที่น่าสนใจและควรทำการศึกษาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Anderson E., and Clarke R. B. (2004). Steroid receptors and cell cycle in normal mammary epithelium. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 9 : 3-13.
- Bocchinfuso W. P., and Korach K. S. (1997). Mammary gland development and tumorigenesis in estrogen receptor knockout mice. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2: 323-334.
- Brosens J. J., Tullet J., Varshochi R., and Lam E. W. (2004). Steroid receptor action. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 18: 265-283.
- Donnay I., Rauis J., Devleeschouwer N., Wouters-Ballman P., Leclercq G., and Verstegen J. (1995). Comparison of estrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues from dogs. *Am J Vet Res*, 56: 1188-1194.
- Fanton J. W., and Withrow S. J. (1981). Canine Mammary Neoplasia: An Overview. *California Vet*, 7: 12-16.
- Geraldles M., Gartner F., and Schmitt F. (2000). Immunohistochemical study of hormonal receptors and cell proliferation in normal canine mammary glands and spontaneous mammary tumours. *Vet Rec*, 146: 403-406.
- Graham J. C., O'Keefe D. A., and Gelberg H. B. (1999). Immunohistochemical assay for detecting estrogen receptors in canine mammary tumors. *Am J Vet Res*, 60: 627-630.
- Hamilton J. M., Else R. W., and Forshaw P. (1977). Oestrogen receptors in canine mammary tumours. *Vet Rec*, 101: 258-260.
- Hoffer R. E. (1974). Skin and its adnexa, burns. In J. Archibald (Ed.), *Canine surgery*, California: American veterinary publications, Inc. 107-129.
- Iwase H., Zhang Z., Omoto Y., Sugiura H., Yamashita H., Toyama T., Iwata H., and Kobayashi S. (2003). Clinical significance of the expression of estrogen receptors alpha and beta for endocrine therapy of breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 52 Suppl 1: S34-38.
- Jensen E. V., and Desombre E. R. (1997). Steroid hormone binding and hormone receptors. *Cancer medicine*, Baltimore: Williams & Wilkins. 1049-1065.
- Lantinga-van Leeuwen I. S., van Garderen E., Rutteman G. R., and Mol J. A. (2000). Cloning and cellular localization of the canine progesterone receptor: co-localization with growth hormone in the mammary gland. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 75: 219-228.
- MacEwen E. G., Patnaik A. K., Harvey H. J., and Panko W. B. (1982). Estrogen receptors in canine mammary tumors. *Cancer Res*, 42: 2255-2259.
- Manee-in S., Srisuwatanasagul S., Lohachit C., and Sirivaidyapong, S. (2009a). The number of ER α and PR in the mammary glands of bitches with and without tumor mass using immunohistochemical assay. *Comparative Clinical Pathology*, 18(3): 221-227.
- Manee-in S., Srisuwatanasagul S., Lohachit C., Suwimonteerabutr J., and Sirivaidyapong, S. (2009b). The effect of a long-acting GnRH agonist (deslorelin) on estrogen receptor alpha (ER α) and progesterone receptor (PR) in canine mammary tissue. *Thai J. Vet Med.*, 39(1): 31-40.

- Manee-in S., Srisuwatanasagul, S., Lohachit, C., Suwimonterabutr, J. and Sirivaidyapong, S. (2009c). Estrogen receptor alpha (ER?) and progesterone receptor (PR) in the mammary gland of bitches during different stages of estrous cycle. (Manuscript accepted for publication in *Comparative Clinical Pathology*, doi 10.1007/s00580-009-0847-2).
- Martin de las Mulas J., Ordas J., Millan M. Y., Chacon F., De Lara M., Espinosa de los Monteros A., Reymundo C., and Jover A. (2004). Immunohistochemical expression of estrogen receptor beta in normal and tumoral canine mammary glands. *Vet Pathol*, 41: 269-272.
- Nelson L.W., and Kelly W.A. (1974). Changes in canine mammary gland histology during the estrous cycle. *Toxicol Appl Pharmacol*, 27: 113-122.
- Nieto A., Pena L., Perez-Alenza M. D., Sanchez M. A., Flores J. M. and Castano M. (2000). Immunohistologic detection of estrogen receptor alpha in canine mammary tumors: clinical and pathologic associations and prognostic significance. *Vet Pathol*, 37: 239-247.
- Pichon M. F., Pallud C., Brunet M., and Milgrom E. (1980). Relationship of presence of progesterone receptors to prognosis in early breast cancer. *Cancer Res*, 40: 3357-3360.
- Sartin E. A., Barnes S., Kwapien R. P., and Wolfe L. G. (1992). Estrogen and progesterone receptor status of mammary carcinomas and correlation with clinical outcome in dogs. *Am J Vet Res*, 53: 2196-2200.
- Schneider R., Dorn C. R., and Taylor D. O. (1969). Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *J Natl Cancer Inst*, 43: 1249-1261.
- Shyamala G., (1997). Roles of Estrogen and Progesterone in Normal Mammary Gland Development - Insights from Progesterone Receptor Null Mutant Mice and In Situ Localization of Receptor Trends in *Endocrinology and Metabolism*, 8: 34-39
- Shyamala G., Chou Y. C., Louie S. G., Guzman R. C., Smith G. H., and Nandi S. (2002). Cellular expression of estrogen and progesterone receptors in mammary glands: regulation by hormones, development and aging. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 80: 137-148.
- Weihua Z., Andersson S., Cheng G., Simpson E. R., Warner, M. and Gustafsson J. A. (2003). Update on estrogen signaling. *FEBS Lett*, 546: 17-24.
- Yamagami T., Kobayashi T., Takahashi K., and Sugiyama M. (1996). Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. *J Vet Med Sci*, 58: 1079-1083.