

ПРЕДИКТИВНАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭКСПРЕССИИ И АБЕРРАЦИЙ ЧИСЛА КОПИЙ ДНК ГЕНОВ ХИМИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.А. Здерева, М.М. Цыганов, Н.В. Литвяков, М.К. Ибрагимова

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия

Аннотация

Все чаще исследователи сосредотачиваются на чувствительности опухолей молочной железы (РМЖ) к определенным химиотерапевтическим препаратам и персонализируют исследования на основе оценки этой чувствительности. Одним из таких персонализированных подходов является оценка экспрессии гена химиотерапии и аберраций в количестве копий ДНК — делеций и амплификации, оказывающие влияние на активность гена. Комплексная оценка экспрессии генов химиопрепаратов важна не только для понимания гетерогенности и молекулярной биологии РМЖ, но и для получения более точного прогноза заболевания. Таким образом, целью работы является анализ связи экспрессии генов химиочувствительности *ERCC1*, *RRM1*, *TOP1*, *TOP2α*, *TUBB3*, *TYMS*, *GSTP1* с эффектом неoadъювантной химиотерапии (НХТ).

Ключевые слова: рак молочной железы, экспрессия гена, аберрация гена, неoadъювантная химиотерапия, выживаемость.

Главной задачей для персонализации лечения онкологических больных является установление устойчивости и чувствительности к конкретным химиотерапевтическим препаратам [1]. Для выполнения этой задачи в опухолевой ткани возможно определение маркеров химиочувствительности. Экспрессия некоторых генов в опухолевой ткани связана с химиорезистентностью и прогнозом у пациенток с раком молочной железы. Повышенное внимание представляют исследования по изучению хромосомных аберраций в локусах данных генов, оказывающие влияние на уровень экспрессии генов [2].

Материалы и методы. Было обследовано 97 пациенток с морфологически верифицированным диагнозом РМЖ люминального В подтипа и клинической стадией ПА–ШВ. Для анализа аберраций числа копий (CNA) проводили микроматричный анализ на ДНК-чипах высокой плотности CytoScan™ HD Array фирмы Affymetrix (USA). Для биоинформатического анализа использовалась программа «Chromosome Analysis Suite 4.0». Уровень экспрессии определяли при помощи ОТ-ПЦР. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Мейера.

Результаты. Выявлено, что у пациенток с наличием объективного ответа на лечение экспрессия гена *RRM1* статистически выше, по сравнению с больными со стабилизацией и прогрессированием ($p=0,04$). Высокие уровни экспрессии генов *TOP2α* и *TYMS* связаны с наличием объективного ответа на проводимое лечение ($p=0,03$). Подобный результат продемонстрирован для гена *TUBB3* у больных, пролеченных таксотером в монорежиме. Высокий уровень экспрессии гена *GSTP1* в биопсии опухоли связан с низкой эффективностью НХТ по схеме СР ($p=0,05$).

Дальнейшее исследование связи присутствия хромосомных аберраций в исследуемых генах химиочувствительности у пациенток с РМЖ выявило, что CNA слабо коррелирует с эффектом НХТ. Пациенты с гиперэкспрессией гена *GSTP1* имеют 100% безметастатическую выживаемость (log-rank test $p=0,02$). По сравнению с нормальной копийностью и

амплификацией гена *RRM1*, у пациенток с наличием делеции данного гена наблюдаются лучшие показатели выживаемости. Наличие амплификации гена *GSTP1* обуславливает высокую выживаемость (5-летняя БМВ 86%), в то время как при делеции данный показатель превышает чуть более 50%.

Заключение. В результате проведенного исследования были получены противоречивые результаты о предиктивной и прогностической роли экспрессии и aberrаций числа копий исследуемых генов химиочувствительности. В будущем оценка данных параметров будет полезна для персонализированного подхода к выбору химиотерапевтических препаратов.

Список литературы

1. Duffy M.J., Crown J.A. Personalized approach to cancer treatment: how biomarkers can help // *Clinical chemist.* – 2008. – Т. 54., №. 11. – С. 1770–1779.
2. Horlings H.M., Lai C., Nuyten D.S., Halfwerk H., Kristel P., Van Beers E., Joosse S.A., Klijn C., Nederlof P.M. Integration of DNA copy number alterations and prognostic gene expression signatures in breast cancer patients // *Clinical Cancer Research.* – 2010. – Т. 16., №. 2. – С. 651-663.

Источник финансирования: работа поддержана грантом РФФ 22-25-00499.

PREDICTIVE AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF EXPRESSION AND ABERRATIONS OF THE DNA COPY NUMBER OF CHEMOSENSITIVITY GENES IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

E.A. Zdereva, M.M. Tsyganov, N.V. Litviakov, M.K. Ibragimova
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy
of Sciences, Tomsk, Russia

Abstract

Increasingly, researchers are focusing on the susceptibility of breast tumors (BC) to certain chemotherapy drugs and personalizing studies based on an assessment of this susceptibility. One such personalized approach is the assessment of chemotherapy gene expression and aberrations in the number of DNA copies — deletions and amplifications that affect gene activity. Comprehensive assessment of gene expression of chemotherapy drugs is important not only for understanding the heterogeneity and molecular biology of breast cancer, but also for obtaining a more accurate prognosis of the disease. Thus, the aim of the work is to analyze the relationship between the expression of chemosensitivity genes *ERCC1*, *RRM1*, *TOP1*, *TOP2 α* , *TUBB3*, *TYMS*, *GSTP1* and the effect of neoadjuvant chemotherapy (NCT).

Keywords: breast cancer, gene expression, gene aberration, neoadjuvant chemotherapy, survival.

References

1. Duffy M.J., Crown J.A. Personalized approach to cancer treatment: how biomarkers can help // *Clinical chemist.* – 2008. – Т. 54., №. 11. – С. 1770–1779.
2. Horlings H.M., Lai C., Nuyten D.S., Halfwerk H., Kristel P., Van Beers E., Joosse S.A., Klijn C., Nederlof P.M. Integration of DNA copy number alterations and prognostic gene expression signatures in breast cancer patients // *Clinical Cancer Research.* – 2010. – Т. 16., №. 2. – С. 651-663.