

пациенток. Прогрессирование процесса (PD) статистически значимо выше в группе больных, получавших монотерапию Арглабином ($22,2 \pm 8,0 \%$) по отношению к пациентам контрольной группы ($2,8 \pm 2,6 \%$) и исследуемой группы 1 ($3,3 \pm 3,3 \%$).

В результате формирования рискованных классов, определены потенциальные маркеры прогноза эффективности терапии. Таким образом, у 91 пациента с частичным регрессом или стабилизацией злокачественного процесса в лимфоузлах обеспечен длительный безрецидивный период в 95 % случаях при комбинации следующих факторов: наличие индекса пролиферации Ki67 < 80, отсутствие экспрессии онкобелков HRAS.

Заключение

На основании вышеизложенного можно сделать заключение, о том, что полученные результаты по определению экспрессии H-Ras онкобелков помогут в достижении наибольшей эффективности при терапии рака молочной железы.

Литература

1. Семиглазов В.Ф. Неoadьювантная системная терапия рака молочной железы. – СПб: 2012.
2. Тюляндин С.А. Первые результаты клинического применения ингибиторов передачи внутриклеточных сигналов // Практическая онкология. – 2015. – № 4. – С. 236–245.
3. Gloria M, Jorge A. Ras protein expression as a marker for breast cancer. *Oncol Lett.* 2016;11:3637–3642.
4. Pylayeva-Gupta Y, et al. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. *Nat Rev Cancer.* 2011;11:761–774.
5. Wright KL, et al. Ras signaling is a key determinant for metastatic dissemination and poor survival of luminal breast cancer patients. *Cancer Res.* 2015;75:4960–4972.

Метилирование гена LTB4R как маркера потенциальной чувствительности трижды негативного рака молочной железы к ингибиторам лейкотриеновых рецепторов

Калинкин А.И.^{1,2}, Сигин В.О.¹, Стрельников В.В.^{1,3}, Игнатова Е.О.⁴, Кекеева Т.В.¹, Немцова М.В.^{1,2}, Залетаев Д.В.^{1,2,3}, Поддубская Е.В.², Кузнецова Е.Б.^{1,2}, Танас А.С.^{1,3}

¹ – ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва

² – ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

³ – ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

⁴ – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва

Для цитирования:

Калинкин А.И., Сигин В.О., Стрельников В.В., Игнатова Е.О., Кекеева Т.В., Немцова М.В., Залетаев Д.В., Поддубская Е.В., Кузнецова Е.Б., Танас А.С. Метилирование гена LTB4R как маркера потенциальной чувствительности трижды негативного рака молочной железы к ингибиторам лейкотриеновых рецепторов // *Фармакогенетика и фармакогеномика.* – 2018. – № 2. – С. 21–22. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10008

Введение

Эйкозаноиды, а в особенности лейкотриены, вовлечены в опухолевое развитие и прогрессию. Показано, что гены лейкотриеновых рецепторов B4(LTB4R и LTB4R2) регулируют прогрессию опухоли с помощью стимулирования клеточной пролиферации, выживаемости, миграции и метастазирования [1]. Чрезмерная экспрессия LTB4R2 повышает инвазивность клеток рака молочной железы (РМЖ) через сигнальный путь IL-8 [2]. Ингибиторы лейкотриеновых рецепторов активно тестируются в качестве противоопухолевых препаратов. В частности, антагонисты лейкотриеновых рецепторов снижают пролиферацию опухолевых клеток в клеточной культуре MCF7/DOX [3].

Цель

Анализ профиля метилирования ДНК в промоторной области гена лейкотриенового рецептора (LTB4R).

Материалы и методы

В основу исследования лёг способ бисульфитного секвенирования ограниченных выборок геномных локусов XmaI-RRBS [4] на 170 образцах РМЖ и 10 образцах нормальной молочной железы. Статус метилирования CpG-динуклеотидов был определён с помощью пакета программ Bismark [5]. Идентификация эпигенетических молекулярных подтипов РМЖ была выполнена с помощью иерархического кластерного анализа. Для подтверждения статуса аномального деметилирования использовался метод секвенирования по Сэнгеру

Результаты

При широкогеномном анализе метилирования ДНК был выделен кластер с трижды негативными образцами РМЖ, в которых гены LTB4R и LTB4R2 обладают неметилированным состоянием CpG-динуклеотидом в промоторной области, что может приводить к эктопической экспрессии данных генов. С помощью бисульфитного секвенирования по Сэнгеру аномальное деметилирование было подтверждено в участках с.118, с.122, с.149, с.185 и с.187 относительно сайта начала транскрипции LTB4R.

Заключение

На настоящий момент не существует диагностических панелей для подтверждения статуса метилирования генов лейкотриеновых рецепторов B4. Тонкое картирование аномального деметилирования в промоторном регионе генов LTB4R и LTB4R2 позволяет создать эффективную тест-систему на основе МЧ-ПЦР для выявления таких трижды негативных опухолей молочной железы, в которых наблюдается эктопическая экспрессия данных генов, что в перспективе будет являться целью для ингибиторов лейкотриеновых рецепторов. Такой упрощённый способ диагностики позволит проводить клинические испытания, направленные на индивидуализацию лечения трижды негативных опухолей молочной железы путём введения ингибиторов лейкотриеновых рецепторов в качестве противоопухолевых агентов.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект № 18-15-00430.

Литература

1. Moore GY, Pidgeon GP. Cross-Talk between Cancer Cells and the Tumour Microenvironment: The Role of the 5-Lipoxygenase Pathway. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(2). DOI: 10.3390/ijms18020236
2. Kim H, Choi JA, Park GS, Kim JH. BLT2 up-regulates interleukin-8 production and promotes the invasiveness of breast cancer cells. *PLoS One*. 2012;7:e49186. DOI: 10.1371/journal.pone.0049186
3. Kim H, Park GS, Lee JE, Kim JH. A leukotriene B4 receptor-2 is associated with paclitaxel resistance in MCF-7/DOX breast cancer cells. *Br J Cancer*. 2013;109:351–359. DOI: 10.1038/bjc.2013.333
4. Alexander S Tanas, Marina E Borisova, Ekaterina B Kuznetsova, et al. Rapid and affordable genome-wide bisulfite DNA sequencing by XmaI-reduced representation bisulfite sequencing. *Epigenomics*. 2017;9(6):833–847.
5. Krueger F, Andrews SR. Bismark: a flexible aligner and methylation caller for Bisulfite-Seq applications. *Bioinformatics*. 2011;27:1571–1572.