

Экспрессия генов лейкотриеновых рецепторов *LTB4R* и *LTB4R2* как прогностические и предиктивные маркеры рака молочной железы

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

¹ – ФГБНУ «Медико-Генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва

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

³ – ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Ключевые слова: *LTB4R*; ген *LTB4R2*; лейкотриеновых рецепторы; рак молочной железы

Для цитирования:

Калинкин А.И., Немцова М.В., Кузнецова Е.Б., Сигин В.О., Игнатова Е.О., Кекеева Т.В., Поддубская Е.В., Залетаев Д.В., Стрельников В.В., Танас А.С. Экспрессия генов лейкотриеновых рецепторов *LTB4R* и *LTB4R2* как прогностические и предиктивные маркеры рака молочной железы // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 16–17.

DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10048

Введение

Сигналинг лейкотриеновых рецепторов участвует в прогрессировании различных видов опухолей, в том числе при раке молочной железы (РМЖ). Экспрессия лейкотриеновых рецепторов *LTB4R* и *LTB4R2* вовлечена в пролиферацию, выживание, миграцию и метастазирование раковых клеток [1]. Повышенная экспрессия *LTB4R* блокирует анти-пролиферативный сигналинг TGF- β 1 в клеточных линиях РМЖ [2]. Эktopическая экспрессия *LTB4R2* ассоциирована с повышенной инвазивностью клеток РМЖ [3]. Использование метода широкогеномного бисульфитного секвенирования ДНК позволило нам выявить аномальное деметилирование CpG-островка генов *LTB4R* и *LTB4R2* в группе операционных образцов РМЖ [4]. Аномальное деметилирование этого CpG-островка подтвердили методом бисульфитного секвенирования по Сэнгеру [5].

Цель

Целью данной работы является изучение прогностического потенциала статуса экспрессии генов *LTB4R/LTB4R2*.

Материалы и методы

Экспрессионные данные RNA-seq с платформы Illumina HiSeq и клинические характеристики, включающие в себя время последнего обследования, время смерти и статус были получены с портала TCGA (The Cancer Genome Atlas) для 1083 образцов опухолевой ткани рака молочной железы различных молекулярных подтипов. Уровень экспрессии генов *LTB4R/LTB4R2* был категоризован в высокий и низкий уровень с помощью метода maximally selected rank statistics. Различия между кривыми выживаемости Каплана–Мейера оценивали с помощью критерия Мантеля–Кокса. Загрузка данных и статистические вычисления проводились с помощью языка программирования R.

Результаты

Показано, что аномальное деметилирование *LTB4R* и *LTB4R2* ассоциировано с ectopической экспрессией данных генов в образцах трижды-негативного РМЖ. Общая выживаемость была значимо снижена в группе TN РМЖ с высокой экспрессией *LTB4R*, а также в группе нормально-подобных опухолей РМЖ с низкой экспрессией *LTB4R* и в группе LumB РМЖ с низкой экспрессией *LTB4R2*.

Заключение

Различные уровни экспрессии *LTB4R/LTB4R2* позволяют использовать их как прогностический маркер для РМЖ, однако прогноз напрямую зависит также от молекулярного подтипа РМЖ. Возможно, уровень

экспрессии и метилирования генов *LTB4R/LTB4R2* можно также использовать как предиктивный маркер чувствительности опухоли к ингибиторам лейкотриеновых рецепторов, что требует подтверждения клиническими испытаниями.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, 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. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2). pii: E236. DOI: 10.3390/ijms18020236
2. Jeon WK, Choi J, Park SJ, et al. The proinflammatory LTB4/BLT1 signal axis confers resistance to TGF- β 1-induced growth inhibition by targeting Smad3 linker region. *Oncotarget.* 2015 Dec 8;6(39):41650–66. DOI: 10.18632/oncotarget.6146
3. 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
4. Tanas AS, Sign VO, Kalinkin AI, et al. Genome-wide methylotyping resolves breast cancer epigenetic heterogeneity and suggests novel therapeutic perspectives. *Epigenomics.* 2019;11(6):605–617. DOI: 10.2217/epi-2018-0213
5. Kalinkin AI, Strelnikov VV, Ignatova EO, et al. Leukotriene B4 receptors as a therapeutic target for triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology.* 2018;29(6). DOI: 10.1093/annonc/mdy314.019

Этнические различия в генетике развития артериальной гипертонии (на примере двух популяций: русские и буряты)

Ковалева А. Я.¹, Кох Н. В.¹, Воронина Е. Н.¹, Донирова О. С.², Зеленская Е. М.¹, Лифшиц Г. И.¹

¹ – ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

² – ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия, Улан-Удэ

Ключевые слова: артериальная гипертония; русские; буряты; полиморфизм генов; этнические особенности

Для цитирования:

Ковалева А.Я., Кох Н.В., Воронина Е.Н., Донирова О.С., Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И. Этнические различия в генетике развития артериальной гипертонии (на примере двух популяций: русские и буряты) // *Фармакогенетика и фармакогеномика.* – 2019. – № 2. – С. 17–18. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10049

Введение

Артериальная гипертония (АГ) — независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений — нарушения мозгового кровообращения и инфаркта миокарда, и тем самым является одной из причин частой инвалидизации и смертности больных [1]. Известно, что роль наследственности в развитие АГ составляет от 30 до 60 % [2]. Генетические факторы, связанные с гипертонией, как правило, участвуют в общих биологических процессах регуляции тонуса сосудов и функции эндотелия. Имеются региональные особенности в распространённости АГ и уровнях артериального давления. В связи с многонациональной структурой РФ и высокой распространённости АГ среди населения необходимо изучение этногенетических особенностей с целью формирования персонализированного подхода к лечению и профилактике заболевания. Мы изучили ассоциацию полиморфизмов генов *ACE rs464994*, *AGT rs699*, *EDN1 rs5370*, *NOS3 rs891512*, *ADRB1 rs1801253*, *ADRB2 rs1800888*, *ADRB3 rs4994*, *GNB3 rs5443* и *STK39 rs3754777* с АГ у двух этнических групп — русских и бурят.

Цель

Изучение влияния генетических факторов на риск возникновения АГ и особенности течения (степень тяжести и возникновение осложнений в органах-мишеней) с учётом этнических особенностей.