



ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ НАУК

Сборник научных трудов
XVII Международной конференции студентов, аспирантов
и молодых ученых

РОССИЯ, ТОМСК, 21 – 24 апреля 2020 г.

Том 4. Биология и фундаментальная медицина

PROSPECTS OF FUNDAMENTAL SCIENCES DEVELOPMENT

Abstracts
XVII International Conference of Students
and Young Scientists

RUSSIA, TOMSK, April 21 – 24, 2020

Volume 4. Biology and Fundamental Medicine

АНАЛИЗ АБЕРРАЦИЙ ЧИСЛА КОПИЙ ДНК ГЕНА *PARP1* ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.С. Долгашева^{1,2}, М.К. Ибрагимова¹, М.М. Цыганов¹

Научный руководитель: к.б.н. М.М. Цыганов

¹НИИ онкологии, Томский НИМЦ РАН,

Россия, г. Томск, пер. Кооперативный 5, 634050

²Национальный исследовательский Томский государственный университет,

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 36, 634050

E-mail: normikus.18.97@gmail.com

ANALYSIS OF DNA COPY NUMBER ABERRATIONS *PARP1* GENE IN BREAST CANCER

D.S. Dolgasheva^{1,2}, M.K. Ibragimova¹, M.M. Tsyganov¹

Scientific Supervisor: Candidate of Biological Sciences M.M. Tsyganov

¹Tomsk Cancer Research Institute, Russia, Tomsk, Kooperativny Street, 5, 634050

²Tomsk State University, Russia, Tomsk, Lenina av., 36, 634050

E-mail: normikus.18.97@gmail.com

Abstract. Poly (ADP-ribose) polymerase plays an important role in the repair of single-strand breaks (SSB) and double-strand breaks (DSB). As is known, *PARP1* gene activation is an alternative way of DNA repair in tumor cells. In this regard, violations in this gene may be associated with the effectiveness of treatment of breast cancer patients. In the present study, we consider the role of *PARP1* copy number aberration in breast cancer. The study included 114 patients with luminal breast cancer of stage IIA–IIIB, with a morphologically verified diagnosis. As a result of the study, the frequency of copy number aberration *PARP1* was estimated. In 50.9% of cases amplification of this gene is observed; deletion in 31.6% of cases; normal gene status was observed in 20 patients. The presence of amplification of the *PARP1* gene was found to be a good response to neoadjuvant chemotherapy. However, *PARP1* amplification is associated with a poor prognosis of the disease.

Введение. На сегодняшний день хорошо известна роль поли(АДФ-рибоза) полимераз (PARP) в стабилизации генома. Было установлено, что они принимают непосредственное участие в процессах репарации, рекомбинации, репликации ДНК и так далее. Самым известным и хорошо изученным представителем данного белкового семейства является *PARP1*. Многие исследования указывают на то, что продукт гена *PARP1* способен восстанавливать одно- и двуниевые разрывы ДНК при различных нарушениях. Причем при взаимодействии с участками, содержащими разрывы, его активность возрастает. Таким образом, было установлено, что чем больше повреждений содержит ДНК, тем выше активность *PARP1* [1]. Было установлено, что повышенная экспрессия *PARP1* при различных злокачественных новообразованиях может приводить к снижению эффекта химиотерапии, что, в свою очередь, существенно влияет на выживаемость пациентов. Недавний мета-анализ также подтвердил связь экспрессии данного гена с очень низкими показателями общей ($p=0,02$) и безрецидивной выживаемости ($p=0,01$) [2]. Важно отметить, что активация гена *PARP1* является альтернативным путем репарации ДНК в опухолевых клетках, например, при дефиците гомологичной рекомбинации. В этой

связи нарушения в данном гене могут быть связаны с эффективностью лечения больных раком молочной железы (РМЖ) и раком яичника.

Целью данной работы явилось изучение aberrаций числа копий (CNA) гена *PARP1* в опухоли молочной железы, влияния копийности на эффект химиотерапевтического лечения и прогноз заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены 114 больных люминальным-В раком молочной железы IIА–IIIВ стадии, с морфологически верифицированным диагнозом. ДНК выделяли из биопсийных образцов опухолевой ткани с помощью набора QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Germany). Целостность и чистоту ДНК оценивали при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA). Для оценки CNA проводили анализ на микроматрицах (ДНК-чипах) высокой плотности (Affymetrix CytoScan™ HD Array, USA). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 8.0» (StatSoft Inc., USA).

Результаты и обсуждение. В результате проведенного исследования была оценена частота CNA *PARP1*. В 50,9% случаев (58/114) наблюдается амплификация (Gain) данного гена; нормальная копийность гена (n) наблюдалось в 31,6% случаев (36/114); делеция (Loss) регистрировалась у 20 пациентов (17,5%). Далее, мы оценили связь исследуемых параметров с эффектом неoadъювантной химиотерапии (НХТ) (рис. 1). Оказалось, что существуют статистически достоверные различия в эффекте НХТ у пациентов с различными CNA гена *PARP1*. Установлено, что частота амплификаций в группе больных с объективным ответом статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов со стабилизацией и прогрессированием (55,8%, 43/77 случаев против 40,5%, 15/37 случаев, $p=0,004$).

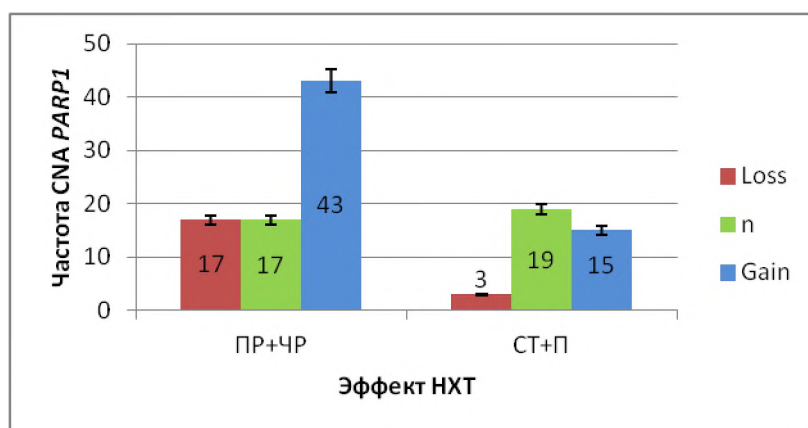


Рис. 1. Связь CNA гена *PARP1* в опухоли молочной железы с эффектом неoadъювантной химиотерапии.

Примечание: эффект НХТ: ПР – полная регрессия, ЧР – частичная регрессия, СТ – стабилизация, П – прогрессирование; Loss – делеция; Gain – амплификация; n – нормальная копийность гена

Далее с использованием метода Каплана-Майера были оценены показатели общей и безметастатической выживаемости больных РМЖ в зависимости от наличия хромосомных aberrаций исследуемого гена (Рис. 2). Несмотря на то, что наличие амплификации определяло хороший ответ на проводимую химиотерапию, показатели безметастатической выживаемости таких больных были значительно ниже, по сравнению с пациентами, у которых наблюдалась делеция или нормальное состояние гена (log-rank test $p=0,006$), (Рис. 2А).

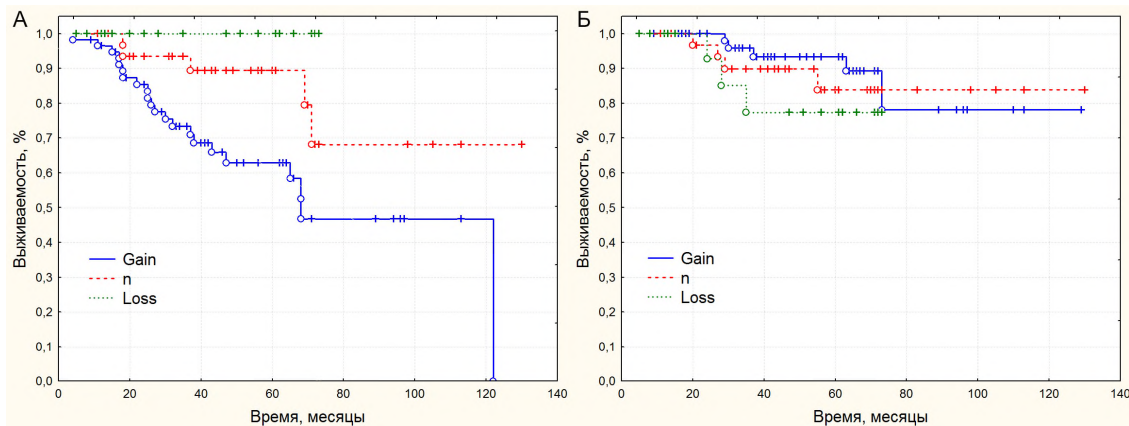


Рис. 2. Безметастатическая (А) и общая (Б) выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от CNA гена *PARP1*

Так у пациентов с делецией наблюдалась 100% безметастатическая выживаемость. Статистически значимых различий в показателях общей выживаемости у исследуемых пациентов установлено не было (log-rank test $p=0,273$) (Рис. 2Б). В настоящее время, исследования гена *PARP1* в опухоли молочной железы немногочисленны, но полученные в них результаты согласуются с нашими. В частности, было показано, что высокий уровень экспрессии *PARP1* наблюдается приблизительно у 30–60% больных РМЖ. Кроме того, установлено, что избыточная экспрессия *PARP1* является независимым негативным прогностическим фактором как для безрецидивной (HR 10,05; 95% ДИ 5,42–10,66), так и для общей выживаемости (HR 1,82; 95% ДИ 1,32–2,52), ($p<0,001$), [3].

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что наличие амплификации гена *PARP1* сопряжено с хорошим ответом на неoadьювантную химиотерапию. При этом амплификация *PARP1* связана с плохим прогнозом заболевания. Важно отметить, что данный показатель в опухоли молочной железы регистрируется у более половины больных, что делает амплификацию *PARP1* хорошим прогностическим маркером. Однако данный вопрос требует дальнейшего исследования, в том числе и на других молекулярных подтипах рака молочной железы.

Работа поддержана грантом РФФ № 19-75-00027 «Исследование соматического статуса гена *BRCA1* в опухоли молочной железы для персонализированного назначения лечения».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ефремова А.С., Шрам С.И., Мясоедов Н.Ф. Доксорубин вызывает временную активацию процесса поли(АДФ-рибозил)ирования белков в клетках H9c2 // Доклады Академии наук. – 2015. – Т. 464., № 6. – С. 745–749.
2. Mazzotta A., Partipilo G., De Summa S., et al. Nuclear PARP1 expression and its prognostic significance in breast cancer patients // Tumor Biology. – 2016. – Vol. 37, № 5. – P. 6143-6153.
3. Rojo F., Garcia-Parra J., Zazo S., et al. Nuclear PARP-1 protein overexpression is associated with poor overall survival in early breast cancer // Annals of Oncology. – 2011. – Vol. 23, № 5. – P. 1156-1164.