

Biežāk mutējušo gēnu identifikācija prostatas vēža audos

Dita Ulase^{1,2}, *Reinhard Büttner*², *Margarete Odenthal*²

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Patoloģijas katedra, Latvija

² Institute of Pathology, University Hospital of Cologne, Germany

Ievads. Prostatas vēzis ir 4. biežākais ļaundabīgais audzējs pasaulē un 2. biežākais ļaundabīgais audzējs vīriešiem (*GLOBOCAN*, 2012). Tam raksturīgs izteikts klīnisko izpausmju mainīgums gan morfoloģiskajā ainā, gan pacientu prognozē. Tādēļ arvien lielāka nozīme ir personalizētai pieejai. Androgēna receptoram (AR) ir būtiska loma prostatas vēža patoģenēzē un ārstēšanā, taču AR gēna izmaiņas, to skaitā amplifikācija un splaisinga varianti, tiek saistīti ar kastrācijas rezistentu prostatas vēža attīstību (*Lonergan et al.*, 2011; *Humphrey et al.*, 2016). Tiek meklēti jauni molekulārie marķieri, kas spētu paredzēt pacientu prognozi un terapijas efektivitāti.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Darba mērķis bija identificēt biežākās prostatas vēža mutācijas, izmantojot jaunās paaudzes sekvencēšanas (*next generation sequencing*, NGS) metodi. Pētīti tika 159 formalinā fiksēti, parafinā ieguldīti audu paraugi no primāriem prostatas vēžiem un to metastāzēm, kas tika izmantoti audzēju makrodisekcijai un DNS ekstrakcijai. Pamatojoties uz prostatas vēža pilna genoma un eksoma sekvencēšanas datiem, tika izmantots *Qiagen* PV praimeru panelis, kurā iekļauti 32 prostatas vēža visbiežāk mutētie gēni. Lietotā *Multiplex* polimerāzes ķēdes reakcija ģenerēja 1837 amplikonus. Izmantojot NGS un *Illumina MiSeq* platformu, tika veikta diagnostiski nozīmīgo gēnu analīze. Tika atsijāti viena nukleotīda polimorfismi (SNPs), mutācijas bez funkcionālas nozīmes un varianti ar biežumu, mazāku par 5%.

Rezultāti. Visvairāk gēnu variantu tika konstatēti *KMT2D* (21%), *ZFH3* (15%), *AKAP9* (12%), *APC* (11%), *TP53* (9%), *SYNE3* (7%), *MED12* (6%) un *GLI1* (5%) gēnā. *TP53* un *APC* mutācijas bieži bija saistītās, savukārt *GLI1* un *SPOP* mutācijas noritēja izolēti. Statistiski nozīmīgas atšķirības starp primāriem prostatas vēžiem un to metastāzēm netika konstatētas.

Secinājumi. Šā pētījuma rezultāti apstiprina *KMT2D*, *ZFH3*, *AKAP9*, *APC*, *TP53*, *SYNE3*, *MED12* un *GLI1* gēna mutāciju nozīmi prostatas vēža patoģenēzē un, iespējams, mērķterapijā. Mutāciju identifikācijai AR gēnā ir būtiska loma ārstēšanas taktikas izvēlē.