

Dažāda gēnu ekspresija sporādiskos un pārmantotos trīskārši negatīvos krūts audzējos

Lelde Kalniņa¹, Dagnija Kalniete¹, Miki Nakazawa-Miklaševiča¹, Arnis Āboliņš², Edvīns Miklaševičs¹

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ *Onkoloģijas institūts*

² *Patoloģijas katedra*

Ievads. Trīskārši negatīvs (TN) krūts audzējs ir apmēram 12–17 % no visiem ar audzēju saistītajiem saslimšanas gadījumiem. To raksturo progesterona, estrogēna un HER2 receptoru trūkums. Lielākā daļa no TN krūts audzējiem ir sporādiska rakstura, tomēr 5–10 % ir pārmantota rakstura audzēji ar mutāciju *BRCA1* vai *BRCA2* gēnā. Pacientiem ar pārmantotu mutāciju *BRCA1* gēnā ir raksturīgs jaunāks diagnozes vecums, mazāki audzēja izmēri, ievērojami labāka dzīvildze un ilgāks bezrecidīva periods.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Pētījuma mērķis ir noteikt, kā mainās dzīvildzes rādītāji, analizējot dažādus gēnu ekspresijas profilus starp pārmantota un sporādiska TN audzēja audiem. Darbā tika iekļauti 23 (11 pārmantota un 12 sporādiska) trīskārši negatīva krūts audzēja pacientu paraugi. Gēnu ekspresijas profils tika noteikts, izmantojot mikročipus (*Whole-Genome DASL HT Assay*), un rezultāti tika verificēti ar reālā laika PĶR, izmantojot *B2M* un *18S* rRNS kā endogēnās kontroles. Ekspresijas izmaiņas noteica ar $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$ metodi. Lai noteiktu statistisko ticamību, rezultāti tika analizēti ar *t* testu un Manna–Vitnija *U* testu. Statistiskās ticamības līmenis (α) bija 0,05.

Rezultāti. Tika salīdzināti klīniskie dati starp trīskārši negatīva pārmantota (TN-P) audzēja un trīskārši negatīva sporādiska (TN-S) audzēja grupām. TN-P krūts vēža pacientes diagnozes brīdi bija jaunākas nekā TN-S krūts vēža pacientes ($p = 0,0064$; *t* tests). Citas statistiski būtiskas atšķirības klīniskajos datos netika novērotas. Gēnu ekspresijas mikročipi uzrādīja 22 dažādi ekspresētus gēnus starp TN-P un TN-S krūts audzēja paraugiem. Gēni *ABO*, *HIST2H2BF*, *CFI*, *FLJ90757*, *CPNE5*, *ARL10* un *GBF4* bija vairāk ekspresēti TN-P audzējos; bet gēni *NLRP2*, *C12ORF48*, *FABP5*, *TXNDC17*, *CIP29*, *COX10*, *LSM6*, *HNRNPF*, *PFKFB4*, *TRIB3*, *THBS4*, *C12ORF23*, *C1ORF19*, *AMMECR1L* un *RASEF* bija augstāk ekspresēti TN-S audzējos ($p = 0,0005$; *t* tests). Reālā laika PĶR apstiprināja atšķirīgo ekspresiju starp TN-P un TN-S audzēja grupām. *FABP5* ekspresija bija ievērojami augstāka ($p = 0,002$; Manna–Vitnija *U* tests) TN-S nekā TN-P krūts audzēja paraugos. Gēni *CPNE5* un *CFI* vairāk ekspresējās TN-P ($p = 0,0854$; Manna–Vitnija *U* tests) nekā TN-S krūts audzēja šūnās ($p = 0,087$; Manna–Vitnija *U* tests), lai gan novērojums nesasniedza statistisko ticamību. Izmaiņas ekspresijā ($2^{-(\Delta\Delta Ct)}$) *CPNE5* un *CFI* gēnā starp TN-P un TN-S krūts audzējiem bija attiecīgi 5,03 un 3,20. Pretēji mikročipiem, reālā laika PĶR augstāku ekspresiju *TXNDC17* un *PFKFB4* gēnam uzrādīja TN-P audzēja grupā, salīdzinot ar TN-S audzēju grupu (attiecīgi 15,78 un 5,25).

Secinājumi.

1. Gēniem *ABO*, *HIST2H2BF*, *CFI*, *FLJ90757*, *CPNE5*, *ARL10* un *GBF4* novēroja augstāku ekspresiju pārmantotajos trīskārši negatīvos krūts audzējos.
2. Gēniem *NLRP2*, *C12ORF48*, *FABP5*, *TXNDC17*, *CIP29*, *COX10*, *LSM6*, *HNRNPF*, *PFKFB4*, *TRIB3*, *THBS4*, *C12ORF23*, *C1ORF19*, *AMMECR1L* un *RASEF* novēroja augstāku ekspresiju sporādiska trīskārši negatīva krūts vēža audos.
3. Pacientiem ar trīskārši negatīvu krūts vēzi ar mutāciju *BRCA1/2* gēnā un pazeminātu *FABP5* ekspresiju bija ilgāks bezrecidīva periods un lielāka dzīvildze.

Pētījums izstrādāts Valsts pētījumu programmas BIOMEDICINE 2014–2017, projekta Nr. 5.5, "Personalizēta vēža diagnostika un terapijas efektivitātes noteikšana" ietvaros.