

## **KRAS variants rs61764370 neietekmē BRCA1 mutāciju c.181T>G, c.4035delA un c.5266dupC penetranci**

*Monta Ustinova, Miki Nakazawa-Miklaševiča, Zanda Daneberga,  
Dace Bērziņa<sup>1</sup>, Jānis Gardovskis<sup>1</sup>, Edvīns Miklaševičs<sup>1</sup>*

*Rīgas Stradiņa universitāte, Onkoloģijas institūts, Latvija*

*<sup>1</sup>Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*

**Ievads.** KRAS gēnā 3' netranslējamā reģionā lokalizētais sekvenču variants rs61764370 (T>G) ir potenciāls biomarķieris, kura klīniskā nozīme audzēju attīstībā pagaidām nav skaidra. Analizējot sporādiskā krūts vēža slimnieču grupu, esam atklājuši, ka šī sekvenču varianta nēsātājiem ir palielināts risks saslimt ar krūts vēzi ( $OR = 1,48$ ; 95%  $TI = 1,12-1,97$ ;  $p = 0,005$ ). Līdz šim ziņotie dati par KRAS varianta biežumu starp BRCA1 gēna mutāciju nēsātājiem, kas liecinātu par šī sekvenču varianta saistību ar pārmantotu krūts vēzi, ir pretrunīgi.

**Darba mērķis.** Noteikt KRAS gēna sekvenču varianta rs61764370 ietekmi uz BRCA1 mutāciju c.181T>G, c.4035delA un c.5266dupC penetranci.

**Materiāls un metodes.** Pētījumā analizēja četras grupas. Pirmā grupa sastāvēja no 2652 krūts vēža slimniecēm, kam nav pierādītas ciltstēva mutācijas (5382 insC, 4153delA, 300T/G) BRCA1 gēnā un ģimenes anamnēzes dati neliecina par slimības pārmantotību. Otro grupu veidoja 112 krūts vēža slimnieces un trešo slimnieču grupu – 98 olnīcu vēža slimnieces, kurām ir pierādītas ciltstēva mutācijas BRCA1 gēnā. Ceturto grupu veidoja 74 praktiski veselas sievietes ar pierādītām ciltstēva mutācijām BRCA1 gēnā. No pētījumā iekļauto sieviešu venozo asiņu paraugiem izolēja genomisko DNS. Rs61764370 klātbūtni DNS paraugos noteica ar restrikcijas fragmentu garuma polimorfisma (RFLP) metodi, ko verificēja ar Sangera sekvenēšanu. Datu statistisko apstrādi veica programmā R ar versiju 3.1.0.

**Rezultāti.** Nenovēroja statistiski ticamas izmaiņas KRAS varianta biežumā starp krūts vēža slimniecēm ar mutācijām BRCA1 gēnā (10,71%) un bez tām (11,76%) ( $\chi^2$  tests,  $p = 0,791$ ). Atšķirīgu sastopamības biežumu nenovēroja arī starp olnīcu vēža slimnieču (11,22%), krūts vēža slimnieču (10,71%) un veselo sieviešu grupām (13,51%), kam konstatētas mutācijas BRCA1 gēnā ( $\chi^2$  tests,  $p = 0,834$ ). Analizētajās pacienšu grupās nenovēroja statistiski ticami atšķirīgu vidējo vecumu diagnozes brīdī atkarībā no KRAS varianta statusa.

**Secinājumi.** KRAS variants rs61764370 neietekmē BRCA1 mutāciju c.181T>G, c.4035delA un c.5266dupC penetranci un slimnieku vecumu saslimšanas brīdī. Turpmākos pētījumos nepieciešams koncentrēties uz KRAS varianta un citu zemas penetrances gēnu variantu kombināciju ietekmi uz sporādiskā krūts vēža attīstību.