

УДК 618.19-006.6-08:615.28:575.113

ОСОБЕННОСТИ СНА-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛАНДШАФТА ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СЛУЧАЯХ ФЕНОМЕНА ГЕНЕТИЧЕСКОГО «ЗАМИРАНИЯ» ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**И.В. Дерюшева¹, М.М. Цыганов¹, М.К. Ибрагимова^{1,2}, П.В. Казанцева¹, А.В. Дорошенко¹, Е.М. Слонимская¹, Н.В. Литвяков^{1,2}**¹НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН; ²Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

Нами было изучено изменение CNA (Copy Number Aberration)-генетического ландшафта в опухоли молочной железы при проведении неоадъювантной химиотерапии (НХТ). У части пациентов под действием НХТ не происходит никаких изменений CNA-генетического ландшафта без относительно непосредственного эффекта НХТ. Кроме того, у этих пациентов хорошая безметастатическая выживаемость и в этой связи мы назвали такое явление феноменом генетического «замирания» опухоли. Целью нашей работы было изучить особенности CNA-генетического ландшафта у больных с феноменом генетического «замирания» опухоли. Материалы и методы. В исследование были включены 44 больных РМЖ IIA–IIIB стадии, которые получали 4–6 курсов НХТ и послеоперационное лечение. Для оценки CNA-генетического ландшафта проведен микроматричный анализ опухоли до лечения и после НХТ на ДНК-чипах Affymetrix CytoScanTM HD Array. Результаты. Из 44 больных у 12 (27%) больных было отмечено образование новых клонов с амплификациями и делециями и высокая частота метастазирования (75%). У 21/44 больных (48%) отмечается снижение частоты делеций и амплификаций в опухоли под действием НХТ и частота метастазирования 1/21 (4,7%). Феномен генетического «замирания» наблюдался у 11/44 пациентов (25%). У них не было отмечено никаких изменений CNA-генетического ландшафта опухоли в процессе НХТ. У 2 из этих пациентов (18%) развились метастазы, т.е. феномен «замирания» оказался неустойчивым. В целом CNA-генетический ландшафт опухоли у пациентов с феноменом «замирания» характеризуется низкой частотой амплификаций и делеций, по сравнению со всеми остальными пациентами. Больные с неустойчивым феноменом «замирания» характеризуются наличием в опухоли амплификаций регионов 5p и 8q. В обоих случаях у больных отмечается амплификация генов компонентов WNT-сигналинга и делеции ингибиторов взаимодействия WNT с рецептором FZD. Заключение. Для больных с феноменом «замирания» характерна низкая частота CNA в опухоли. По-видимому, амплификация компонентов WNT-сигналинга и одновременная делеция его ингибиторов, обеспечила двум пациентам с феноменом «замирания» выход из этого состояния. Сочетание с амплификациями гена стволовости MYC (8q24) (из коктейля Яманаки) и теломеразы TERT (5p15.33) обеспечило прогрессирование.

Работа поддержана грантом РФФИ 18-29-09131.

Ключевые слова: генетика, генетический ландшафт, рак молочной железы, неоадъювантная химиотерапия.

Литература

1. Metastatic latency and immune evasion through autocrine inhibition of WNT/Malladi S., et al. // Cell. – 2016. – V. 165, N 1. – P. 45-60
2. Senescence-associated reprogramming promotes cancer stemness/Milanovic, M., Fan, D. N., et al // .Nature - 2018 - №553, p. 96-100.
3. Естественная и химио-индуцированная клональная эволюция опухоли / М. К. Ибрагимова [и др.] // Биохимия – 2017. – Том. 82, вып. 4. – С. 572-586.