

# Транскрипционная активность генов *IL1RN*, *FOS* и *PIK3CA*: связь с отдаленными результатами антиэстрогенной терапии

Дронова Т.А.<sup>1</sup>, Бабышкина Н.Н.<sup>1,2</sup>, Шишкин М.Р.<sup>1,2</sup>, Чердынцева Н.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск, Россия

<sup>2</sup>Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Экспериментальные исследования последних лет показывают, что тамоксифен, основной препарат, применяемый для адъювантного лечения эстроген-позитивного РМЖ, способен оказывать мультитаргетное действие, препятствующее развитию опухолевого процесса. На сегодняшний день установлено, что IL-1RA, вовлеченный в регуляцию иммунных реакций, может индуцировать внутриклеточный PI3K/Akt – сигнальный каскад, который является ключевым регулятором клеточного роста и метаболизма. Активация данного сигналинга приводит к интенсивной пролиферации клеток посредством увеличения продукции молекул клеточного роста, таких как c-FOS, что может способствовать формированию лекарственной неэффективности.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести анализ мутационного профиля гена *PIK3CA* и экспрессии генов *IL1RN*, *FOS*, *PIK3CA* и сопоставить с основными клиничко-морфологическими параметрами, а также отдаленными результатами адъювантного лечения тамоксифеном.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные эстроген-позитивным РМЖ (Т1-4N0-3M0), N = 43  
40–79 лет, средний – 54,1 ± 9,8 лет

### Основные клиничко-морфологические параметры :

- Возраст пациентов на момент постановки диагноза ( $\leq 50$  лет vs  $> 50$  лет)
- Размер первичной опухоли (Т1 vs Т2-4)
- Вовлеченность в процесс регионарных лимфоузлов (N0 vs N1)

### Эффективность лечения тамоксифеном

- ТЧ – группа, чувствительная к тамоксифену vs ТР – группа, резистентная к тамоксифену

- Выделение ДНК и РНК из образцов опухолевой и условно неизменной ткани (QIAamp DNA Mini Kit, RNeasy Plus mini kit - Qiagen, Германия)
- Анализ мутаций гена *PIK3CA* (H1047R, H1047L, E542K, E545K) – ПЦР в режиме реального времени (CFX96 - Bio-Rad, США)
- Оценка уровня экспрессии генов *IL1RN*, *FOS*, *PIK3CA* – ОТ-ПЦР в режиме реального времени (Agilent AriaMx – Agilent Technologies, США)

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

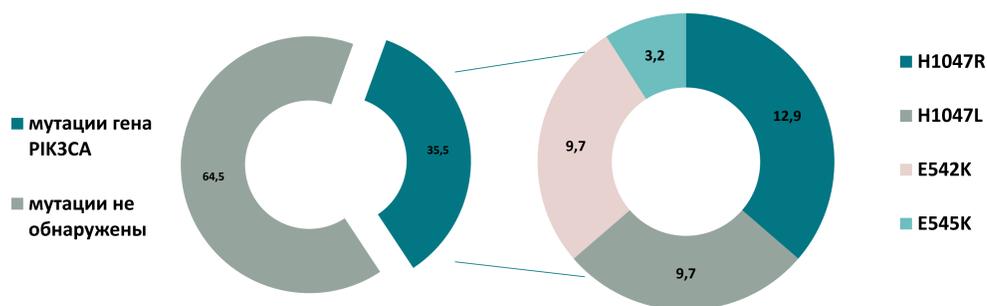


Рисунок 1 – Процент встречаемости мутаций гена *PIK3CA*

На первом этапе работы с использованием набора реагентов «Real-time-PCR-PIK3CA-5R» (ООО «БиоЛинк», г. Новосибирск) изучен процент встречаемости мутаций H1047R (p.His1047Arg(c.3140A>G)), H1047L (p.His1047Leu(c.3140A>T)), E542K (p.Glu542Lys(c.1624G>A)) и E545K (p.Glu545Lys (c.1633G>A)). Мутации гена *PIK3CA* выявлены у 35,5% пациенток; из них мутация H1047R встречалась в 12,9%, частота вариантов H1047L и E542K была одинакова и составляла 9,7%, мутация E545K наблюдалась в 3,2% случаев (Рисунок 1).

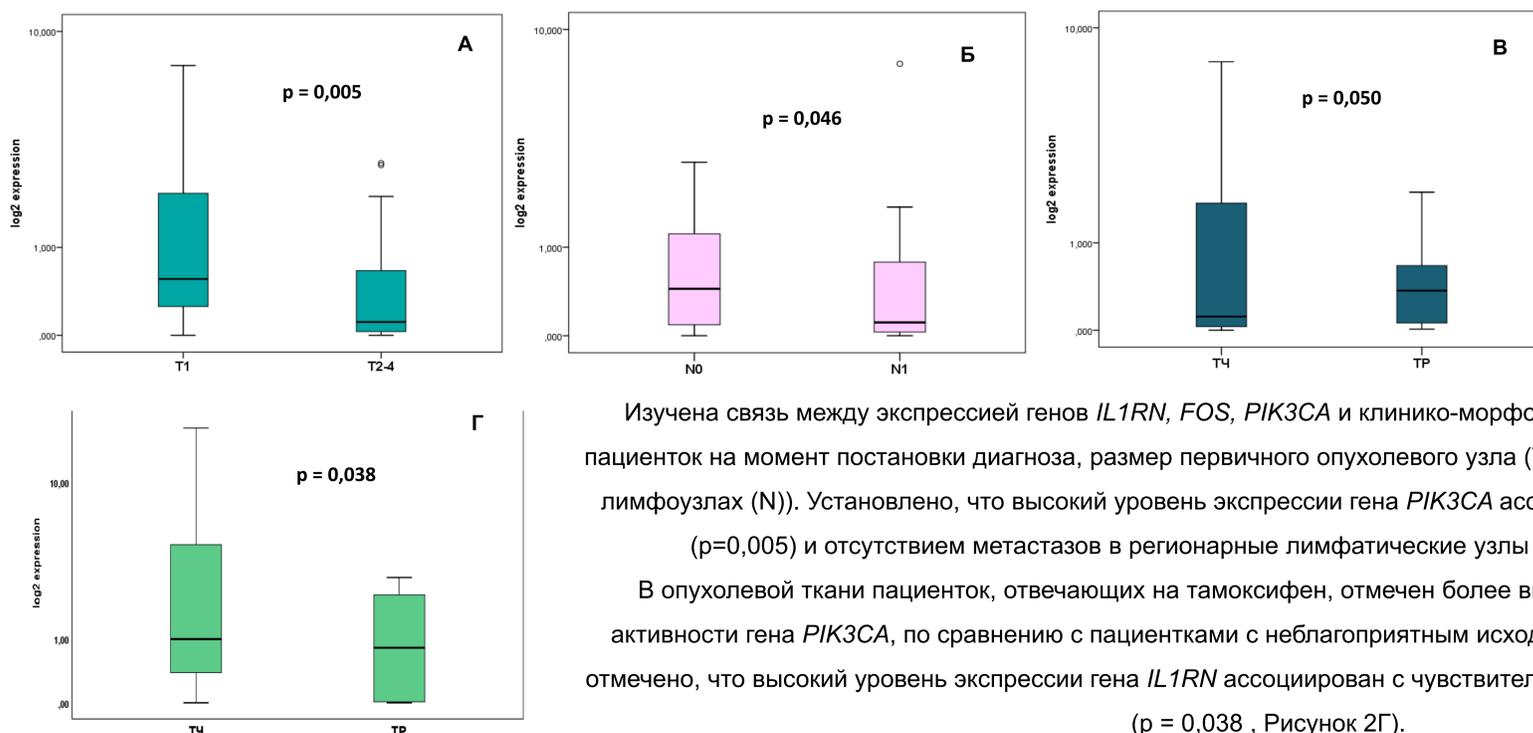
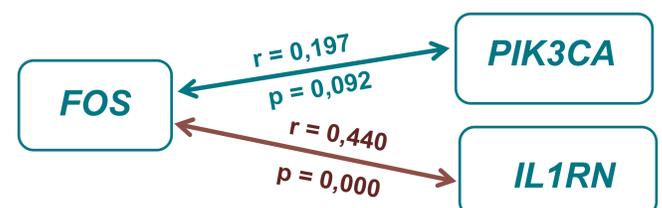


Рисунок 2 – Уровень экспрессии генов *IL1RN* и *PIK3CA*.

А) ген *PIK3CA* в зависимости от размера первичной опухоли  
Б) ген *PIK3CA* в зависимости от наличия метастазов в лимфоузлах  
В) ген *PIK3CA* в зависимости от исхода гормональной терапии тамоксифеном  
Г) ген *IL1RN* в зависимости от исхода гормональной терапии тамоксифеном  
Результаты представлены в виде log<sub>2</sub> значений экспрессии.

Корреляционный анализ Спирмена выявил положительную связь между генами *IL1RN* и *FOS* (r = 0,440; p = 0,000). Обнаружено наличие корреляционной связи между транскрипционной активностью генов *PIK3CA* и *FOS*, однако результаты не достигали статистической значимости (r = 0,197; p = 0,092).



## ВЫВОДЫ

Проведенное исследование позволяет выделить гены *IL1RN*, *FOS*, *PIK3CA* в качестве перспективных мишеней для поиска новых методов преодоления устойчивости опухолевых клеток РМЖ к адъювантной терапии тамоксифеном. Наличие корреляционной связи между экспрессией генов *FOS* и *IL1RN* может быть свидетельством согласованного вовлечения продуктов этих генов в развитие опухолевого процесса у больных эстроген-позитивным раком молочной железы.