

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА»
МИНЗДРАВА РОССИИ

ISSN: 2313-805X (Print)
ISSN: 2413-3787 (Online)

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

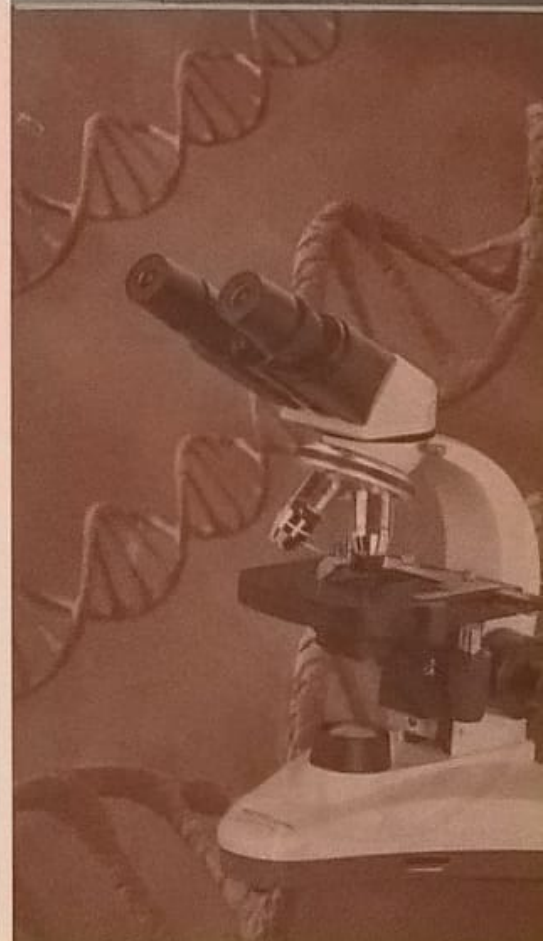
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

МАТЕРИАЛЫ

*IV Всероссийской конференции
по молекулярной онкологии*

17–19 декабря 2018 г., Москва

ТОМ 5 № 4 ПРИЛОЖЕНИЕ
2018



Постеры

Влияние клинико-патологоанатомических характеристик опухоли на чувствительность неинвазивной ПЦР-диагностики колоректального рака

Г.М. Бутровиц, Е.Д. Мирлина, О.А. Вострюхина

ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт», Гатчина, Ленинградская обл.

Введение. Ранее авторами была представлена ПЦР-диагностика колоректального рака (КРР) на основе выявления в фекалиях протяженных фрагментов ДНК, по присутствию которых судят о наличии КРР у пациента. Чувствительность и специфичность метода составили соответственно 76 и 100 % ($p < 0,0001$). Не было выявлено значимых различий в чувствительности данного теста для пациентов с разными стадиями заболевания, что позволяет использовать его для ранней диагностики КРР.

Задачи исследования. В представленном исследовании авторы провели анализ чувствительности данного метода для разных отделов толстой кишки, а также в зависимости от клинико-патологоанатомических характеристик опухоли (эндофитного либо экзофитного роста опухоли, наличия в ней некроза, степени дифференцировки опухоли).

Материалы и методы. Образцы фекалий, предоставленные хирургическим отделением ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, были получены у 103 человек, из них 79 пациентов с КРР и 24 здоровых добровольца (контрольная группа). Для пациентов с КРР диагноз был подтвержден гистологически; также были получены демографические и клинико-патологоанатомические данные пациентов и опухолей. Целостность ДНК, выделенной из фекалий, оценивали методом ПЦР-анализа на наличие 2 протяженных фрагментов: фрагмент гена *TP53* длиной 800 н. п. и фрагмент гена *MLH1* длиной 2340 н. п.

Для статистического анализа данных использовали программу Graphpad Instat. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Показано, что чувствительность метода для прямой кишки по сравнению с другими отделами толстой кишки достоверно выше – 85,0 % против 62,5 % ($p = 0,0314$). Принимая во внимания принцип действия рассматриваемого метода, результат ожидаемый, так как раковые клетки, происходящие

из наиболее удаленных от анального отверстия отделов толстой кишки, находятся в просвете кишечника существенно большее время, чем клетки из прямой кишки, и в большей степени подвергаются разрушительному действию ферментов, в результате чего их ДНК больше деградирует.

Чувствительность метода диагностики КРР при обнаруженном в опухоли некрозе составила 89 %, в отсутствие некроза – 69 %; эти различия статистически не являются достоверными ($p = 0,0562$), но можно говорить о заметной тенденции в повышении чувствительности при наличии некроза. Не выявлено статистически значимых различий между чувствительностью метода в отношении опухолей с эндофитным или экзофитным ростом ($p = 0,4087$), а также в отношении опухолей с разной степенью дифференцировки.

Выводы. Полученные данные будут способствовать корректному использованию метода неинвазивной ПЦР-диагностики КРР в клинической практике.

RAD50 и SLC34A2 – потенциальные предиктивные маркеры ответа опухолей яичника на терапию препаратами платины

К.В. Гавриш¹, К.А. Кузин², Т.И. Фетисов²,
К.И. Кирсанов^{2,3}, Р.Г. Княмова¹

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Республика Татарстан;

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Из всех гинекологических злокачественных новообразований рак яичника (РЯ) является ведущей причиной смерти в мире. Пациенты с РЯ довольно часто хорошо отвечают на схемы 1-й линии ХТ, однако более чем у 20 % больных уже в течение первых 6 мес после лечения возникают рецидивы. Химиорезистентность после 2-й линии терапии наблюдается уже более чем в 90 % случаев. В связи с этим важно понимать молекулярные механизмы возникновения химиорезистентности при РЯ, в том числе путем выявления генов, которые могут участвовать в этом процессе. Данная работа направлена на выявление новых молекулярных маркеров для предсказания ответа на ХТ РЯ препаратами на основе платины.

В ходе предварительных исследований нами выявлены несколько потенциальных маркеров, включая

гены *RAD50* и *POLR2L*, вовлеченные в процесс репарации ДНК, а также фосфатный транспортер *SLC34A2*. Ранее было показано, что они являются потенциальными маркерами прогноза безрецидивной и общей выживаемости больных РЯ, поэтому представляют особый интерес для дальнейшего исследования.

При выполнении данной работы были использованы образцы опухолевой ткани, полученные от 17 пациентов с РЯ. Для каждого образца проводили оценку цитотоксического действия химиопрепаратов (цисплатин, карбоплатин, паклитаксел) с использованием первичных культур, а также исследовали уровень экспрессии генов *RAD50*, *POLR2L* и *SLC34A2*. Цитотоксический эффект лекарственных препаратов изучали с помощью МТТ-теста после 7 сут инкубации первичных культур с каждым из препаратов, уровень экспрессии генов определяли методом ПЦР в режиме реального времени. Все манипуляции проводили в соответствии со стандартными протоколами. Для определения относительной экспрессии в образцах в качестве референсного использовали ген *ACTB*. Расчеты проводили по формуле Липака $\text{Ratio} = 2^{-(\text{Ct}_{\text{генов}} - \text{Ct}_{\text{генов}})}$ без учета экзогенного контроля.

В результате работы нами на первичных культурах клеток получены значения IC_{50} для цисплатина, карбоплатина и паклитаксела и определен уровень экспрессии изучаемых генов в 17 образцах опухолевой ткани. Полученные значения IC_{50} и относительные уровни экспрессии были проанализированы на наличие корреляции с помощью метода Пирсона. Установлено, что экспрессия гена *RAD50* коррелирует с IC_{50} карбоплатина (корреляция 0,55; $p = 0,034$), а экспрессия *SLC34A2* обратно коррелирует с IC_{50} цисплатина (корреляция 0,56; $p = 0,038$).

Несмотря на ограниченную выборку, полученные результаты дают основания полагать, что гены *RAD50* и *SLC34A2* являются потенциальными предиктивными маркерами чувствительности опухолей РЯ к химиотерапевтическим препаратам на основе платины и требуют дальнейшего изучения.

Работа выполнена за счет средства субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых НОЦ.

Проформы и ингибиторы цистеиновых протеаз при опухолях репродуктивной системы

Е.А. Пашенко¹, В.А. Лебедева², Г.С. Русских³, И.В. Брак¹, Т.А. Короленко¹

¹ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины РАН», Новосибирск;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биохимии РАН» Новосибирск

Задачи исследования. Изучение роли прокатепсина В и эндогенных ингибиторов цистеиновых протеаз — цистатинов В и С — как возможных биомаркеров рака репродуктивной системы.

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование концентрации прокатепсина В, цистатина В и цистатина С в сыворотке крови и асците у женщин с опухолями яичников (злокачественные ($n = 30$, из них 14 до лечения); предраковые ($n = 9$)); в сыворотке при раке эндометрия ($n = 29$, из них 16 до лечения); РМЖ ($n = 29$, среди них 18 перед лечением). Использовали методы ИФА для оценки концентрации цистатина С (коммерческие наборы BioVendor, Чехия) и R&D (США); цистатина В (USCN Life Sci., Wuhan, Китай); прокатепсина В — R&D ELISA kit (США).

Результаты. Показано, что в сыворотке крови контрольной группы уровень прокатепсина В коррелирует с концентрацией цистатина С ($R = 0,47$; $p = 0,04$). По сравнению с контрольной группой у больных с новообразованиями в сыворотке крови обнаружено высокое содержание прокатепсина В при раке яичников ($p < 0,000$), раке эндометрия ($p < 0,000$), РМЖ ($p < 0,000$); цистатина В при раке яичников ($p < 0,05$), раке эндометрия ($p < 0,001$), РМЖ ($p < 0,05$); обнаружено повышение СА-125 при предраковых опухолях яичников ($p < 0,005$), раке яичников ($p < 0,000$), до лечения. При пограничных опухолях яичников содержание в сыворотке крови прокатепсина В, цистатина В и С достоверно не отличалось от контроля. При раке яичников концентрация прокатепсина В в сыворотке крови коррелирует с цистатином В ($R = 0,89$; $p = 0,04$). В асцитической жидкости концентрация прокатепсина В коррелирует с цистатином В сыворотки крови ($R = 0,81$; $p = 0,02$); цистатин С и прокатепсин В в сыворотке крови коррелируют с прогрессированием заболевания.

Можно заключить, что прокатепсин В в сыворотке крови и асците при опухолях яичников является наиболее вероятным опухолевым биомаркером, что требует более детального изучения и расчета его прогностического значения при различных вариантах эпителиальных опухолей яичников.