

Экспрессия генов *FN1* и *PDGFRβ* при метастазировании рака молочной железы в лимфатические узлы

Гришина К.А.¹, Поспехова Н.И.¹, Хайленко В.А.², Карпукхин А.В.¹

1 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522 г. Москва, ул. Москворечье д.1

2 — ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России» Минздрава России
115522 г. Москва, Каширское ш., 24.

Наиболее серьёзным осложнением рака молочной железы (РМЖ) является метастазирование опухоли, что является причиной более 80% всех случаев смерти от РМЖ. Процесс раннего метастазирования в лимфатические узлы изучен недостаточно. Нами были изучены 47 парных образцов ткани молочной железы. Все больные не подвергались воздействию лучевой терапии и химиотерапии. Найдена ассоциация экспрессии генов *FN1* и *PDGFRβ* с риском раннего метастазирования ($p = 0,012$ и $0,03$, соответственно). Относительный риск (ОР) составил для *FN1* ОР = 1,5, 95% ДИ 1,1–1,9, для *PDGFRβ* ОР = 2,4, 95% ДИ 1,1–5,2.

Ключевые слова: рак молочной железы, гены, экспрессия, метастазирование.

Для цитирования: Гришина К.А., Поспехова Н.И., Хайленко В.А., Карпукхин А.В. Экспрессия генов *FN1* и *PDGFRβ* при метастазировании рака молочной железы в лимфатические узлы. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 14-15.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.14-15

Автор для корреспонденции: Гришина Кристина Александровна; e-mail: grstina@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Expression of *FN1* and *PDGFRβ* in lymph nodes metastasis of breast cancer

Grishina K.A.¹, Pospekhova N.I.¹, Khaylenko V.A.², Karpukhin A.V.¹

1 — Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechye str., 1, Moscow 115522, Russia

2 — N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation
Kashirskoe sh., 24, Moscow 115522, Russia

The most serious complication of breast cancer (BC) is metastasis, which causes more than 80% of all deaths from BC. The process of lymph nodes metastasis is not well understood. 47 paired frozen breast tissue samples were collected. All patients have no radiation therapy and chemotherapy. We studied the expression of two genes – *FN1* and *PDGFRβ* – for the investigation of their relationship to lymph nodes metastasis. Expression of the *FN1* and *PDGFRβ* genes showed an association with the risk of early metastasis ($p = 0.012$ and 0.03 , correspondently). The relative risk (RR) for *FN1* was RR = 1.5, 95% CI 1,1–1,9, and for *PDGFRβ* RR = 2.4, 95% CI 1,1–5,2.

Keywords: breast cancer, expression, metastasis, lymph nodes.

For citation: Grishina K.A., Pospekhova N.I., Khaylenko V.A., Karpukhin A.V. Expression of *FN1* and *PDGFRβ* in lymph nodes metastasis of breast cancer. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 14-15 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.14-15

Corresponding author: Kristina Aleksandrovna Grishina; e-mail: grstina@yandex.ru

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 20.05.2020

Наиболее серьёзным осложнением рака молочной железы (РМЖ) является метастазирование опухоли, начинающееся в близлежащие лимфатические узлы. Метастазирование является причиной более 80% всех случаев смерти от РМЖ. В настоящее время молекулярные процессы на ранней стадии метастазирования изучены недостаточно. Изучение

экспрессии генов может внести существенный вклад в понимание процессов, происходящих при метастазировании опухоли, и в персонализацию лечения. Целью настоящей работы было исследование связи некоторых генов с метастазированием в лимфоузлы. В задачи входило изучение ассоциации экспрессии генов *FN1* и *PDGFRβ*, потенциально способных участвовать

в метастазировании, для изучения их ассоциации с метастазированием РМЖ в лимфатические узлы.

Материалы и методы

В исследование были включены парные образцы (опухоль-норма) ткани молочной железы 47 больных РМЖ, включая 15 с ранним метастазированием (N1). Все образцы охарактеризованы гистологически, иммуногистохимически и классифицированы по TNM. Выделение РНК производили с использованием набора RNeasy Mini Kit (QIAGEN, США) для ткани, обратную транскрипцию — ImProm-II™ Reverse Transcriptase (Promega, США). Уровень экспрессии измеряли на приборе Step One Plus (Applied Biosystems, США). Каждое измерение проводили трехкратно. ПЦР в реальном времени осуществляли с использованием красителя SYBR GREEN. В результате обработки измерений полученные значения уровней экспрессии генов в опухолевой ткани относительно нормальной (контрольный ген — *GAPDH*). С использованием ROC-анализа были определены пороги, оптимально разделяющие метастазирующие опухоли и опухоли без метастазов по уровню экспрессии генов, которые составили: для *FN1* больше 2,2, для *PDGFRβ* меньше или равно 0,47. Дальнейшую обработку производили с использованием данных порогов с помощью критерия Фишера. Уровень значимости для выявленных различий принимали равным $<0,05$.

Результаты

Были исследованы особенности экспрессии двух генов (*FN1* и *PDGFRβ*) в парных образцах РМЖ (опухоль-норма) без метастазирования в лимфатические узлы (N0) и при метастазировании в лимфатические узлы (N1). С использованием точного критерия Фишера

и определенных при ROC анализе пороговых значений экспрессии была найдена ассоциация экспрессии генов *FN1* и *PDGFRβ* с метастазированием в лимфатические узлы: с уровнем достоверности различия ($p = 0,012$ и $0,03$, соответственно). Экспрессия этих генов связана с риском метастазирования РМЖ. Относительный риск (ОР) составил для *FN1* ОР = 1,5, 95% ДИ 1,1–1,9, для *PDGFRβ* ОР = 2,4, 95% ДИ 1–5,2.

Ранее экспрессия исследуемых нами генов в связи с ранним метастазированием РМЖ не была изучена. Однако известно, что экспрессия *PDGFRβ* понижена при РМЖ относительно нормальной ткани [1]. Белок, кодируемый *PDGFRβ*, является тирозинкиназным рецептором. Этот ген способствует перестройке актинового цитоскелета и играет существенную роль в развитии неоангиогенеза. Повышение экспрессии *FN1* способствует созданию «предметастатической ниши», которая способствует адгезии клеток, и играет существенную роль в развитии эпителиально-мезенхимального перехода, приводящего к прогрессии опухоли [2].

Таким образом, показана ассоциация с риском метастазирования РМЖ в лимфатические узлы генов *FN1* и *PDGFRβ*. Риск метастазирования, обусловленный каждым из данных генов, является умеренным, однако они могут быть составной частью панели потенциальных биомаркеров РМЖ.

Литература/ References

1. Vrekoussis T., Stathopoulos E.N., Kafousi M., Navrozoglou I. Zoras O. Expression of endothelial PDGF receptors alpha and beta in breast cancer: up-regulation of endothelial PDGF receptor beta. *Oncol Rep.* 2007; 17(5): 1115–1119. doi:10.3892/or.17.5.1115
2. Li C. L., Yang D., Cao X., Wang F., Hong D. Y., Wang J., Shen X. C., Chen Y. Fibronectin induces epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer MCF-7 cells via activation of calpain. *Oncology letters* 2017; 13(5): 3889–3895. doi.org/10.3892/ol.2017.5896