Выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от экспрессии гена лейкотриенового рецептора *LTB4R* в опухолевой ткани при лечении циклофосфамидом

Калинкин А.И., Сигин В.О., Стрельников В.В., Танас А.С.

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

По результатам широкогеномного скрининга дифференциального метилирования в образцах рака молочной железы (РМЖ) нами было обнаружено аномальное деметилирование CpG-островка гена лейкотриенового рецептора *LTB4R*, которое может приводить к его эктопической экспрессии. В настоящей работе мы использовали данные, полученные при анализе 1083 образцов РМЖ в рамках проекта TCGA-BRCA, для определения влияния экспрессии *LTB4R* на эффективность лечения циклофосфамидом. Анализ кривых выживаемости пациенток с трижды-негативным (ТН) РМЖ с высокой экспрессией *LTB4R* в опухолях показал увеличение общей выживаемости при лечении циклофосфамидом ($p < 0.05$). Для LumB подтипа РМЖ эффект циклофосфамида не зависел от экспрессии *LTB4R*. Полученные результаты расширяют возможности персонализации терапии РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, лейкотриеновые рецепторы, метилирование ДНК, циклофосфамид.

Для цитирования: Калинкин А.И., Сигин В.О., Стрельников В.В., Танас А.С. Выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от экспрессии гена лейкотриенового рецептора *LTB4R* в опухолевой ткани при лечении циклофосфамидом. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 18-19.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.18-19

Автор для корреспонденции: Калинкин Алексей Игоревич; **e-mail:** akalinkin@epigenetic.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ» на выполнение НИР в 2020 году.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Survival of breast cancer patients treated with cyclophosphamide depending on the expression of the *LTB4R* leukotriene receptor gene in tumor tissue

Kalinkin A.I., Sigin V.O., Strelnikov V.V., Tanas A.S.

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

Based on the results of genome-wide screening of differential methylation in breast cancer samples (BC), we have identified abnormal demethylation of the *LTB4R* leukotriene receptor gene CpG island, which can lead to its ectopic expression. In this paper, we used the data obtained for 1083 BC samples under the TCGA-BRCA project to determine impact of *LTB4R* expression on the effectiveness of treatment with cyclophosphamide. Analysis of survival curves for patients with triple-negative (TN) breast cancer and high expression of *LTB4R* showed an increase in overall survival of patients treated with cyclophosphamide ($p < 0.05$). For LumB BC subtype, the effect of cyclophosphamide was not dependent on *LTB4R* expression. The results obtained expand the possibilities of personalizing BC therapy.

Key words: breast cancer, leukotriene receptors, DNA methylation, chemotherapy drugs.

For citation: Kalinkin A.I., Sigin V.O., Strelnikov V.V., Tanas A.S. Survival of breast cancer patients treated with cyclophosphamide depending on the expression of the *LTB4R* leukotriene receptor gene in tumor tissue. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 18-19 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.18-19

Corresponding author: Kalinkin Alexey Igorevich; **e-mail:** akalinkin@epigenetic.ru

Funding. The research was carried out within state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Research Centre for Medical Genetics to perform research in 2020.

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

Accepted: 20.05.2020

В ходе широкогеномного бисульфитного секвенирования методом Xmal-RRBS нами были идентифицированы метилотипы рака молочной железы (РМЖ), среди которых умеренно метилированный трижды-негативный (ТН) РМЖ отличается от других аномально деметилированным состоянием генов лейкотриеновых рецепторов *LTB4R/LTB4R2* [1,2], которое может приводить к их эктопической экспрессии. Лейкотриены представляют собой провоспалительные медиаторы. Согласно литературным данным, взаимодействие лиганда *LTB4* с рецепторами *LTB4R/LTB4R2* запускает каскад реакций и инициирует пролиферацию, метастазирование, адгезию опухолевых клеток к моноцитам в ТН РМЖ, что приводит к прогрессированию [3,4].

Целью данной работы является изучение предиктивного потенциала статуса экспрессии *LTB4R* в отношении эффективности цитостатической химиотерапии циклофосфамидом.

Материалы и методы

Данные экспрессии генов и клинические данные были получены для 1083 образцов РМЖ из проекта TCGA-BRCA [5]. Для категоризации экспрессии гена *LTB4R* на высокий и низкий уровень применяли метод *maximally selected rank statistics*. Анализ выживаемости выполняли методом Каплана-Мейера. Различия кривых выживаемости оценивали методом Манталя-Кокса. Для оценки статистической значимости показателей TNM в группах использовали критерий Хи-квадрат. Средний возраст в группах сравнивали критерием Уилкоксона.

Результаты

Анализ кривых выживаемости при высокой экспрессии *LTB4R* показал статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение общей выживаемости (ОВ) в группе ТН РМЖ при применении циклофосфамида ($n=95$, 5-летняя ОВ составила $84 \pm 5\%$) в сравнении с группой пациенток с ТН РМЖ, для лечения которых циклофосфамид не применялся ($n=55$, 5-летняя ОВ составила $60 \pm 9,5\%$). В отсутствие экспрессии *LTB4R* вы-

живаемость не зависела от назначения циклофосфамида. Сравнение кривых выживаемости в LumB подтипе РМЖ показало статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение общей выживаемости в группе с применением циклофосфамида ($n=92$, 5-летняя ОВ составила $82 \pm 6,3\%$) по сравнению с группой без применения этого препарата ($n=117$, 5-летняя ОВ составила $70 \pm 6,9\%$), что говорит о положительном эффекте циклофосфамида независимо от экспрессии *LTB4R*. Выявленное значимое увеличение общей выживаемости в группе ТН РМЖ при назначении циклофосфамида при высоком уровне экспрессии *LTB4R* требует более широких исследований в группах, сравнимых по клиническим признакам, так как в исследованной выборке в группе пациентов, получавших циклофосфамид, было меньшее значение среднего возраста ($p < 0,05$). По характеристикам: размер опухоли Т, отделенные метастазы М и метастазы в лимфоузлы N группы значимо не отличались.

Знания о клинических показателях и характере химиотерапевтического препарата, применяемого при наличии экспрессии *LTB4R* в различных молекулярных подтипах РМЖ, позволят врачу-химиотерапевту точнее прогнозировать течение заболевания с учетом оценки вероятности дожития. В будущем, по результатам клинических испытаний, возможно использование уровней экспрессии *LTB4R* как предиктивного маркера для назначения терапии циклофосфамидом.

Литература/References

1. Tanas A.S., Sigin V.O., Kalinkin A.I. et al. Genome-wide methylation resolves breast cancer epigenetic heterogeneity and suggests novel therapeutic perspectives. *Epigenomics*. 2019; 11(6):605–617.
2. Kalinkin A.I., Strelnikov V.V., Ignatova E.O. et al. Leukotriene B4 receptors as a therapeutic target for triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology*. 2018; 29(suppl. 6):vi26.
3. Park J.I., Jang J.H., Park G.S. et al. BLT2, a leukotriene B4 receptor 2, as a novel prognostic biomarker of triple-negative breast cancer. *BMB Reports*. 2018; 51(8):373–377.
4. Jeon W.K., Choi J., Park S.J. et al. The proinflammatory LTB4/BLT1 signal axis confers resistance to TGF- β 1-induced growth inhibition by targeting Smad3 linker region. *Oncotarget*. 2015; 6(39):41650–41666.
5. Ciriello G., Gatza M.L., Beck A.H. et al. Comprehensive Molecular Portraits of Invasive Lobular Breast Cancer. *Cell*. 2015; 163(2):506–519.