

Анализ копийности генов *BRCA1*, *NF-κB1* и *PARP1* у больных люминальным В раком молочной железы

Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Певзнер А.М., Гарбуков Е.Ю., Гаптулбарова К.А., Слонимская Е.М., Литвяков Н.В.

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

Целью работы явилась оценка связи хромосомных aberrаций генов *BRCA1*, *NF-κB1*, *PARP1* в опухолевой ткани молочной железы с эффектом химиотерапии и прогнозом заболевания. В исследование включены 85 больных люминальным В раком молочной железы IIA–IIIB стадии, с морфологически верифицированным диагнозом, в возрасте 25–68 лет ($47,8 \pm 1,1$). Было установлено, что наибольшая частота делеций наблюдается в гене *BRCA1* (36%, 30 случаев из 85). Частота амплификаций *PARP1* в исследуемой группе больных РМЖ достигает 62% (53 случая из 85). Наименьшее число хромосомных aberrаций наблюдается в гене *NF-κB1*, всего у 22 больных наблюдаются делеции и амплификации данного гена (26%). Показано, что делеция гена *BRCA1* сопряжена с хорошим ответом на неoadъювантную химиотерапию вне зависимости от наличия хромосомных aberrаций других генов. При этом амплификация *PARP1* связана с плохим прогнозом заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, микроматричные исследования, *BRCA1*, *PARP1*, *NF-κB*, aberrации числа копий, неoadъювантная химиотерапия, прогноз.

Для цитирования: Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Певзнер А.М., Гарбуков Е.Ю., Гаптулбарова К.А., Слонимская Е.М., Литвяков Н.В. Анализ копийности генов *BRCA1*, *NF-κB1* и *PARP1* у больных люминальным В раком молочной железы. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 29–30.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.29-30

Автор для корреспонденции: Цыганов Матвей Михайлович; e-mail: TsyganovMM@yandex.ru

Финансирование. Исследования выполнены при поддержке гранта РФФИ № 19-75-00027.

Конфликт интересов. Авторы декларируют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Analysis of the copy number of the *BRCA1*, *NF-κB1* and *PARP1* genes in patients with luminal B breast cancer

Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., Pevzner A.M., Garbukov E.Yu., Gaptulbarova K.A., Slonimskaya E.M., Litviakov N.V.

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Kooperativny st. 5, Tomsk, 634050, Russian Federation

The aim of the work was to assess the relationship of chromosomal aberrations of the *BRCA1*, *NF-κB1*, *PARP1* genes in breast tumor tissue with the effect of chemotherapy and prognosis of the disease. The study included 85 patients with luminal stage IIA–IIIB breast cancer, with a morphologically verified diagnosis, aged 25–68 years (47.8 ± 1.1). As a result of the study, the CNA frequency of the studied genes was estimated. It was found that the highest deletion rate is observed in the *BRCA1* gene (36%, 30 cases out of 85). The frequency of amplification of *PARP1* in the studied group of breast cancer patients reaches 62% (53 cases out of 85). The smallest number of chromosomal aberrations is observed in the *NF-κB1* gene; in only 22 patients, deletions and amplifications of this gene are observed (26%). It was found that the deletion of the *BRCA1* gene is associated with a good response to neoadjuvant chemotherapy, regardless of the presence of chromosomal aberrations of other genes. Moreover, amplification of *PARP1* is associated with a poor prognosis of the disease.

Keywords: breast cancer, microarray studies, *BRCA1*, *PARP1*, *NF-κB*, copy number aberrations, neoadjuvant chemotherapy, prognosis.

For citation: Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., Pevzner A.M., Garbukov E.Yu., Gaptulbarova K.A., Slonimskaya E.M., Litviakov N.V. Analysis of the copy number of the *BRCA1*, *NF-κB1* and *PARP1* genes in patients with luminal B breast cancer. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 29–30 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.29-30

Corresponding author: Tsyganov Matvey Mikhailovich; e-mail: TsyganovMM@yandex.ru

Funding. The research was supported by the Russian Science Foundation grant No. 19-75-00027

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

Accepted: 20.05.2020

Известно, что наличие в опухолевых клетках такого явления как дефицит гомологичной рекомбинации, обусловленного в основном дефектом генов *BRCA1/2*, связано с благоприятным эффектом ле-

чения и прогнозом заболевания. Но установлено, что наличие других альтернативных путей репарации ДНК, таких как активация генов *NF-κB1* или *PARP1*, может оказывать дополнительный негативный эффект. В не-

давнем исследовании было показано, что *NF-κB1* участвует в опосредованной резистентности опухолевых клеток (с диким типом *BRCA1*) к ДНК-повреждающим агентам [1]. Высокий уровень экспрессии гена *PARP1* считается признаком, связанным с худшим прогнозом выживаемости [2]. В этой связи интересным представляется изучение aberrаций числа копий (copy number aberration - CNA) генов *BRCA1*, *NF-κB1* и *PARP1* в опухоли молочной железы, влияния копийности на эффект химиотерапии и прогноз заболевания. Таким образом, целью работы явилась оценка связи хромосомных aberrаций генов *BRCA1*, *NF-κB1*, *PARP1* в опухолевой ткани молочной железы с эффектом химиотерапии и прогнозом заболевания.

Материалы и методы

В исследование включены 85 больных люминальным В раком молочной железы ПА–PIB стадии, с морфологически верифицированным диагнозом, в возрасте 25–68 лет ($47,8 \pm 1,1$). Все больные получали 2–8 курсов неoadъювантной химиотерапии (НХТ) по схемам FAC, САХ или монотерапию таксотером. Через 3–5 недель после НХТ проводилась операция, затем больным проводили 2 курса адъювантной химиотерапии по схеме FAC. В качестве исследуемого материала, были использованы биопсийные опухолевые образцы (~10 мм³), взятые до лечения под контролем УЗИ. ДНК из опухолевой ткани молочной железы выделяли при помощи набора QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Germany) в соответствии с инструкцией производителя. Для оценки наличия хромосомных aberrаций использовали микроматричный анализ при помощи микроматриц (ДНК-чипы) высокой плотности фирмы Affymetrix (USA) CytoScan™ HD Array. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 8.0» (StatSoft Inc., USA).

Результаты

В результате проведенного исследования была оценена частота CNA исследуемых генов. Было установлено, что наибольшая частота делеций наблюдается в гене *BRCA1* (36%, 30 случаев из 85). Частота амплификаций *PARP1* в исследуемой группе больных РМЖ достигает 62% (53 случая из 85). Наименьшее число хромосомных aberrаций наблюдается в гене *NF-κB1*, всего у 22 больных наблюдаются делеции и амплификации данного гена (26%). Анализ связи CNA исследуемых генов с основными клинико-патологическими

параметрами пациентов показал отсутствие статистически значимой корреляции.

Далее, мы оценили связь исследуемых параметров с эффектом НХТ. Оказалось, что статистически достоверные различия установлены для гена *BRCA1* ($p < 0,0001$). Частота делеций в группе пациентов с частичной и полной регрессией достигает 48,2%, по сравнению с группой больных со стабилизацией и прогрессированием (4 из 26 больных, 15%). Для гена *NF-κB1* установлена связь с эффектом НХТ только на уровне выраженной тенденции ($p = 0,9$). Для гена *PARP1* статистически значимых различий установлено не было, однако наличие амплификации *PARP1* (вне зависимости от состояния *BRCA1* и *NF-κB1*) было ассоциировано с более низкими показателями безметастатической выживаемости (log-rank test, $p = 0,02$) в общей группе больных (5-летняя выживаемость составила 57%), по сравнению с группой больных без амплификации данного гена (5-летняя выживаемость составила 83%), (log-rank test, $p = 0,03$).

Таким образом, было установлено, что делеция гена *BRCA1* сопряжена с хорошим ответом на неoadъювантную химиотерапию вне зависимости от наличия хромосомных aberrаций других генов. При этом амплификация *PARP1* связана с плохим прогнозом заболевания. Учитывая, что данный показатель в опухоли молочной железы регистрируется у более 50% больных, наличие амплификации гена может являться хорошим прогностическим маркером. Однако, данный вопрос требует дальнейшего исследования, в том числе и на других молекулярных подтипах рака молочной железы.

Литература

1. Harte M.T., Gorski J.J., Savage K.I., Purcell J.W., Barros E.M., Burn P.M., McFarlane C., Mullan P.B., Kennedy R.D., Perkins N.D. NF-κB is a critical mediator of BRCA1-induced chemoresistance. *Oncogene* 2014; (6): 713–723
2. Малюченко Н.В., Кулаева О.И., Котова Е.Ю., Чупыркина А.А., Никитин Д.Н., Кирпичников М.П., Студитский В.М. Механизмы регуляции транскрипции поли (ADP-рибозо)-полимеразой 1 (PARP1). *Молекулярная биология* 2015; (1): 99–113.

References

1. Harte M.T., Gorski J.J., Savage K.I., Purcell J.W., Barros E.M., Burn P.M., McFarlane C., Mullan P.B., Kennedy R.D., Perkins N.D. NF-κB is a critical mediator of BRCA1-induced chemoresistance. *Oncogene* 2014; (6): 713–723
2. Maluchenko N.V., Kulaeva O.I., Chupyrkina A.A., Nikitin D.V., Kirpichnikov M.P., Studitsky V.M., Kotova E.Y. Mechanisms of regulation of transcription of poly (ADP-ribose)-polymerase 1 (PARP1). [Molecular mechanisms of transcriptional regulation by Poly(ADP-ribose) polymerase 1]. *Молекулярная биология* [Molecular Biology] 2015; (1): 99–113. (In Russ.)