



Москва / 29-30 ноября / 2024

III КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИИ
И АУТОИММУННЫМ ЭНДОКРИННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ



А.А. Модестов^{1,2}, М.А. Золотовская^{1,2}, М.В. Сунцова^{1,2}, Г.С. Захарова^{1,2}, Е.В. Поддубская¹, М.И. Сорокин^{1,2}, А.А. Буздин^{1,2}

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

²ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)»

Экспрессия генов путей репарации ДНК как потенциальные биомаркеры глиобластомы при терапии темозоломидом

ВВЕДЕНИЕ. Глиобластома – наиболее агрессивная и распространенная форма злокачественных новообразований головного мозга. Помимо хирургического вмешательства, одним из подходов в лечении глиобластом является химиотерапия с использованием темозоломида, чей терапевтический эффект основан на метилировании ДНК. Однако данный эффект может быть ослаблен вследствие деметилирования, осуществляемого ферментом Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазой (MGMT) в процессе репарации ДНК, поэтому определение статуса метилирования промотора гена MGMT – один из методов, определяющий чувствительность глиобластомы к темозоломиду. Биоинформатическим анализом выявлен ряд более эффективных метрик на основе экспрессии генов и активности путей репарации ДНК. При этом впервые сконструирован путь чувствительности к темозоломиду с помощью интерактивной модели человека.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Обнаружено 12 генов репарации ДНК, чей уровень экспрессии обладает прогностическим потенциалом при терапии темозоломидом: гены *PRKDC*, *RPA1*, *SMARCA5*, *SMC1A*, *CREB1*, *EP300* являются положительными биомаркерами с $HR < 0.61$, а гены *MGMT*, *APEX2*, *POLR2K*, *PSMC2*, *POLD4*, *POLE4* – отрицательными биомаркерами выживаемости с $HR > 1.63$ (Рис. 1). При этом уровень активации пути контрольной точки G2/M клеточного цикла («Bioscarta Cell Cycle G2/M Checkpoint Main Pathway») также являлся положительным биомаркером ответа на терапию. Примечательно, несмотря на статистическую значимость статуса метилирования промотора гена *MGMT* в оценке эффективности терапии темозоломидом, его прогностический потенциал оказался ниже по сравнению с обнаруженными биомаркерами. Отрицательные биомаркеры преимущественно ассоциированы с механизмами эксцизионной репарации ДНК, а положительные биомаркеры вовлечены в процессы ареста клеточного цикла. Выяснилось, что уровень активации молекулярного пути чувствительности к темозоломиду на основе выявленных биомаркеров (Рис. 2) связан с высокими показателями выживаемости пациентов (HR 0.18-0.44 и AUC 0.68-0.9).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Впервые был осуществлен сравнительный анализ метилирования MGMT, а также экспрессии 361 гена репарации ДНК, уровней активации 38 путей репарации ДНК и реконструированного пути чувствительности к темозоломиду с целью выявления потенциальных биомаркеров для оценки эффективности лечения глиобластомы темозоломидом.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 22-14-00074).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для определения молекулярных биомаркеров ответа на терапию темозоломидом проведен анализ выживаемости методом Каплана-Мейера с оценкой статистической значимости различий между группами (log-rank тест) и расчетом отношения рисков (hazard ratio, HR). Данные по общей выживаемости (overall survival, OS) и выживаемости без прогрессирования (progression-free survival, PFS) были получены из базы данных TCGA в размере более 400 молекулярных профилей с уровнем экспрессии генов и экспериментальной когорты пациентов в виде 50 профилей с данными по PFS. В совокупности изучен прогностический потенциал экспрессии 361 гена и активности 38 путей репарации ДНК. Для расчета уровня активации пути чувствительности к темозоломиду использован интерактом, который построен с помощью коллекции опубликованных молекулярных путей OncoboxPD.

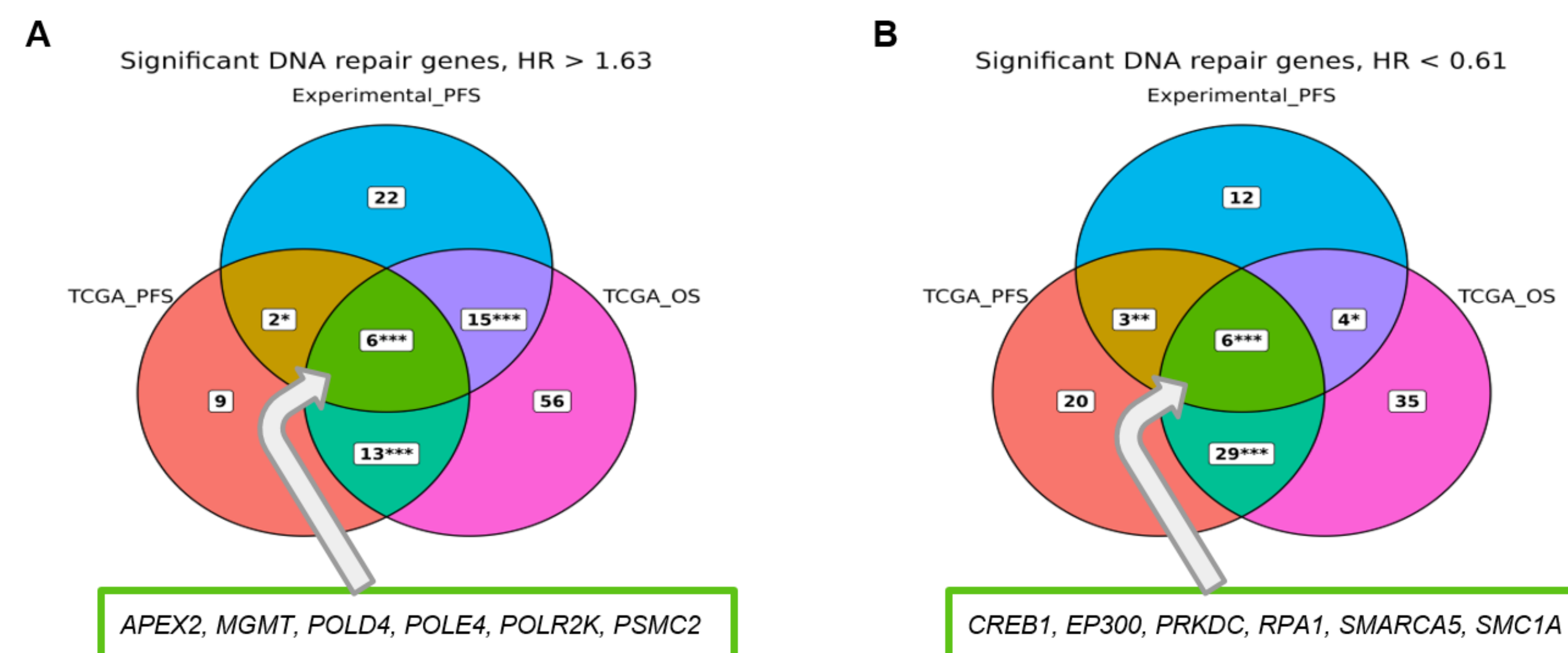


Рис. 1 – Пересечение генов репарации ДНК как потенциальных биомаркеров выживаемости для данных TCGA-OS, TCGA-PFS и Experimental-PFS. Результаты анализа пересечений генов (A) $HR > 1.63$ и (B) $HR < 0.61$. * – p -value < 0.05 , ** – p -value < 0.01 , *** – p -value < 0.001 ; Пермутационный тест.

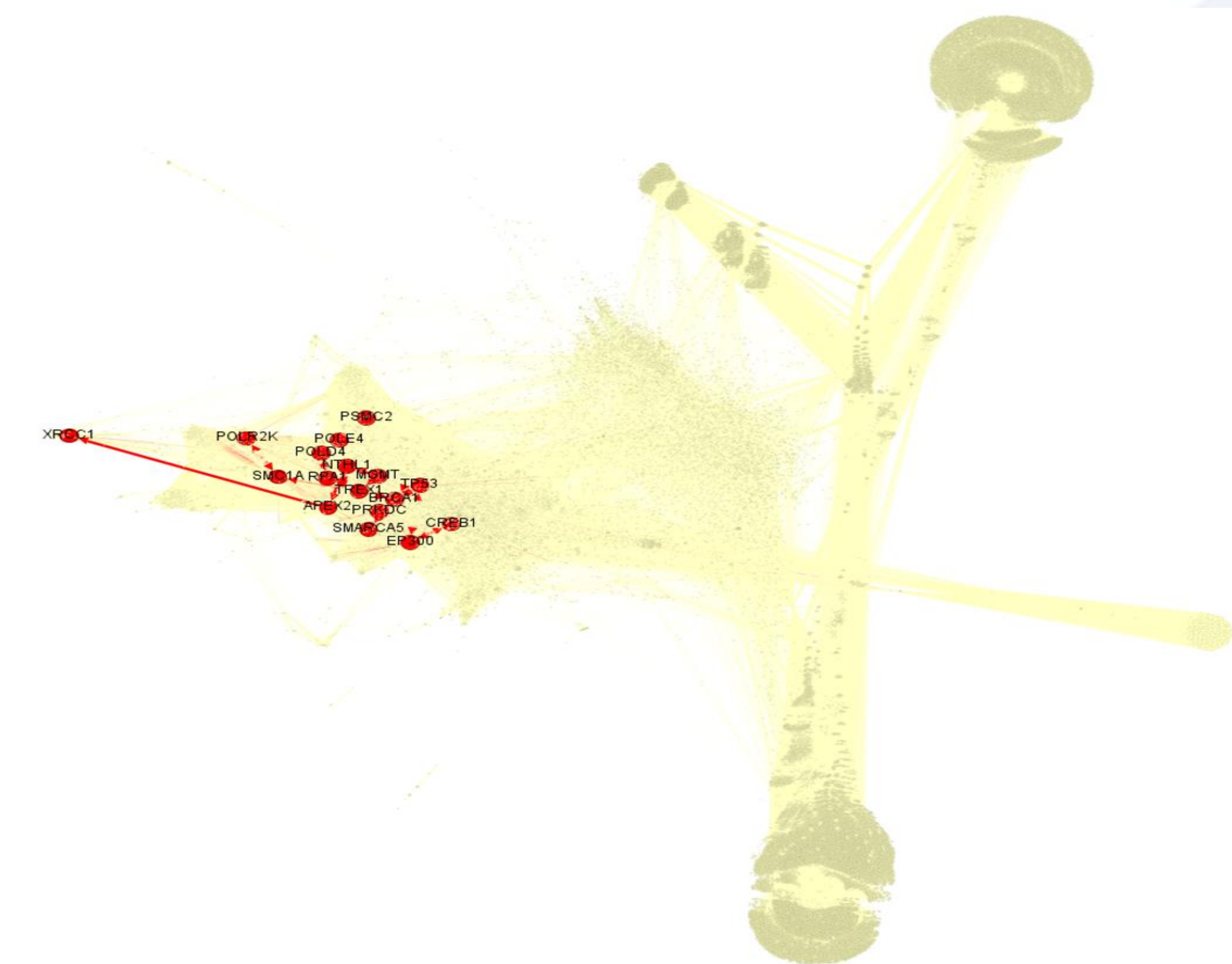


Рис. 2 – Путь чувствительности к темозоломиду в виде молекулярных взаимодействий в интерактоме (участники пути обозначены красным цветом).

КОНТАКТЫ. Модестов Александр Андреевич,
Телефон: +7 (967)-194-17-18
E-mail: sasha56.modestov@yandex.ru