



## Изменение копийности генов при раке шейки матки

### Ключевые слова:

CNV, рак шейки матки, эндофитная и экзофитная форма роста

### Keywords:

CNV, cervical cancer, exophytic and endophytic growth form

**Петрусенко Н.А., Никитина В.П., Спиридонова Д.А., Кечерюкова М.М.**

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63  
E-mail: petrusenko-natulya@mail.ru

### Changes in the copy number of genes in cervical cancer

**Petrusenko N.A., Nikitina V.P., Spiridonova D.A., Kecheryukova M.M.**

Rostov Research Institute of Oncology (RRIO)  
14th line, 63 Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation  
E-mail: petrusenko-natulya@mail.ru

Рак шейки матки является второй наиболее распространенной формой рака у женщин, во всем мире ежегодно регистрируется 528,000 новых случаев. Хотя ранний рак шейки матки можно лечить хирургическим путем или облучением, метастатический рак шейки матки неизлечим и необходимы новые терапевтические подходы. Изменение числа копий участков ДНК (CNV), как полиморфизм генома, играет важную роль в канцерогенезе.

**Цель.** Анализ относительной копийности генов, ответственных за рецепцию и метаболизм эстрогенов в тканях шейки матки при эндофитной и экзофитной формах роста опухоли для поиска предиктивных маркеров малигнизации.

**Пациенты и методы.** Исследование включало 44 пациента в возрасте 28–65 лет (с преобладанием женщин в возрасте 36–55 лет) с диагнозом рак шейки матки эндофитной ( $n=22$ ) и экзофитной ( $n=22$ ) формами роста, проходивших плановое лечение в ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России. Всем пациенткам был морфологически подтвержден диагноз плоскоклеточный рак шейки матки T1 б-2 aN0M0, стадия I–II. Экстракцию ДНК из парафиновых блоков опухолевой и условно здоровой ткани проводили набором Thermo Scientific GeneJET Ffpe DNA Purification Kit. Методом RT-qPCR. (CFX96, Bio-Rad, USA) проводили оценку относительной копийности 8-ми генетических локусов: *ESR1*, *ESR2*, *GPER1*, *STS*, *SULT1A1*, *SULT1E1*, *CYP1A1*, *CYP1A2*. В качестве референсных использовали генетические локусы *GAPDH*, *B2M*. Оценка достоверности различий проводили с использованием критерия Манна-Уитни.

**Результаты.** Для всех генетических локусов было отмечено изменение относительной копийности генов в опухолевых клетках шейки матки относительно нормальных. Преобладала тенденция увеличения копийности в обеих группах пациентов. Статистически достоверное увеличение копийности ( $p<0,05$ ) в опухолевых тканях у пациентов с раком шейки матки выявлено для трех генов: *GPER1*, *SULT1A1*, *CYP1A1* в 33%, 35% и 43% случаев соответственно. Однако, копийность гена *GPER1* достоверно повышалась в 1,41 раз только в группе эндофитной формы роста. В целом при сравнении двух групп по уровню копийности исследованных локусов различий

не выявлено. Тем не менее, анализ групп пациенток разных возрастов позволил идентифицировать различия. В группе пациенток 36–55 лет с эндофитной формой роста опухоли отмечено достоверное увеличение ( $p<0,05$ ) копийности генов *GPER1* и *CYP1A1* с частотой 42% и 67% соответственно. Также в этой возрастной группе отмечалось увеличение амплификации гена *CYP1A2* у 42% пациенток. В возрастной группе 56–75 лет с эндофитной формой роста опухоли наблюдалось увеличение копий генов *ESR2*, *GPER1*, *SULT1A1* с частотой 50%, 100% и 75% соответственно. В группе 20–35 лет с экзофитной формой роста опухоли изменения дозы генов не отмечено. У пациенток с экзофитной формой роста опухоли в возрастной группе 20–35 и 36–55 лет выявлено достоверное увеличение ( $p<0,05$ ) копийности гена *CYP1A1* в 33,33% и 45,45% случаев соответственно. По остальным генетическим локусам в разных возрастных группах изменения копийности не наблюдалось.

**Заключение.** Получены результаты по изменению копийности генов *GPER1*, *SULT1A1*, *CYP1A1* в опухолевой ткани по сравнению с условно нормальной тканью в обеих группах пациенток с раком шейки матки. Исследуемые гены вовлечены в процессы онкотрансформации, которые связаны с функциями кодируемых белков. Ген *GPER1* кодирует мембранный белок, посредством которого реализуются клеточные и физиологические реакции на действие эстрогенов. Активация *GPER1* запускает множественные внутриклеточные каскады, связанные с пролиферацией, инвазией и миграцией. Ген *SULT1A1*, кодирующий одну из двух фенолсульфотрансфераз, участвует в различных патофизиологических процессах, таких как метаболизм лекарств, рак, гормональная регуляция и биология нейротрансмиттеров. Ген *CYP1A1*, кодирующий фермент из суперсемейства цитохрома P450, не только участвует в метаболизме эстрогена, ксенобиотиков, но и играет важную роль в прогрессировании рака. Таким образом, на основании полученных нами результатов, можно предложить использование генов *GPER1*, *SULT1A1*, *CYP1A1* в качестве биомаркеров малигнизации тканей при плоскоклеточном раке шейки матки.