

Идентификация потенциальных молекулярных биомаркеров для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей печени

Научный руководитель – Лазаревич Наталия Леонидовна

Будко А.А.¹, Чесноков М.С.²

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биохимии, Москва, Россия

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГК) - наиболее распространенная форма злокачественных опухолей печени, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом и низкой чувствительностью к терапии. Диагностика ГК затруднена бессимптомностью ранних стадий развития опухоли и отсутствием эффективных диагностических биомаркеров, поэтому улучшение чувствительности и точности диагностики ГК является актуальной задачей современной онкологии.

Ранее в нашей лаборатории был выявлен ряд генов, которые потенциально могут выступать в роли диагностических маркеров ГК, однако особенности их экспрессии в доброкачественных опухолях печени исследованы не были. Целью данного исследования является проверка способности потенциальных маркеров ГК дифференцировать ее от доброкачественных опухолей печени, представленных гепатоцеллюлярной аденомой (ГЦА) и фокальной нодулярной гиперплазией (ФНГ), с целью повышения точности диагностики. Дополнительной задачей исследования был поиск генов, изменение экспрессии которых ассоциировано с развитием ФНГ и ГЦА, а также поиск молекулярных маркеров, позволяющих разграничить две эти группы.

Для исследования использовали 61 пару операционных биоптатов опухолевой и неопухолевой ткани пациентов с ГЦА (5 случаев), ФНГ (6 случаев) и ГК (50 случаев). Методом количественного ОТ-ПЦР-анализа во всех образцах были исследованы уровни экспрессии 7 генов (RAB3В, IQGAP3, GPC3, НКДС1, TOP2A, GNAZ, PDGFA). Изменения экспрессии этих генов в отдельных образцах и объединенных когортах были статистически обработаны и отсортированы на основании иерархического кластерного анализа.

Достоверное ($p < 0,05$) повышение экспрессии в ткани доброкачественных опухолей по сравнению с печенью наблюдалось только для НКДС1 и RAB3В. При этом уровни экспрессии НКДС1 и RAB3В в неопухолевой ткани чрезвычайно низки, что позволяет предположить их возможную роль в развитии ФНГ и ГЦА. Повышение экспрессии IQGAP3 ($p = 8,83 \times 10^{-8}$), GPC3 ($p = 4,23 \times 10^{-5}$) и TOP2A ($p = 0,042$) характерно для ткани ГК, но не ГЦА и ФНГ, поэтому эти гены обладают высоким потенциалом для дифференциальной диагностики злокачественных опухолей печени. Паттерны изменений экспрессии генов в группах пациентов с ФНГ и ГЦА значительно отличаются друг от друга, что может говорить о разных молекулярных механизмах, лежащих в основе патогенеза этих новообразований. Оценка экспрессии НКДС1 может быть использована для дифференцирования ГЦА и ФНГ ($p = 0,017$).

Таким образом, активация генов IQGAP3, GPC3 и TOP2A специфична для ГК, но не доброкачественных опухолей печени, что может быть использовано для дифференциальной диагностики ГЦА и ГК. Также впервые была продемонстрирована гиперэкспрессия генов RAB3В и НКДС1 в ткани ФНГ и ГЦА, описаны специфичные паттерны изменений экспрессии генов, позволяющие отличить эти два типа опухолей друг от друга. Все это позволит создать новые высокоэффективные методы дифференциальной диагностики ГК, ГЦА и ФНГ.

Работа частично поддержана субсидией Минобрнауки России (соглашение 14.607.21.0049, RFMEFI60714X0049).