

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра генетики

ПОДГУРСКАЯ
Валерия Дмитриевна

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С РАЗЛИЧНЫМИ
ПАТОГЕННЫМИ ВАРИАНТАМИ В ГЕНЕ KRAS

Аннотация к дипломной работе

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук
Субоч Елена Ивановна

Минск, 2024

РЕФЕРАТ

Дипломная работа содержит 46 страниц, 14 рисунков, 9 таблиц, 46 использованных источников.

Ключевые слова: РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПАТОГЕНЕЗ, ПРОТОКОВАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПАТОГЕННЫЕ ВАРИАНТЫ, ГЕН KRAS, МУТАЦИЯ G12R, МУТАЦИЯ G12V, МУТАЦИЯ G12D, ГИПЕРЭКСПРЕССИРУЕМЫЕ МРНК, TCGA.

Объекты исследования: Образцы биологического материала (опухолевая ткань) 109 пациентов с РПЖ. Данные 203 образцов PADC (KRAS G12D-97, G12V-66, G12R-40) и 26 образцов нормальной ткани поджелудочной железы из международной базы данных The Cancer Genome Atlas (TCGA).

Цель работы: изучение частоты встречаемости различных патогенных вариантов в гене KRAS у пациентов с PDAC, анализ KRAS-специфичного профиля экспрессии мРНК в образцах опухолевой ткани.

Методы исследования: молекулярно-генетические, аналитические. Для изучения профиля экспрессии мРНК использована информация о транскриптомном профиле опухолей из международной базы данных TCGA.

Полученные результаты: Оценка мутационного статуса гена KRAS проведена в 109 образцах опухолевой ткани пациентов с диагнозом РПЖ, получивших лечение на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в 2019-2021 годах. Медиана наблюдения за пациентами составила 12 месяцев. Частота встречаемости патогенных вариантов в гене KRAS в исследуемой выборке составила 68,8% (75/109). Распределение выявленных вариантов: G12D – 47%, G12V – 40%, G12R – 13%. Противоречивость результатов научно-исследовательских работ в вопросе прогностической значимости патогенных вариантов G12V и G12D гена KRAS у пациентов с РПЖ может быть вызвана гетерогенностью исследуемых выборок. В случае, если использование химиотерапевтического лечения действительно не позволяет достоверно улучшить показатель общей выживаемости пациентов с мутацией KRAS G12V, то проведение исследования на такой выборке может привести к тому, что данный патогенный вариант будет охарактеризован как наиболее неблагоприятный.

При анализе данных TCGA был обнаружен ряд значимых отличий в транскриптомном профиле опухолей поджелудочной железы с различными мутациями гена KRAS. Обнаружены различия в уровнях экспрессии мРНК генов ACTB и GAPDH между опухолевой и нормальной тканью поджелудочной железы. Данные особенности могут оказывать непосредственное влияние на процессы канцерогенеза и определять прогноз заболевания.

РЭФЕРАТ

Дыпломная праца ўтрымлівае 46 старонак, 14 малюнкаў, 9 табліц, 46 выкарыстаных крыніц.

Ключавыя словы: РАК ПАДСТРАЎНІКАВАЙ ЗАЛОЗЫ, ПАТАГЕНЕЗ, ПРАТАКОВАЯ АДЭНАКАРЦЫНОМА ПАДСТРАЎНІКАВАЙ ЗАЛОЗЫ, ПАТОГЕННЫЯ ВАРЫЯНТЫ, ГЕН KRAS, МУТАЦЫЯ G12V, МУТАЦЫЯ G12V РНК, TCGA.

Аб'екты даследавання: Біялагічнага матэрыялу (пухлінная тканіна) 109 пацыентаў з РПЖ. Дадзеныя 203 узораў PADC (KRAS G12D-97, G12V-66, G12R-40) і 26 узораў нармальнай тканіны падстраўнікавай залозы з міжнароднай базы дадзеных The Cancer Genome Atlas (TCGA).

Мэта працы: вывучэнне частаты сустракаемасці розных патогенных варыянтаў у гена KRAS у пацыентаў з PDAC, аналіз KRAS-спецыфічнага профілю экспрэсіі мРНК ва ўзорах опухолевай тканіны.

Метады даследавання: малекулярна-генетычныя, аналітычныя. Для вывучэння профілю экспрэсіі мРНК выкарыстана інфармацыя аб транскрыптомным профілі пухлін з міжнароднай базы дадзеных TCGA.

Атрыманыя вынікі: Ацэнка мутацыйнага статусу гена KRAS праведзена ў 109 узорах опухолевай тканіны пацыентаў з дыягназам РПЖ, якія атрымалі лячэнне на базе РНПЦ ОМР ім. М.М. Аляксандрава ў 2019-2021 гадах. Медыяна назірання за пацыентамі склала 12 месяцаў. Частата сустракаемасці патогенных варыянтаў у гене KRAS у доследнай выбарцы склала 68,8% (75/109). Размеркаванне выяўленых варыянтаў: G12D - 47%, G12V - 40%, G12R - 13%. Супярэчлівасць вынікаў навукова-даследчых работ у пытанні прагнастычнай значнасці патогенных варыянтаў G12V і G12D гена KRAS у пацыентаў з РПЖ можа быць выклікана гетэрагеннасцю доследных выбарак. У выпадку, калі выкарыстанне хіміятэрапеўтычнага лячэння сапраўды не дазваляе дакладна палепшыць паказчык агульнай выжывальнасці пацыентаў з мутацыяй KRAS G12V, то правядзенне даследавання на такой выбарцы можа прывесці да таго, што дадзены патогенны варыянт будзе ахарактарызаваны як найбольш неспрыяльны.

Пры аналізе дадзеных TCGA быў выяўлены шэраг значных адрозненняў у транскрыптомным профілі пухлін падстраўнікавай залозы з рознымі мутацыямі гена KRAS. Выяўлены адрозненні ва ўзроўнях экспрэсіі мРНК генаў ACTB і GAPDH паміж пухліннай і нармальнай тканінай падстраўнікавай залозы. Дадзеныя асабліваюцца могуць аказваць непасрэдны ўплыў на працэсы канцэрогенеза і вызначаць прагноз захворвання.

ABSTRACT

The graduation project contains 46 pages, 14 figures, 9 tables, 46 references.

Key words: PANCREAS CANCER, PATHOGENESIS, PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA, PATHOGENIC VARIANTS, KRAS GENE, G12R MUTATION, G12V MUTATION, G12D MUTATION, OVEREXPRESSED MRNA, TCGA.

Object of the study: Biological material samples (tumor tissue) from 109 patients with pancreatic cancer. Data from 203 PADC biological material samples (KRAS G12D-97, G12V-66, G12R-40) and 26 normal pancreatic tissue samples from the international database The Cancer Genome Atlas (TCGA).

Purpose of the work: to study the frequency of occurrence of various pathogenic variants in the KRAS gene in patients with PDAC, to analyze the KRAS-specific mRNA expression profile in tumor tissue samples.

Research methods: molecular genetics, analytical. To study the mRNA expression profile, information on the transcriptomic profile of tumors from the international TCGA database was used.

Results: The mutational status of the KRAS gene was assessed in 109 samples of tumor tissue from patients diagnosed with prostate cancer who received treatment at the Russian Scientific and Practical Medical Center named after. N.N. Alexandrov in 2019-2021. The median follow-up of patients was 12 months. The frequency of occurrence of pathogenic variants in the KRAS gene in the study sample was 68.8% (75/109). Distribution of identified variants: G12D – 47%, G12V – 40%, G12R – 13%. The inconsistency of research results regarding the prognostic significance of pathogenic variants G12V and G12D of the KRAS gene in patients with prostate cancer may be caused by the heterogeneity of the studied samples. If the use of chemotherapy does not significantly improve the overall survival rate of patients with the KRAS G12V mutation, then conducting a study on such a sample may lead to the fact that this pathogenic variant will be characterized as the most unfavorable.

When analyzing TCGA data, a number of significant differences were discovered in the transcriptomic profile of pancreatic tumors with various KRAS gene mutations. Differences were found in the levels of mRNA expression of the ACTB and GAPDH genes between tumor and normal pancreatic tissue. These features can have a direct impact on the processes of carcinogenesis and determine the prognosis of the disease.