

Молекулярные маркеры генов инсулиноподобных факторов роста при новообразованиях костных тканей

О.В. Алейникова¹, Л.П. Киселев¹, Т.В. Савицкая¹, А.Г. Жуковец²

¹РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, г. Минск, Беларусь

²РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Беларусь

Molecular markers of the insulin-like growth factors genes in the tumors of bone tissue

L. Kisialeu, T. Savitskaia, A. Jukovets, O. Aleynikova

Ключевые слова: IGF1R, IGF2R, гены, саркома Юинга, остеосаркома, дети, молодые взрослые, мРНК, выживаемость, костные ткани, молекулярные маркеры

Саркома Юинга (СЮ) и остеосаркома (ОС) являются высоко агрессивными новообразованиями с высоким метастатическим потенциалом. Системная полихимиотерапия и локальный контроль являются обязательными компонентами лечения этих новообразований. Более половины пациентов успешно излечиваются на сегодняшний день, однако у большинства метастатических и трети локализованных (неметастатических) форм заболевания развивается резистентность к современным цитостатическим схемам. Идентификация критериев отбора пациентов и понимание потенциальных механизмов, участвующих в развитии резистентности, имеют решающее значение для успешной разработки новых терапевтических подходов для сарком костей и мягких тканей. Белки инсулиноподобного фактора роста (IGF, Insulin-like growth factor) и их рецепторы IGF1R (рецептор 1 IGF) и IGF2R (рецептор 2 IGF) контролируют физиологические процессы регуляции роста, развития и дифференцировки на клеточном и тканевом уровне, но при наличии онкологического процесса участвуют в антиапоптотическом каскаде реакций, позволяющем раковым клеткам противостоять цитотоксическим свойствам химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии. Целью исследований был поиск отличий в уровне экспрессии мРНК (матричной рибонуклеиновой кислоты) генов IGF1R и IGF2R в субстрате опухоли у пациентов с саркомами костей и мягких тканей в зависимости от вида нозологии, распространенности онкологического процесса и клинического исхода заболевания. Методом РТ-ПЦР (полимеразная цепная реакция в реальном времени) исследованы 77 образцов от 73 пациентов (возраст до 30 лет) с СЮ ($n=48$), ОС ($n=25$). Не отмечено значимой разницы в экспрессии исследуемых генов в зависимости от нозологии процесса. Уровни экспрессии в ткани опухоли мРНК гена IGF1R не продемонстрировали значимых отличий у пациентов с саркомами как в зависимости от распространенности онкологического процесса, так и при анализе клинических исходов заболевания. Установлен меньший (в сравнении с пациентами, развившими рецидив) уровень экспрессии гена IGF2R при благоприятных исходах локализованной ОС ($p<0,05$). Для локализованных форм ОС показатель БСВ 7-летней БСВ пациентов с низким уровнем экспрессии мРНК гена IGF2R составил 92%, для случаев с высокой экспрессией значение показателя БСВ было 50%. Уровень экспрессии в ткани опухоли мРНК гена IGF1R методом РТ-ПЦР не продемонстрировал клинической значимости в настоящем исследовании. Высокая экспрессия гена IGF2R свидетельствует о худшем клиническом исходе для пациентов с локализованными формами остеосаркомы и может быть использована в качестве прогностического маркера для своевременной коррекции терапевтического плана.

Key words: IGF1R, IGF2R, genes, Ewing's sarcoma, osteosarcoma, children, young adults, mRNA, survival, bone tissue; molecular markers

Ewing's sarcoma (ES) and osteosarcoma (OS) are highly aggressive neoplasms with a high metastatic potential. The treatment results that tumors are practically unchanged over the past decades, and ascertained the lack of progress with conventional therapeutic approaches. Thus, almost all metastatic patients can be classified as group with adverse clinical outcome without any additional criteria. Conversely, most patients with non-metastatic sarcomas have favorable outcomes, but the complexity is to determine approximately one-third of cases with resistance to systemic treatment. Prediction of patients who will be resistant to conventional chemotherapy would bring practical advantage, as it allows intensify the treatment only for them, without increasing toxicity for the majority of non-metastatic cases, who have successfully treated with conventional chemotherapy. Molecular aspects of tumor biology considered as a promising strategy for predicting and possibly targeted therapies. Insulin-like growth factor (IGF) proteins and their receptors IGF1R (IGF receptor 1) and IGF2R (IGF receptor 2) control the physiological processes of growth, development and differentiation regulation, but with the oncological process involved in the antiapoptotic cascade of reactions, which allows cancer cells to withstand the cytotoxic properties of chemotherapeutic drugs and radiation therapy. The mRNA (messenger ribonucleic acid) expression levels of the IGF1R and IGF2R genes in tissues of sarcomas were examined prior systemic therapy using quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (qRT-PCR). 77 samples from 73 patients (under 30 years old) with sarcomas (48 patients with ES, 25 — with OS) were studied. There was no significant difference in the expression of the both studied genes depending on the nosology of the process. The expression levels of the IGF1R gene did not show significant differences in patients with sarcomas, depending on the cancer spread, as well as the clinical outcomes. A lower (in comparison with patients who developed a relapse) level of IGF2R gene expression was established for patients with localized OS and favorable outcomes ($P<0,05$). For localized forms of OS, the 7-years event free survival (EFS) rate of patients with a low level of the IGF2R gene expression was

