



Различия и сходства маркёров в разных типах рака на уровне экспрессии.

Автор: **Механцева Екатерина**, ученица 10Н класса

СУНЦ МГУ г. Москва

Научный руководитель:

Горбатенко Владислав Олегович,

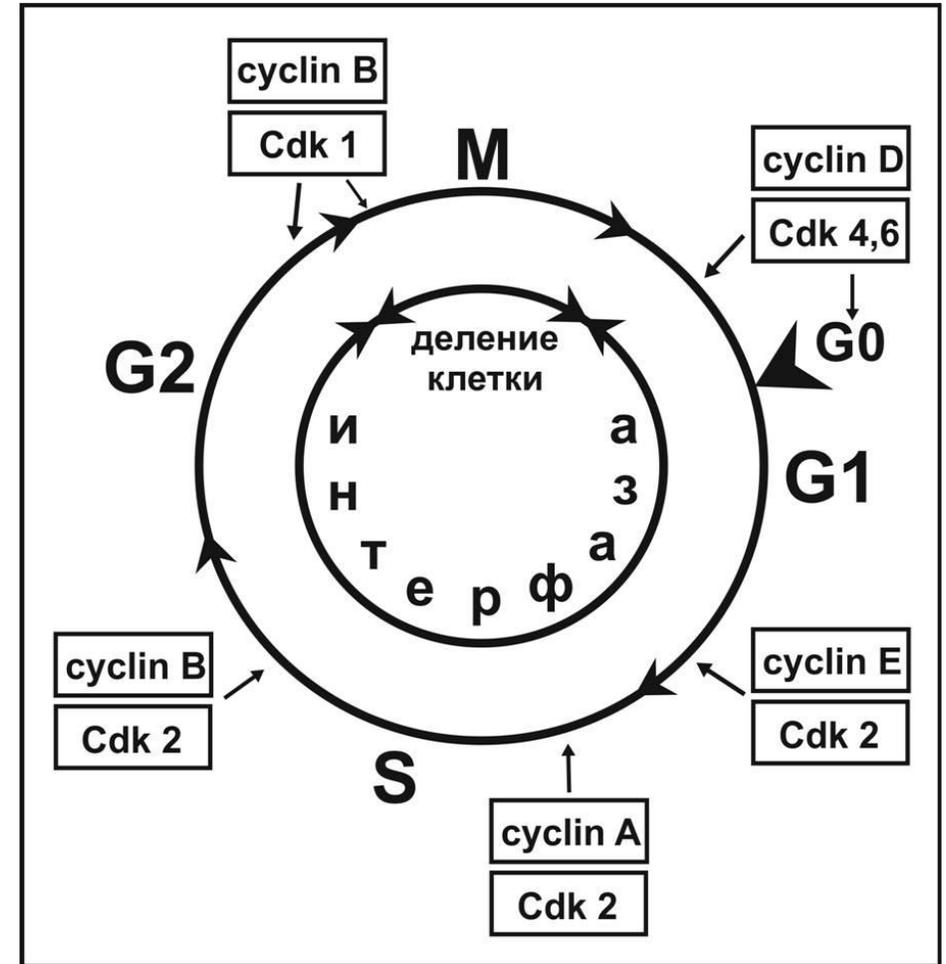
Студент 5 курса ФББ,

Лаборант кафедры биологии СУНЦ МГУ

Москва, 15 мая 2019 года

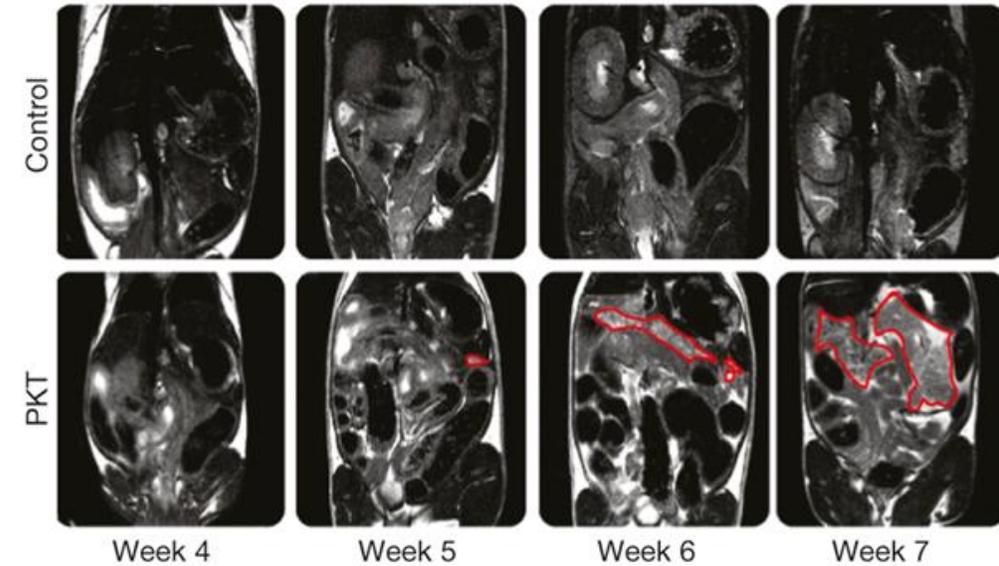
Введение

- Рак является одной из основных причин смерти в мире; так, в 2018 г. от этого заболевания умерли 9,6 млн человек.
- Именно поэтому в настоящий момент **актуально** изучение причин, видов, лечения, профилактики рака и способов его раннего диагностирования.



Современные методы диагностики

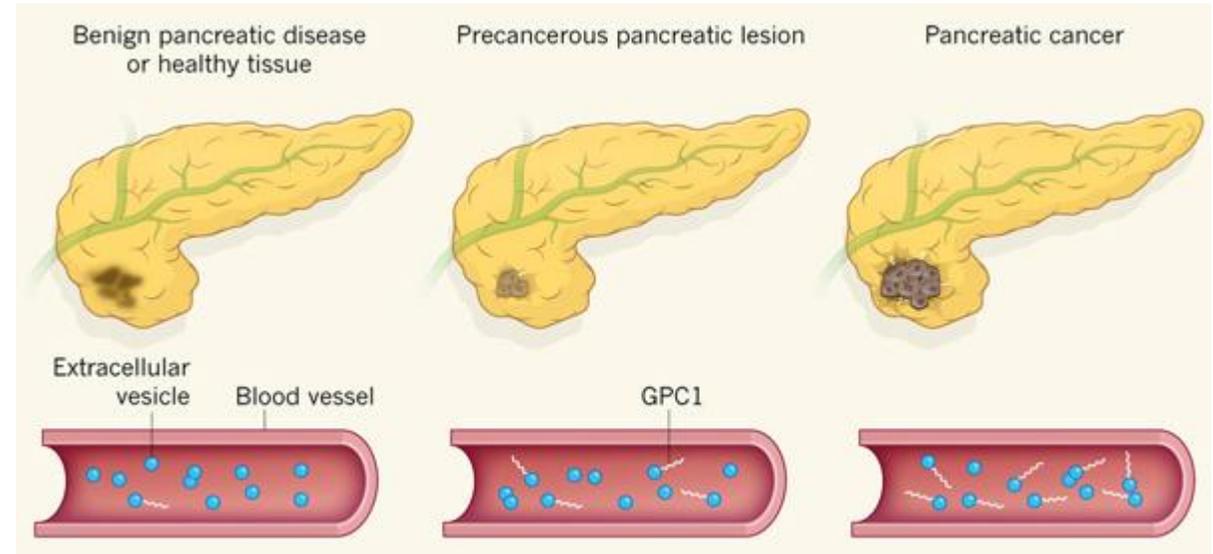
1. Скрининговые методы
2. Компьютерная томография
3. Позитронно-эмиссионная томография
4. Магнитно-резонансная томография (МРТ)
5. Онкомаркеры



Clotilde Théry. Cancer: Diagnosis by extracellular vesicles // *Nature*. 2015, МРТ развивающейся раковой опухоли поджелудочной железы у модельной мыши

Онкомаркеры

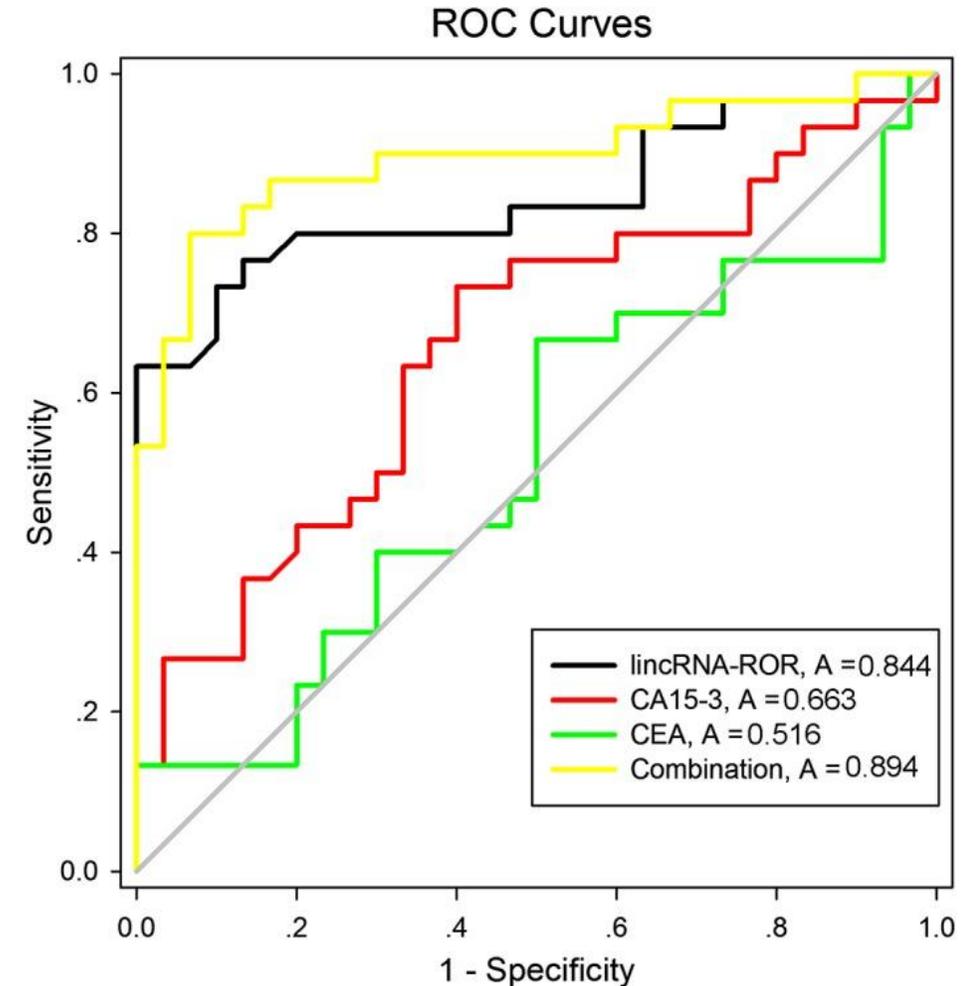
- **Онкомаркеры** — специфические вещества (белки), продукты жизнедеятельности опухоли или вещества, продуцируемые нормальными тканями в ответ на инвазию раковых клеток, которые обнаруживаются в крови и/или моче больных раком.
- **Универсального онкомаркера**, свидетельствующего о наличии любого злокачественного процесса, найдено не было.



elementy.ru

Маркеры

Название рака	Онкомаркер
Рак толстого кишечника	CEA, M2-PK, CA 19-9, CA-125, CA11-19
Рак легких	CEA, CYFRA 21.1, SCC, HE4, Pro-GRP, TK1, TTF1
Рак молочной железы	M2-PK, CA 27-29, pAkt, CA15-3, ALP, GCDFP-15, GATA-3, MGB, NSE, CYFRA 21-1
Рак предстательной железы	uPA, EZH2, PSCA, AR, FAS, AMACR, GOLPH2, EN2



Цели и задачи

Цель работы - провести сравнительный анализ экспрессий генов в разных типах рака.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

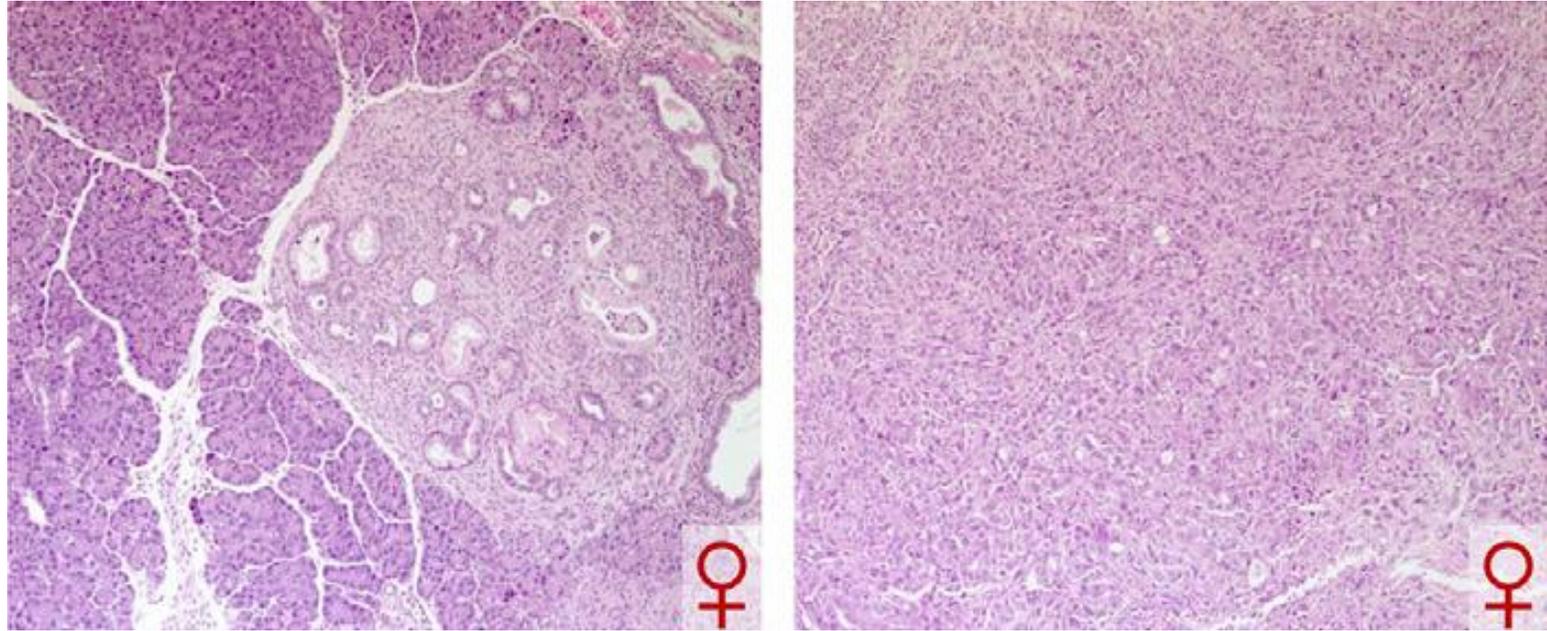
1. Найти информацию о существующих онкомаркерах на примере рака легкого, молочной железы, рака прямой кишки и рака предстательной железы
2. Определить Дифференциально Экспрессирующиеся Гены (ДЭГи) в выбранных типах рака
3. Определить закономерности, наличие связи с гистологией

Типы опухолей

1. Доброкачественные

2. Злокачественные:

- Карцинома
- Саркома
- Меланома
- Лейкоз
- Лимфома
- Тератома
- Глиома
- Хориокарцинома



Fieke Froeling, David Tuveson. Pancreatic cancer foiled by a switch of tumour subtype. // *Nature*. 2018.

Классификация карцином

1. Аденокарцинома
2. Плоскоклеточная карцинома
3. Железисто-плоскоклеточная карцинома
4. Анапластическая карцинома
5. Крупноклеточный рак
6. Мелкоклеточный рак
7. Карцинома переходного эпителия

- Все выбранные типы рака относят к аденокарциноме
- Рак легкого и толстой кишки – развивается из однослойного эпителия с бокаловидными клетками
- Рак молочной и предстательной желез развивается из многослойного железистого эпителия

Методы и материалы

- **Материалы** - Gene Expression Omnibus
- **Схема эксперимента:**
 1. С помощью теста Стьюдента, реализованного в программе MultiExperiment Viewer(MeV) найти изменяющие экспрессию гены для каждого рака (на примере не менее двух датасетов)
 2. С помощью программы Excel выделить те, которые изменяют экспрессию чем в 1,5 раза
 3. Сравнить получившиеся в каждом датасете гены, выделить пересекающиеся, сравнить уровень экспрессии, найти функции генов с помощью программы DAVID Functional Annotation Bioinformatics Microarray Analysis
 4. Проанализировать полученные результаты, опираясь на существующие классификации карцином

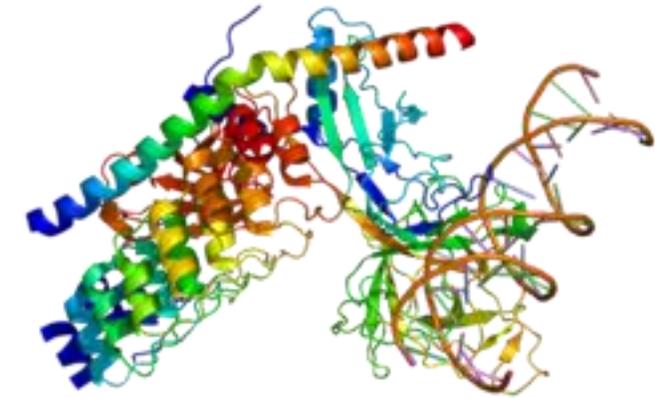


GSE3868 (рак предстательной железы)

Результаты

Тип рака	Количество найденных ДЭГов	Уменьшают экспрессию	Увеличивают экспрессию
Рак легких	1208	624	584
Рак молочной железы	275	170	105
Рак толстого кишечника	262	142	120
Рак предстательной железы	51	12	39

Комбинируем ые раки (названия)	Количество общих ДЭГов	Понижают экспрессию	Повышают экспрессию	Уровень экспресси и разный
Молочной железы + предстательно й железы (1 группа)	7	2	5	0
Прямой кишки + легких (2 группа)	47	10	14	23
1 + 2 группа	0			



*Белок MAML1(маркер рака
молочной железы)*

Значение

- Рак легкого и толстой кишки (группа 1), развивающиеся из однослойного эпителия, имеют общие ДЭГи
- Рак молочной и предстательной желез(группа 2), развивающиеся из железистого эпителия, имеют общие ДЭГи
- Группа 1 + группа 2, имеющие разное гистологическое происхождение, общих ДЭГов не имеют
- Таким образом обнаружена связь с гистологическим происхождением каждого типа рака

Рак легких + прямой кишки.

Гены, понижающие экспрессию. Функции.

- [Camk2n1](#) – играют роль в секретировании нейротрансмиттера, регулировке фактора транскрипции, и метаболизме гликогена
- [TSPAN7](#) – участвует в пролиферации клеток
- [PLCE1](#) – участвует в клеточном росте, активации Т-клеток, формировании актина
- [cat](#) – участвует в формировании иммунитета, окислительных процессах в клетках, росте клеток
- [PAPSS2](#) – участвует в транспорте ксенобиотиков
- [SEMA5A](#) – участвует в регуляции проведения импульсов в аксонах
- [SLC39A8](#) – участвует в транспорте цинка

Гены, у которых разный уровень экспрессии

- [PSIP1](#), [STAP2](#), [VDR](#) - участвует в транскрипции (+апоптозе+воспалительной реакции)
- [PTK6](#), [MCSAM](#), [RECK](#) – влияют на метастазы
- [ARHGAP29](#) – обладает ГТФазной активностью
- [CDC42](#), [CCND2](#) – регулируют клеточный цикл
- [ca12](#) – катализирует гидратацию оксида углерода (IV)
- [CEACAM](#), [ICAM1](#) - участвуют в иммунном ответе
- [Sult1a1](#), [HIST1H2BD](#) – связаны с ДНК
- [Neb1](#), [PLS1](#), [SPTBN1](#) – связаны с цитоскелетом
- [PPP1R14D](#) – ингибитор PPP1CA(PPP1CA участвует в клеточном делении)
- [ptprf](#) - рецептор адгезии клеток
- [SRI](#) – связывает кальций

Гены, повышающие экспрессию

- [Mcm10](#) – участвует в репликации ДНК
- [Col5a2](#) – связывается с ДНК, инсулином, гепарином
- [PODXL, thbs2](#) – участвуют в адгезии
- [eno2](#) – участвует в регуляции продолжительности жизни клетки, обладает нейротрофическими и нейропротекторными свойствами
- [pitX1](#) – участвует в развитии передних и задних частей тела
- [SERPINE2](#) – ингибитор серин протеазы, направленный на тромбин, трипсин, урокиназу
- [COL1A1, COL1A2](#) – участвует в формировании коллагена
- [slc1a4](#) – транспортер аланина, серина, цистеина
- [Sulf1](#) – арилсульфотаза

Рак молочной + предстательной желез

Понижают экспрессию

- [JAM3](#) – участвует в клеточной адгезии
- [EFEMP1](#) – участвует в формировании друз сетчатки и макулярной дегенерации

Повышают экспрессию

- [BIRC5, UBE2C](#) – участвует в регуляции клеточного цикла, митозе
- [CENTPF](#) – участвует в митозе, регуляции иммунитета, синтезе ДНК
- [NUSAP1](#) - участвует в митозе, в формировании цитоскелета
- [Blm](#) - участвует в репликации и репарации ДНК

Выводы

1. Были найдены ДЭГи для каждого вида рака
2. Для выбранных типов рака, относящихся к аденокарциноме, но имеющих разное гистологическое происхождение, универсального маркера найдено не было
3. Была найдена связь с гистологическим происхождением раков
4. Функции найденных общих ДЭГов непосредственно связаны с пролиферацией клеток

Литература

- 1 - КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ (под ред. Н.Н.Блохина и Б.Е.Петерсона) Москва,1979 - стр 8
- 2 - <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
- 3 - Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (стр 3)
- 4 - КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ (под ред. Н.Н.Блохина и Б.Е.Петерсона) Москва,1979 (стр 13)
- 7-<https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-markers-fact-sheet?redirect=true> *National Cancer Institute*
- 8 - <https://ru.wikipedia.org/wiki/Онкомаркеры>
- 9 - <https://www.euroonco.ru/patciendam/metody-lecheniya-raka>
- 10 - <https://en.wikipedia.org/wiki/Adenocarcinoma>
- 11 - https://en.wikipedia.org/wiki/Squamous_cell_carcinoma
- 12 - Танривердиева Э.К., Жордания К.И., Захарова Т.И., Приходько Е.В., Мамедова Л.Т. Железисто-плоскоклеточный рак шейки матки — клиничко-прогностические характеристики заболевания. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2012;(1):97-101
- 13 - https://en.wikipedia.org/wiki/Anaplastic_thyroid_cancer
- 14 - <https://en.wikipedia.org/wiki/Carcinoma>

- 15 - Общая гистология: Учебно-методическое пособие /Сост. Г.В.Шумихина, Ю.Г.Васильев, А.А.Соловьев и др.–Ижевск, 2002 - стр 5-19
- 16 - <https://www.oncomedic.org/ранняя-диагностика-рака>
- 17 - <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- 18 - U Haug, D Rothenbacher, M N Wente, C M Seiler, C Stegmaier and H Brenner (2007). "Tumour M2-PK as a stool marker for colorectal cancer: comparative analysis in a large sample of unselected older adults vs colorectal cancer patients". *British Journal of Cancer* May 7; 96(9): 1329–1334
- 19 - Lüftner D, Mesterharm J, Akrivakis C, Geppert R, Petrides PE, Wernecke KD, Possinger K (2000). "Tumor type M2 pyruvate kinase expression in advanced breast cancer". *Anticancer Research*. Nov-Dec; 20(6D): 5077-82
- 20 - Benesch C, Schneider C, Voelker HU, Kapp M, Caffier H, Krockenberger M, Dietl J, Kammerer U, Schmidt M (2010). "The clinicopathological and prognostic relevance of pyruvate kinase M2 and pAkt expression in breast cancer". *Anticancer Research*. May; 30(5): 1689-94.
- 21 - https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?contenttypeid=167&contentid=ca_27_29

- 22 - Veeriah S, Leboucher P, de Naurois J, Jethwa N1, Nye E, Bunting T, Stone R, Stamp G, Calleja V, Jeffrey SS, Parker P, Larijani B(2014). "High-throughput time-resolved FRET reveals Akt/PKB activation as a poor prognostic marker in breast cancer". *Cancer Research*. 2014 Sep 15;74(18):4983-95
-
- 23 - <https://medportal.ru/enc/oncology/diagnostics/skrining-raka/>
-
- 24 - <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/ct-scans-fact-sheet> National Cancer Institute
- 25-
https://elementy.ru/novosti_nauki/432553/Belok_glipikan_1_v_ekzosomakh_perspektivnyy_marker_dlya_ranney_diagnostiki_raka_podzheludochnoy_zhelezy
-
- 26 -Dressen K, Hermann N, Manekeller S, Walgenbach-Bruenagel G, Schildberg FA, Hettwer K, Uhlig S, Kalff JC, Hartmann G, Holdenrieder S(2017). "Diagnostic Performance of a Novel Multiplex Immunoassay in Colorectal Cancer". *Anticancer Research*. May;37(5):2477-2486
-
- 27 -Kim NH, Lee MY, Park JH, Park DI, Sohn CI, Choi K, Jung YS(2017) "Serum CEA and CA 19-9 Levels are Associated with the Presence and Severity of Colorectal Neoplasia". *Yonsei Medical Journal*. Sep;58(5):918-924
-

- 28 - Nakamura H, Nishimura T (2017). "History, molecular features, and clinical importance of conventional serum biomarkers in lung cancer". *Surgery Today* Sep;47(9):1037-1059
-
- 29 - Zeng Q, Liu M, Zhou N, Liu L, Song X (2016). "Serum human epididymis protein 4 (HE4) may be a better tumor marker in early lung cancer". *Clinica Chimica Acta* Apr 1;455:102-6
-
- 30 - Ewa Wojcik and Jan Kanty Kulpa. (2017). "Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) as a biomarker in small-cell lung cancer diagnosis, monitoring and evaluation of treatment response". *Journal List* 231–240.
-
- 31 - Jiang ZF, Wang M, Xu JL (2018). "Thymidine kinase 1 combined with CEA, CYFRA21-1 and NSE improved its diagnostic value for lung cancer".
Life Sciences Feb 1;194:1-6
-
- 32 - [Page 746](#) in: Title Manual of clinical oncology Spiral manual Manual of Clinical Oncology Lippincott Manual Series Authors Dennis Albert Casciato, Mary C. Territo Editors Dennis Albert Casciato, Mary C. Territo Contributor Mary C. Territo Edition 6, illustrated Publisher Lippincott Williams & Wilkins, 2008 [ISBN 0-7817-6884-5](#), [ISBN 978-0-7817-6884-9](#)
-
- 33 - Overholt BF, Wheeler DJ, Jordan T, Fritsche HA (2016) "CA11-19: a tumor marker for the detection of colorectal cancer". *Gastrointest Endoscopy* Mar;83(3):545-51

- 34 -Keshaviah A, Dellapasqua S, Rotmensz N, Lindtner J, Crivellari D, Collins J, Colleoni M, Thürlimann B, Mendiola C, Aebi S, Price KN, Pagani O, Simoncini E, Castiglione Gertsch M, Gelber RD, Coates AS, Goldhirsch A (2007) "CA15-3 and alkaline phosphatase as predictors for breast cancer recurrence: a combined analysis of seven International Breast Cancer Study Group trials". *Annals Oncology* Apr;18(4):701-8
- 35 - Ni YB, Tsang JY, Shao MM, Chan SK, Cheung SY, Tong J, To KF, Tse GM(2018) "GATA-3 is superior to GCDFP-15 and mammaglobin to identify primary and metastatic breast cancer". *Breast Cancer Research and Treatment*. May;169(1):25-32
- 36 - Liscia DS, Detoma P, Zanchetta M, Anrò P, Molinar D, Favettini E, Paduos A(2017) "The Use of CYFRA 21-1 for the Detection of Breast Cancer Axillary Lymph Node Metastases in Needle Washouts of Fine-Needle Aspiration Biopsies". *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*. Mar;25(3):190-195
- 37 - Kumar, Yogesh; Tapuria, Niteen; Kirmani, Naveed; Davidson, Brian R. (2007). "Tumour M2-pyruvate kinase: A gastrointestinal cancer marker". *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 19 (3): 265–276.
- 38 - Tian SB, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ, Ye X, Cao ZJ, Yan C (2014) "Combined detection of CEA, CA 19-9, CA 242 and CA 50 in the diagnosis and prognosis of resectable gastric cancer". *Asian Pacific Journal Cancer Prevention*. 15(15):6295-300
- 39 - Joypaul B, Browning M, Newman E, Byrne D, Cuschieri A.(1995) "Comparison of serum CA 72-4 and CA 19-9 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence". *American Journal of Surgery*. Jun;169(6):595-9.
- 40 -Feng F, Tian Y, Xu G, Liu Z, Liu S, Zheng G, Guo M, Lian X, Fan D, Zhang H.(2017). "Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer". *BMC Cancer* Nov 9;17(1):737

Спасибо за внимание!

- Механцева Екатерина Владимировна
- mekhantsevaekaterina@gmail.com

