

STRESZCZENIE

WSTĘP

Koncepcja onkologii personalizowanej opiera się na dokładnym zdefiniowaniu podstaw molekularnych transformacji nowotworowej, co otwiera drogę do identyfikacji określonych zmian w ekspresji genowej komórek każdego guza, a w efekcie umożliwia postawienie precyzyjnego rozpoznania i zastosowanie terapii celowanej, dobranej indywidualnie dla pacjenta. Kluczowe znaczenie dla personalizacji leczenia ma wielogenowe profilowanie molekularne nowotworu mające wartość prognostyczną (pozwalają na prognozowanie rokowania) lub predykcyjną (prognozowanie odpowiedzi na leczenie). Rak piersi jest chorobą wysoce heterogenną na poziomie histopatologicznym i molekularnym. Ma to swoje odzwierciedlenie w toku postępowania klinicznego, gdzie poszczególne przypadki różnią się między sobą dynamiką i przebiegiem choroby. Istotnym problemem pozostaje różna odpowiedź pacjentek na zastosowanie leczenia raka piersi. Wykorzystanie paneli genowych opartych o analizę ekspresji genów umożliwia indywidualizację terapii, wpływając pozytywnie na wyniki leczenia, ograniczając jednocześnie jego stopień toksyczności.

CEL PRACY

Określenie zależności kliniczno-molekularnych u wybranych grup pacjentek z rakiem piersi (TNBC) i wyłonienie grup genowych (z wykorzystaniem metody NGS), których zaburzona ekspresja może przyczyniać się do zmiennych odpowiedzi na stosowanie leczenia.

Dodatkowym celem pracy było wytypowanie genów mogących wejść w skład potencjalnego panelu prognostyczno-predykcyjnego ułatwiającego podejmowanie decyzji klinicznych u pacjentek chorujących na ten typ raka piersi.

MATERIAŁY I METODY

W badaniu wykorzystano materiał biopsyjny raka piersi uzyskany od 46 pacjentek. Grupę badaną stanowiły kobiety z rozpoznaniem rakiem piersi potrójnie-ujemnym (TNBC) zakwalifikowane do otrzymania systemowej chemioterapii neoadjuwantowej. Po ekstrakcji RNA z białek FFPE przeprowadzono sekwencjonowanie całkowitego RNA przy pomocy sekwencjonowania następnej generacji (NGS) Analizy uzyskanych wyników i ich korelacji

z danymi klinicznymi z bazy TCGA dokonano z wykorzystaniem metod statycznych w środowisku R/Bioconductor.

WYNIKI

W badaniu, przy użyciu RNA-seq, zidentyfikowano 9 różnych genów ulegających istotnej statystycznie nadekspresji u pacjentek TNBC opornych na chemioterapię: *MUCL1*, *ABCC11*, *SPDEF*, *APOD*, *ARHGEF38*, *PRR15*, *ABCA3*, *KCNE4*, *CYB5A*. Wykryte w badaniu geny uczestniczą w różnych szlakach sygnałowych komórki, zaangażowanych w procesie karcynogenezy oraz wytworzeniu oporności na chemioterapeutyki. Część z opisywanych genów ulegających zmienionej ekspresji w grupie badanej nie została dotychczas ujęta w powszechnie stosowanych panelach prognostycznych i predykcyjnych i stanowią obiecujący obszar do dalszych analiz i poszukiwania nowych biomarkerów TNBC.

SUMMARY

INTRODUCTION

The concept of personalized oncology is based on the precise definition of the molecular foundations of carcinogenesis, which allows to identify changes in gene expression in the tumor, and ultimately enabling precise diagnosis and the application of individually tailored targeted therapies for patients. A crucial aspect of treatment personalization is the multi-gene molecular profiling of the tumor with prognostic (allowing the assessment of disease's prognosis) or predictive (predicting the treatment response) value. Breast cancer is a highly heterogeneous disease at both histopathological and molecular levels. This is reflected in the clinical course, where individual cases differ in disease dynamics and progression. An important issue remains the varying response to treatment in breast cancer patients. The use of panels based on gene expression analysis allows for therapy individualization, and thus positively influencing treatment outcomes, while simultaneously reducing its toxicity.

THE AIM OF THE STUDY

The aim of the study was determining the clinical-molecular relationships in selected groups of breast cancer patients (TNBC) with variable treatment responses by identifying gene groups (using NGS method) with altered expression. An additional aim of the research was to identify genes that could be included in a potential prognostic-predictive panel to facilitate clinical decision-making for patients with this type of breast cancer.

MATERIALS AND METHODS

Breast cancer biopsy material obtained from 46 patients was used in the study. The study group consisted of women diagnosed with triple-negative breast cancer (TNBC) who were eligible for neoadjuvant systemic chemotherapy. After RNA extraction from FFPE blocks, total RNA sequencing was performed using next generation sequencing (NGS). Analysis of the obtained results and their correlation with clinical data from the TCGA database was performed using statistical methods in the R/Bioconductor environment.

RESULTS:

In the study, using RNA-seq, 9 different genes exhibiting statistically significant overexpression were identified in chemotherapy-resistant TNBC patients: *MUCL1*, *ABCC11*, *SPDEF*, *APOD*, *ARHGEF38*, *PRR15*, *ABCA3*, *KCNE4*, *CYB5A*. The genes identified in the study participate in various cellular signaling pathways involved in carcinogenesis and the development of chemotherapy resistance. Up to date, some of the described genes with altered expression in the study group have not been included in commonly used prognostic and predictive panels, making them a promising area for further analysis and the search for new TNBC biomarkers.