

КУЗНЕЦОВ В.А., АСВАД Л, ЮНЕМАНДРА С.П., ОУ Г.С., ИВШИНА А.В.

Институт биоинформатики, Сингапур, Сингапур

## **ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ НА ГЕНОМНОМ И ТРАНСКРИПТОМНОМ УРОВНЕ ДВУХ ОСНОВНЫХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ, УПРАВЛЯЮЩИХ РАЗВИТИЕМ ИНВАЗИВНОГО ПРОТОКОВОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Инвазивный рак протоков (ИРП) является одним из основных гисто-морфологических типов рака молочной железы. Гистологическая градация (ГГ) степени дифференцировки ткани опухоли широко принята в онкологии в качестве прогностического фактора. Тем не менее, оценка ГГ весьма субъективна - только 50%-85% согласованных оценок между профессиональными гистологами было зарегистрировано. В частности, субъективность в идентификации промежуточного ГГ (умеренная степень дифференцировки ИРП, ГГ2) ИРП (составляющий 50% случаев заболевания) приводит к ненадежной оценке прогнозирования исхода заболевания и неоптимальному назначению системной терапии. Несмотря на многочисленные попытки определения молекулярных механизмов, лежащих в основе классификации ГГ ИРП, проблема остается нерешенной. В данном исследовании мы провели интегративный анализ геномных, транскриптомных и клинических данных взятых из TCGA базы данных (БД) и ряда других БД (всего 1246 больных). Используя оригинальные методы анализа данных, мы идентифицировали два онкогенных пути в ГГ2 инвазивной протоковой карциномы. Эти подклассы ГГ2 опухолей характеризовались специфическими изменениями копий ДНК в определенных хромосомах, различными частотами соматических мутаций, уровнями экспрессии генов клеточного цикла/митоза и стволовых клеток и различными исходами заболевания. Генетически и функционально ГГ2 ИРП клетки оказались похожи на ГГ1 и ГГ3 ИРП клетки, соответственно. Эти ГГ2 ИРП были названы ГГ1-подобными и ГГ3-подобными ИРП, и объединены с ГГ1 и ГГ3 соответственно в два основных молекулярных класса ИРП. Эти ГГ2 ИРП были названы ИРП с низким генетическим риском (НГР) и ИРП с высоким генетическим риском (ВГР). Мы разработали ПЦР панель 22 генов позволяющую аккуратно стратифицировать пациентов с НГР и ВГР ИРП и прогнозировать индивидуальные риски исхода болезни. Наши результаты предоставляют новые возможности для понимания молекулярных основ патобиологии рака молочной железы и открытия терапевтических мишеней.