

ИЗМЕНЕНИЕ МЕТИЛИРОВАНИЯ И ЭКСПРЕССИИ ГРУППЫ АПОПТОЗ-АССОЦИИРОВАННЫХ БЕЛОК-КОДИРУЮЩИХ ГЕНОВ И ГЕНОВ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Селезнева Ал.Д.¹, Лукина С.С.¹, Селезнева Ан.Д.¹, Филиппова Е.А.¹, Казубская Т.П.², Бурденный А.М.¹, Логинов В.И.¹, Брага Э.А.¹

¹Институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия;

²НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина МЗ РФ, Москва, Россия; alenaselezneva2000@mail.ru

Цель исследования – изучение изменений уровня метилирования и экспрессии белок-кодирующих генов системы апоптоза *APAF1*, *BAX*, *BIM* и генов длинных некодирующих РНК *ADAMTS9-AS2* и *HAND2-AS1* при раке молочной железы.

Материалы и методы. В качестве материала для исследования использовали парные (опухоль/норма) образцы операционного материала 47 пациенток. Анализ уровня метилирования и уровня экспрессии проводили методом ПЦР-РВ с использованием набора «qPCRmix-HS SYBR» по протоколу фирмы Евроген в системе Bio-Rad CFX96 Real-Time PCR Detection System (США). Все статистические расчеты проводили в программе IBM SPSS Statistics 29. Использовали критерий Манна-Уитни и коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты. Было показано статистически значимое увеличение уровня метилирования генов *APAF1*, *BAX*, *BIM*, *ADAMTS9-AS2* и *HAND2-AS1* и статистически значимое снижение уровня экспрессии генов *APAF1* и *ADAMTS9-AS2* в опухолевой ткани молочной железы. Выявлены статистически значимые ассоциации уровня метилирования генов *BAX*, *APAF1*, *HAND2-AS1* и *ADAMTS9-AS2* со стадией, *HAND2-AS1* – с размером опухоли, *BIM* – с наличием метастазов в лимфатических узлах. Кроме того, были обнаружены ассоциации уровня экспрессии генов *BIM* и *APAF1* со стадией онкологического процесса и размером опухоли. Показана значимая отрицательная корреляция между изменением статуса метилирования промоторных CpG-островков генов *APAF1*, *BAX*, *ADAMTS9-AS2* и изменением уровня их экспрессии. Обнаружено однонаправленное изменение уровня метилирования генов *ADAMTS9-AS2* – *BIM/APAF1/BAX* и экспрессии генов *ADAMTS9-AS2* – *BAX*.

Выводы. Полученные результаты указывают на возможность использования исследуемых aberrантно метилируемых БКГ и генов днРНК в качестве биомаркеров для диагностики и прогноза течения РМЖ.

Исследование выполнено при поддержке государственным заданием № FGFU-2025-0010 Министерства науки и высшего образования РФ учреждению ФГБНУ «НИИОПП».

CHANGES IN THE METHYLATION AND EXPRESSION OF A GROUP OF APOPTOSIS-ASSOCIATED PROTEIN-CODING GENES AND LONG NON-CODING RNA GENES IN BREAST CANCER

Selezneva Alena D.¹, Lukina Svetlana S.¹, Selezneva Anna D.¹, Filippova Elena A.¹, Kazubskaya Tatiana P.², Burdenny Alexey M.¹, Loginov Vitaly I.¹, Braga Eleonora A.¹

¹Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia.

²N.N. Blokhin NMRC of Oncology, Moscow, Russia; alenaselezneva2000@mail.ru

The aim of the study is to investigate the role of changes in the methylation and expression levels of apoptosis-related protein-coding genes *APAF1*, *BAX*, *BIM* and long non-coding RNA genes *ADAMTS9-AS2* and *HAND2-AS1* in breast cancer.

Materials and Methods. Paired (tumor/normal) surgical tissue samples from 47 patients were used as the material for the study. The analysis of methylation and expression levels was performed by real-time PCR using the «qPCRMix-HS SYBR» kit according to the Eurogen protocol in the Bio-Rad CFX96 Real-Time PCR Detection System (USA). Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 29, employing the Mann-Whitney test and Spearman's correlation coefficient.

Results. A statistically significant increase in the methylation levels of *APAF1*, *BAX*, *BIM*, *ADAMTS9-AS2*, *HAND2-AS1* and a significant decrease in the expression levels of *APAF1* and *ADAMTS9-AS2* in breast tumor tissue were observed. Statistically significant associations were identified between the methylation levels of *BAX*, *APAF1*, *HAND2-AS1*, *ADAMTS9-AS2* and stage, *HAND2-AS1* and tumor size, *BIM* and the presence of metastases in the lymph nodes. In addition, associations were found between the expression levels of *BIM* and *APAF1* and the stage of oncological process and tumor size. A significant negative correlation was detected between a change in the methylation status of promoter CpG islands in *APAF1*, *BAX*, *ADAMTS9-AS2* and a change in their expression levels. Unidirectional changes in the methylation of *ADAMTS9-AS2* – *BIM/APAF1/BAX* and in the expression of *ADAMTS9-AS2* – *BAX* were observed.

Conclusion. The obtained results suggest the potential use of the studied aberrantly methylated protein-coding and lncRNA genes as biomarkers for breast cancer diagnosis and prognosis.

The study was conducted with the support of the state assignment No. FGFU-2025-0010 of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation to the organization «Institute of General Pathology and Pathophysiology».