

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD430347>

Анализ генов, ассоциированных с ретинобластомой, с помощью методов анализа биоинформатики

К.Ю. Климов

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование: ретинобластома — распространённая неоплазия, поражающая орган зрения у детей раннего возраста. Смертность составляет около 15%. В 91% случаев требуется хирургическое вмешательство и энуклеация, что существенно снижает качество жизни пациента. Ранняя диагностика заболевания может помочь скорректировать подходы к лечению ретинобластомы, существенно повысить шансы сохранения зрения. Это важно с учётом того, что около 95% случаев ретинобластомы диагностируются до 5 лет. В данной работе с помощью биоинформатических методов проводится комплексный анализ закономерностей и связей между генами, ассоциированными с ретинобластомой, который в дальнейшем может стать основой молекулярно-генетического тестирования для диагностики данной онкологии.

Цель: комплексный анализ генов и их продуктов, ассоциированных с ретинобластомой, для выявления закономерностей развития онкологии.

Методы:

1. Получение и сортировка списка генов с помощью баз данных OMIM и COSMIC (<https://omim.org/>; <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>).
2. Расчёт категорий генных онтологий с помощью сервисов DAVID и PANTHER (<https://david.ncifcrf.gov/>; <http://pantherdb.org/>).
3. Реконструкции генной сети с помощью сервиса GeneMANIA (<https://genemania.org/>).
4. Анализ трёхмерной структуры белков с помощью базы данных PDB (RCSB) (<https://www.rcsb.org/>).

Результаты: в результате работы с базой данных OMIM после сортировки списка генов, ассоциированных с ретинобластомой, был получен список, состоящий из 139 элементов. После сортировки и сравнения с результатами аналогичного запроса в базе данных COSMIC были выделены ключевые гены, ассоциированные с развитием ретинобластомы: *RB1*, *KRAS*, *SYK*, *MYCN* и *BCOR*. Полученный список был проанализирован на предмет категорий генных онтологий с помощью сервисов DAVID и PANTHER. Наиболее значимыми категориями для генов ретинобластомы стали регуляторы клеточного цикла, в частности регуляторы перехода из фазы G в S, а также регуляторы транскрипции с промотора РНК-полимеразы II. Анализ структуры генной сети для генов ретинобластомы, проведённый с помощью сервиса GeneMANIA, показал существование плотных, связанных кластеров генов, в центре которых гены-регуляторы клеточного цикла и транскрипции. С помощью базы данных PDB (RCSB) были получены трёхмерные структуры продуктов экспрессии ключевых генов.

Заключение: для совершенствования системы мониторинга ретинобластомы требуется разработка молекулярно-генетического тестирования ретинобластомы на активность экспрессии ассоциированных генов и их продуктов в пренатальном и (или) постнатальном периоде. Результаты работы могут послужить входными данными для разработки данного тестирования.

Ключевые слова: ретинобластома; генные онтологии; генные сети; базы данных; биоинформатика.

КАК ЦИТИРОВАТЬ

Климов К.Ю. Анализ генов, ассоциированных с ретинобластомой, с помощью методов анализа биоинформатики // *Digital Diagnostics*. 2023. Т. 4, № 1 Supplement. С. 66–69. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD430347>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pandey A.N. Retinoblastoma: An overview // Saudi Journal of Ophthalmology. 2014. Vol. 28, N 4. P. 310–315. doi:10.1016/j.sjopt.2013.11.001
2. Roy S.R., Kaliki S. Retinoblastoma: A Major Review // Mymensingh Med J. 2021. Vol. 30, N 3. P. 881–895.
3. Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification // Ophthalmol Clin North Am. 2005. Vol. 18, N 1. P. 41–53, viii. doi: 10.1016/j.ohc.2004
4. NM8: The updated TNM classification for retinoblastoma // Community Eye Health. 2018. Vol. 31, N 101. P. 34.
5. Leclerc R., Olin J. An Overview of Retinoblastoma and Enucleation in Pediatric Patients // AORN J. 2020. Vol. 111, N 1. P. 69–79. doi: 10.1002/aorn.12896
6. Jiménez I., Frouin É., Chicard M., et al. Molecular diagnosis of retinoblastoma by circulating tumor DNA analysis // Eur J Cancer. 2021. Vol. 154. P. 277–287. doi: 10.1016/j.ejca.2021.05.039
7. Cruz-Gálvez C.C., Ordaz-Favila J.C., Villar-Calvo V.M., Cancino-Marentes M.E., Bosch-Canto V. Retinoblastoma: Review and new insights // Front Oncol. 2022. Vol. 12. P. 963780. doi: 10.3389/fonc.2022.963780
8. Tomar S., Sethi R., Sundar G., et al. Mutation spectrum of RB1 mutations in retinoblastoma cases from Singapore with implications for genetic management and counselling // PLoS One. 2017. Vol. 12, N 6. P. e0178776. doi: 10.1371/journal.pone.0178776
9. Berry J.L., Xu L., Kozi I., et al. Genomic cfDNA Analysis of Aqueous Humor in Retinoblastoma Predicts Eye Salvage: The Surrogate Tumor Biopsy for Retinoblastoma // Mol Cancer Res. 2018. Vol. 16, N 11. P. 1701–1712. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0369
10. Yang M., Wei W. Long non-coding RNAs in retinoblastoma // Pathol Res Pract. 2019. Vol. 215, N 8. P. 152435. doi: 10.1016/j.prp.2019.152435
11. Ancona-Lezama D., Dalvin L.A., Shields C.L. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review // Indian J Ophthalmol. 2020. Vol. 68, N 11. P. 2356–2365. doi: 10.4103/ijo.IJO_721_20
12. Major A., Cox S.M., Volchenboum S.L. Using big data in pediatric oncology: Current applications and future directions // Semin Oncol. 2020. Vol. 47, N 1. P. 56–64. doi: 10.1053/j.seminoncol.2020.02.006
13. Rodriguez-Galindo C., Orbach D.B., VanderVeen D. Retinoblastoma // Pediatr Clin North Am. 2015. Vol. 62, N 1. P. 201–223. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.014
14. NCI Cancer Research Data Commons. CBIIT [Internet]. Дата обращения: 20.02.2023. Доступ по ссылке: <https://datascience.cancer.gov/data-commons>.
15. Rao R., Honavar S.G. Retinoblastoma // The Indian Journal of Pediatrics. 2017. Vol. 84, N 12. P. 937–944.
16. Nichols K.E., Walther S., Chao E., Shields C., Ganguly A. Recent advances in retinoblastoma genetic research // Curr Opin Ophthalmol. 2009. Vol. 20, N 5. P. 351–355. doi: 10.1097/ICU.0b013e32832f7f25
17. Roohollahi K., de Jong Y., van Mil S.E., et al. High-Level MYCN-Amplified RB1-Proficient Retinoblastoma Tumors Retain Distinct Molecular Signatures // Ophthalmol Sci. 2022;2(3):100188. doi: 10.1016/j.xops.2022.100188
18. Westermarck U.K., Wilhelm M., Frenzel A., Henriksson M.A. The MYCN oncogene and differentiation in neuroblastoma // Semin Cancer Biol. 2011. Vol. 21, N 4. P. 256–266. doi: 10.1016/j.semcancer.2011.08.001
19. Shields C.L., Lally S.E., Leahey A.M., et al. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy // Curr Opin Ophthalmol. 2014. Vol. 25, N 5. P. 374–385. doi: 10.1097/ICU.0000000000000091
20. Dalvin L.A., Ancona-Lezama D., Lucio-Alvarez J.A., et al. Ophthalmic Vascular Events after Primary Unilateral Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma in Early and Recent Eras // Ophthalmology. 2018;125(11):1803–1811. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.05.013.
21. Dimaras H., Corson T.W., Cobrinik D., et al. Retinoblastoma // Nat Rev Dis Primers. 2015. Vol. 1. P. 15021. doi: 10.1038/nrdp.2015.21

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD430347>

Analysis of retinoblastoma-associated genes using bioinformatic methods

Kirill Yu. Klimov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Retinoblastoma is a common neoplasia that affects the visual organ in young children. The mortality rate is approximately 15%. In 91% of cases, surgery with enucleation is required, which significantly reduces the patient's quality of life. Early diagnosis of the disease may help to correct approaches to treatment of retinoblastoma, significantly increasing the chances of preserving vision. This is important since approximately 95% of retinoblastoma cases are diagnosed before the age of 5. Using bioinformatic methods, a comprehensive analysis of the patterns and connections

Received: 15.05.2023

Accepted: 05.06.2023

Published Online: 10.07.2023

between the retinoblastoma-associated genes was conducted, which may further form the basis of molecular genetic testing for diagnosing this oncology.

AIM: The study aimed to comprehensively analyze the genes and their products associated with retinoblastoma to reveal patterns of oncologic development.

METHODS:

1. Obtaining and sorting the list of genes using the OMIM and COSMIC databases (<https://omim.org/>; <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>).
2. Calculating gene ontology categories using DAVID and PANTHER services (<https://david.ncicrf.gov/>; <http://pantherdb.org/>).
3. Reconstructing the gene network using the GeneMANIA service (<https://genemania.org/>).
4. Analyzing the three-dimensional (3D) structure of proteins using the PDB (RCSB) database (<https://www.rcsb.org/>).

RESULTS: After sorting retinoblastoma-associated genes, the OMIM.org database generated a list of 139 elements. After sorting and comparison with the results of a similar query in the COSMIC database, *RB1*, *KRAS*, *SYK*, *MYCN*, and *BCOR* retinoblastoma-associated key genes were identified. The resulting list was analyzed for gene ontology categories using DAVID and PANTHER services. The most significant categories for retinoblastoma genes were cell cycle regulators, in particular regulators of the transition from G to S phase and regulators of transcription from the RNA polymerase II promoter. Gene network structure analysis for retinoblastoma genes using the GeneMANIA service showed the existence of dense and linked gene clusters with cell cycle and transcriptional regulator genes at the center. Using the PDB database, 3D structures of key gene expression products were obtained.

CONCLUSIONS: The development of molecular genetic testing of retinoblastoma for the activity of expression of associated genes and their products in the prenatal and/or postnatal period is required to improve the retinoblastoma monitoring system. The results of the study may serve as input data for this testing.

Keywords: retinoblastoma; gene ontology; gene networks; databases; bioinformatics.

FOR CITATION

Klimov KYu. Analysis of retinoblastoma-associated genes using bioinformatic methods. *Digital Diagnostics*. 2023;4(1S):66–69.

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD430347>

REFERENCES

1. Pandey AN. Retinoblastoma: An overview. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2014;28(4):310–315. doi:10.1016/j.sjopt.2013.11.001
2. Roy SR, Kaliki S. Retinoblastoma: A Major Review. *Mymensingh Med J*. 2021;30(3):881–895.
3. Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005;18(1):41–53, viii. doi: 10.1016/j.ohc.2004
4. NM8: The updated TNM classification for retinoblastoma. *Community Eye Health*. 2018;31(101):34.
5. Leclerc R, Olin J. An Overview of Retinoblastoma and Enucleation in Pediatric Patients. *AORN J*. 2020;111(1):69–79. doi: 10.1002/aorn.12896
6. Jiménez I, Frouin É, Chicard M, et al. Molecular diagnosis of retinoblastoma by circulating tumor DNA analysis. *Eur J Cancer*. 2021;154:277–287. doi: 10.1016/j.ejca.2021.05.039
7. Cruz-Gálvez CC, Ordaz-Favila JC, Villar-Calvo VM, Cancino-Marentes ME, Bosch-Canto V. Retinoblastoma: Review and new insights. *Front Oncol*. 2022;12:963780. doi: 10.3389/fonc.2022.963780
8. Tomar S, Sethi R, Sundar G, et al. Mutation spectrum of RB1 mutations in retinoblastoma cases from Singapore with implications for genetic management and counselling. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178776. doi: 10.1371/journal.pone.0178776
9. Berry JL, Xu L, Kooi I, et al. Genomic cfDNA Analysis of Aqueous Humor in Retinoblastoma Predicts Eye Salvage: The Surrogate Tumor Biopsy for Retinoblastoma. *Mol Cancer Res*. 2018;16(11):1701–1712. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0369
10. Yang M, Wei W. Long non-coding RNAs in retinoblastoma. *Pathol Res Pract*. 2019;215(8):152435. doi: 10.1016/j.prp.2019.152435
11. Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(11):2356–2365. doi: 10.4103/ijo.IJO_721_20
12. Major A, Cox SM, Volchenboum SL. Using big data in pediatric oncology: Current applications and future directions. *Semin Oncol*. 2020;47(1):56–64. doi: 10.1053/j.seminoncol.2020.02.006
13. Rodriguez-Galindo C, Orbach DB, VanderVeen D. Retinoblastoma. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):201–223. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.014
14. NCI Cancer Research Data Commons. CBIIT [Internet] [cited 2023 Feb 20]. Available from: <https://datascience.cancer.gov/data-commons>.
15. Rao R, Honavar SG. Retinoblastoma. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2017;84(12):937–944.
16. Nichols KE, Walther S, Chao E, Shields C, Ganguly A. Recent advances in retinoblastoma genetic research. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009;20(5):351–355. doi: 10.1097/ICU.0b013e32832f7f25
17. Roohollahi K, de Jong Y, van Mil SE, et al. High-Level MYCN-Amplified RB1-Proficient Retinoblastoma Tumors Retain Distinct Molecular Signatures. *Ophthalmol Sci*. 2022;2(3):100188. doi: 10.1016/j.xops.2022.100188
18. Westermark UK, Wilhelm M, Frenzel A, Henriksson MA. The MYCN oncogene and differentiation in neuroblastoma. *Semin Cancer Biol*. 2011;21(4):256–266. doi: 10.1016/j.semcancer.2011.08.001

19. Shields CL, Lally SE, Leahey AM, et al. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25(5):374–385. doi: 10.1097/ICU.0000000000000091
20. Dalvin LA, Ancona-Lezama D, Lucio-Alvarez JA, et al. Ophthalmic Vascular Events after Primary Unilateral Intra-

arterial Chemotherapy for Retinoblastoma in Early and Recent Eras. *Ophthalmology*. 2018;125(11):1803–1811. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.05.013.

21. Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15021. doi: 10.1038/nrdp.2015.21

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Климов Кирилл Юрьевич;

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7334-0409>;

e-mail: klikli549@gmail.com

AUTHOR'S INFO

Kirill Yu. Klimov;

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7334-0409>;

e-mail: klikli549@gmail.com