

А.Д. Неборець^{1,2}
<https://orcid.org/0000-0002-9441-5594>

¹ Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

² ДНП “Національний інститут раку”, Київ, Україна

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2025.04.217>

БІОІНФОРМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНІВ ІНСУЛІНОВОГО СИГНАЛЬНОГО ШЛЯХУ У ПАЦІЄНТОК З РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

*Метаболічний синдром (МетС) виступає вагомим фактором ризику розвитку та прогнозу раку молочної залози (РМЗ), проте молекулярні механізми цього впливу потребують уточнення, зокрема роль рецепторів інсулінової осі. **Мета:** виконати біоінформатичний аналіз особливостей експресії та визначити функціональні взаємозв'язки генів інсулінового сигнального шляху (INSR та IGF1R) у пацієнток з РМЗ. **Об'єкт і методи:** аналіз експресії мРНК проводили з використанням веб-платформи GEPIA2 на основі даних TCGA та GTEx. Оцінку прогностичної значущості здійснювали за допомогою ресурсу Kaplan–Meier Plotter. **Результати:** встановлено, що розвиток РМЗ супроводжується достовірною гіперекспресією IGF1R, яка асоційована з люмінальними (А та Б) підтипами пухлин, тоді як рівень експресії INSR залишається стабільним. Виявлено, що високий рівень експресії генів обох рецепторів корелює з кращими результатами безрецидивної виживаності, що може виступати додатковим прогностичним маркером РМЗ. **Висновки:** експресії мРНК генів IGF1R та INSR належить важливе значення в розвитку та прогресії РМЗ. Попри їх протективну роль на ранніх етапах, наявність метаболічних порушень може модулювати їхню активність, що необхідно враховувати реалізуючи персоналізований підхід у лікуванні РМЗ.*

Ключові слова: рак молочної залози, метаболічний синдром, інсуліновий сигнальний шлях, IGF1R, INSR, біоінформатичний аналіз.

Метаболічний синдром (МетС) відомий як синдром інсулінорезистентності або Х-синдром, характеризується багатогранністю клінічних проявів за рахунок системного впливу на організм людини [1]. В основі етіопатогенезу МетС лежить складна взаємодія ендогенних та екзогенних факторів, серед яких можна виділити три ключових: метаболічну дисрегуляцію, хронічне системне запалення та гемодинамічні порушення, кожен з яких залишає свій специфічний молекулярний “відбиток” у клітинах організму [2]. Метаболічний профіль клітини здатен створювати не лише сприятливе середовище для розвитку злоякісних новоутворень, але й модулювати біологічну поведінку пухлини, сприяючи набуттю нею більш агресивного фенотипу [3].

Численними клінічними та експериментальними дослідженнями доведено, що компоненти МетС

незалежно впливають на рівень захворюваності переважної більшості злоякісних новоутворень [4]. Одним з яскравих представників метаболічно-асоційованих онкологічних захворювань виступає рак молочної залози (РМЗ) [4, 5]. Незважаючи на те, що агресивність РМЗ безпосередньо залежить від стадії захворювання, ступеня диференціювання, гістологічного варіанту та молекулярного підтипу, які регулюються внутрішніми системами онкогенезу, реалізація агресивного потенціалу пухлини може значною мірою контролюватися й зовнішніми сигналами [6]. Серед таких регуляторів ключове значення має інсуліновий сигнальний каскад, що виступає сполучною ланкою між механізмами пухлинної прогресії та розвитком інсулінорезистентності та, як наслідок — МетС [7, 8]. Молекулярним містком для реалізації цих процесів виступають рецептори інсуліну (INSR) та

Ц и т у в а н н я: Неборець А.Д. Біоінформатичний аналіз особливостей експресії генів інсулінового сигнального шляху у пацієнток з раком молочної залози. Онкологія. 2025. 27, № 4. С. 217–222. <https://doi.org/10.15407/oncology.2025.04.217>

© РН “Akademperiodyka” of the NAS of Ukraine, 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

інсуліноподібного фактору росту 1 (IGF1R) [7–9]. Особливе значення має IGF1R (CD221, JTK13), який завдяки високій спорідненості до лігандів (IGFs) забезпечує у більшості тканин потужний антиапоптозний ефект. Спорідненим до нього виступає INSR, який, окрім регуляції глюкозного гомеостазу, за умов гіперінсулінемії набуває здатності стимулювати мітогенну активність пухлинних клітин [10]. Однак, попри великий об'єм даних щодо внеску кожного компонента в патогенез пухлин, питання їхньої функціональної взаємодії та впливу на прогноз при різних підтипах РМЗ залишаються відкритими і потребують уточнення з використанням сучасних *in silico* підходів [11, 12].

Враховуючи вищезазначене, метою даної роботи було проведення біоінформатичного аналізу особливостей експресії та визначення функціональних взаємозв'язків генів інсулінового сигнального шляху (*INSR* та *IGF1R*) у пацієнток з РМЗ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Номенклатура та інтерпретація функціональної ролі генів проводилась відповідно до бази даних KEGG Pathways (<https://www.genome.jp/>).

За допомогою веб-порталу GEPIA2 (<http://gepia2.cancer-pku.cn>) та наборів даних TCGA (The Cancer Genome Atlas) та GTEx (Genotype-Tissue Expression) було проаналізовано особливості експресії досліджуваних мРНК *IGF1R* та *INSR* для зразків пухлинної та нормальної тканини. Для порівняльного аналізу транскрипційної активності

генів застосовували алгоритм “Expression DIY”. Дані зобразили шляхом побудови діаграм розмаху (Box plots), де рівні експресії представлено у логарифмічній шкалі $\log_2(\text{TPM}+1)$. Статистичну значущість різниці між групами оцінювали з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (One-way ANOVA), вважали достовірним з пороговим значенням $p < 0,05$.

Додатково проводили стратифікацію пацієнтів за молекулярними підтипами (люмінальний А та Б, Her2/neu-позитивний, базальний варіанти) для виявлення особливостей експресії. Для оцінки динаміки змін експресії в процесі прогресії захворювання використовували побудову діаграм щільності розподілу (Pathological Stage Plots), що відображають розподіл рівнів експресії мРНК залежно від клінічної стадії пухлинного процесу (клінічна стадія I–IV).

Оцінку прогностичної значущості маркерів та їх впливу на показники виживаності пацієнтів здійснювали за допомогою баз даних Kaplan–Meier (KM) plotter (<https://kmplot.com/>).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Першим етапом дослідження стала оцінка змін у транскрипційній активності генів-мішеней інсулінового сигнального шляху (*IGF1R* та *INSR*) за умови злоякісної трансформації тканини молочної залози. Аналіз проведено за допомогою веб-платформи GEPIA2 на основі об'єднаних баз даних TCGA та GTEx (рис. 1).

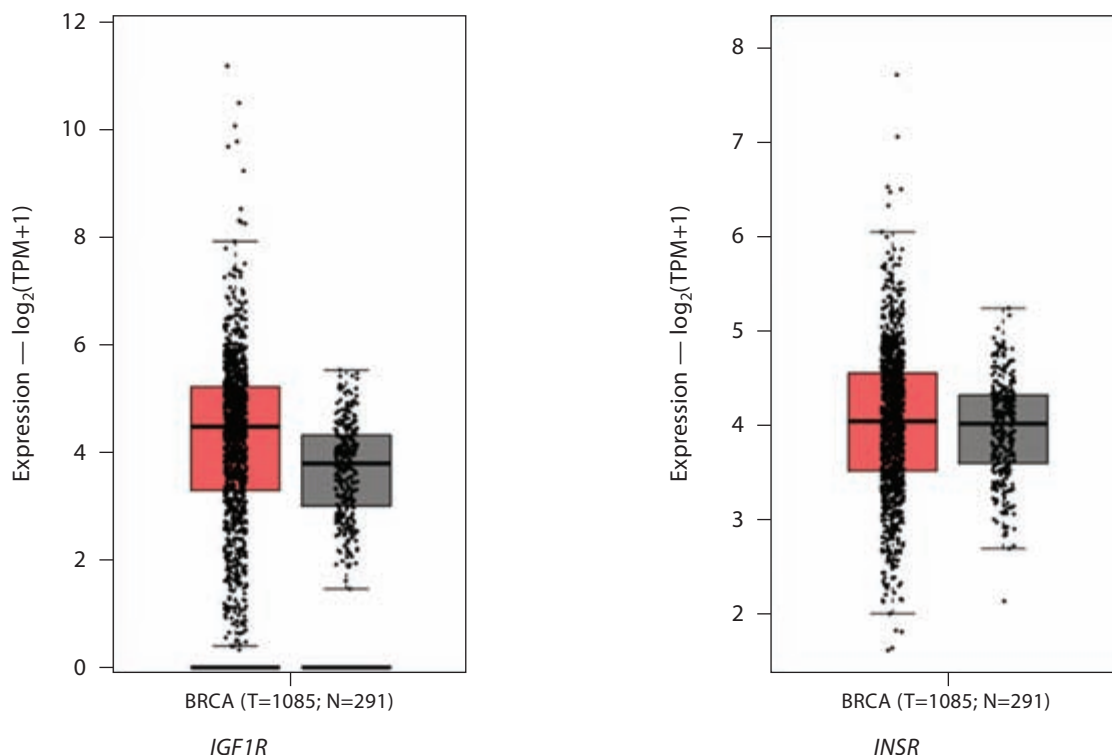


Рис. 1. Порівняльний аналіз рівнів експресії мРНК генів *IGF1R* та *INSR* між трансформованою (червоний колір) та нормальною (сірий колір) тканинами молочної залози за даними GEPIA2

Отримані дані продемонстрували суттєву відмінність профілів експресії обох генів функціонально споріднених рецепторів. Для *IGF1R* було встановлено статистично достовірну різницю між пухлинною та нормальною тканинами ($p < 0,05$). Медіана рівня експресії в групі пацієнок з наявністю РМЗ склала $4,48 \log_2(\text{TPM}+1)$, тоді як показник для нормальної тканини молочної залози дорівнював $3,8 \log_2(\text{TPM}+1)$. Натомість аналіз експресії гену *INSR* значущої різниці між тканинами не виявив ($p > 0,5$): медіанне значення груп порівняння виявилось майже однаковими ($\text{Me} = 4,05 \log_2(\text{TPM}+1)$ проти $4,03 \log_2(\text{TPM}+1)$). Така дисоціація дозволяє виділити саме *IGF1R* як один з ключових пухлино-асоційованих факто-

рів, вказуючи на те, що пухлина активно нарощує кількість рецепторів до ростових факторів (таких як IGF-1, інсулін) для забезпечення та підсилення проліферативної активності клітин. У той же час, стабільність рівня *INSR* дозволяє припустити інший механізм впливу одного з базових рецепторів МетС на розвиток пухлинного процесу: реалізація не через збільшення кількості рецепторів до інсуліну, а внаслідок їх системної гіперактивації в умовах хронічної гіперінсулінемії.

Враховуючи гетерогенність РМЗ, наступним етапом стала оцінка експресії досліджуваних генів в залежності від основних молекулярних підтипів (рис. 2). Аналіз отриманих даних показав, що гіперекспресія *IGF1R* тісно асоційована з гормон-

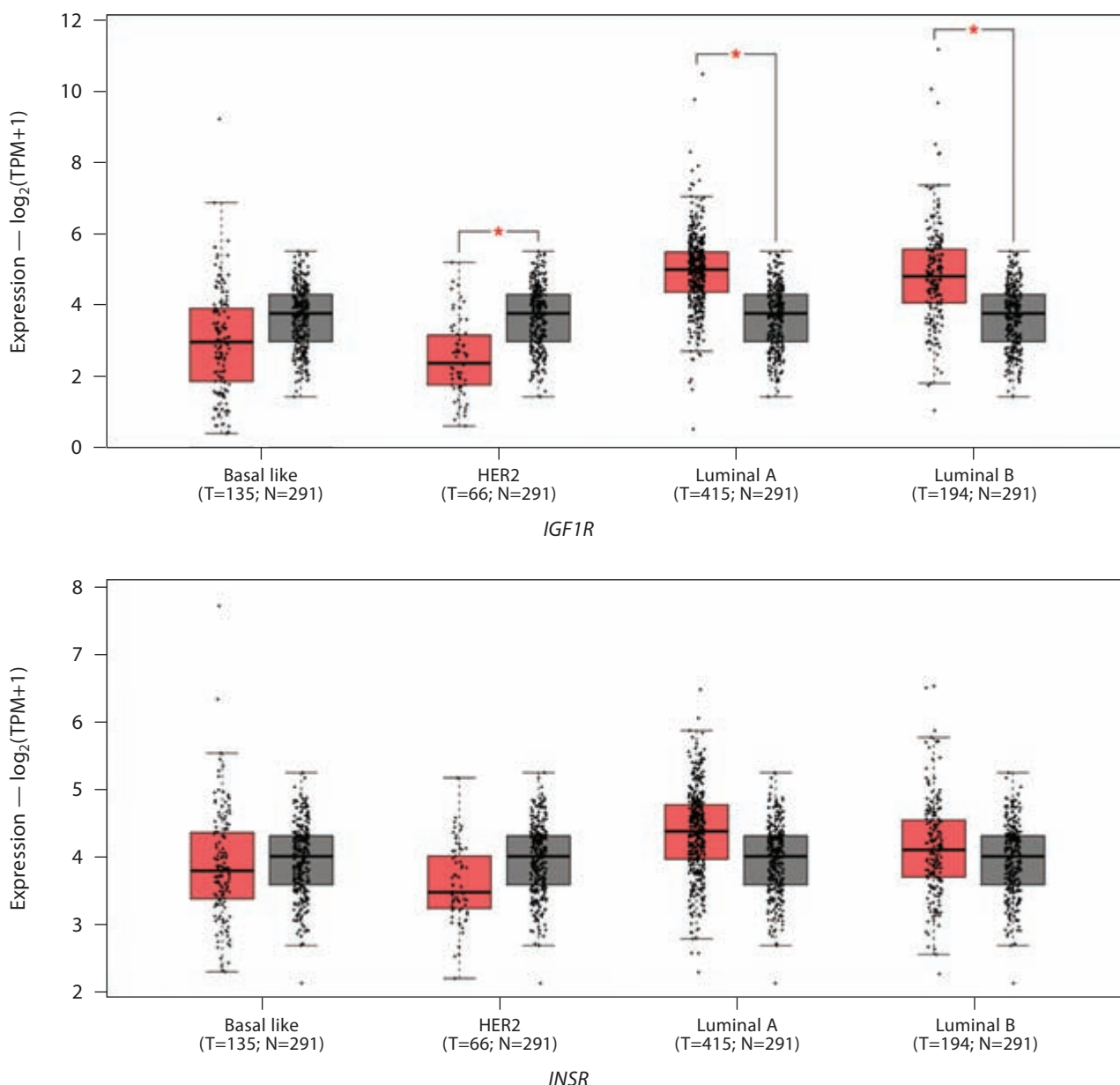


Рис. 2. Експресія мРНК генів *IGF1R* та *INSR* залежно від молекулярного підтипу РМЗ (Т, червоний колір) та незміненої тканини (N, сірий колір)

* $p < 0,05$ порівняно з незміненою тканиною.

залежними пухлинами: люмінальним А та Б підтипами ($p < 0,05$), що корелює з літературними даними про взаємну асоціацію з рецепторами естрогену (ER) та підкреслює його роль у підтриманні росту гормон-залежного РМЗ.

Протилежна тенденція спостерігалася для підтипу HER2/neu-позитивного РМЗ. У цій групі було зафіксовано достовірне зниження експресії *IGF1R* порівняно з нормальною тканиною ($p < 0,05$), що може свідчити про переключення сигнальних шляхів пухлини на HER2/neu-залежний драйвер росту та втрату залежності від IGF-сигналіngu. Для базального підтипу спостерігалась аналогічна тенденція, однак різниця не досягла статистично достовірних значень.

При аналізі експресії гену *INSR* на рівні мРНК, стратифікація за молекулярними підтипами РМЗ підтвердила результати загального аналізу: для жодного з досліджуваних варіантів не було виявлено статистично значущої зміни експресії порівняно з незміненою тканиною ($p > 0,05$), що підтверджує стабільність цього рецепторного апарату незалежно від молекулярного портрета пухлини.

Для розуміння ролі генів досліджуваних рецепторів у прогресії захворювання було проведено аналіз залежності рівня їх мРНК від клінічної стадії пухлинного процесу. Результати аналізу показали відсутність статистично достовірних коливань у рівнях експресії: *IGF1R* ($\text{Pr}(> F) = 0,13$), *INSR* ($\text{Pr}(> F) = 0,109$) від ранніх до пізніх стадій захворювання (рис. 3). Стабільність експресії протягом усього періоду пухлинної прогресії свідчить про те, що обидва рецептори є фундаментальними учасниками клітинного гомеостазу пухлини, а їхній вплив на агресивність та метастазування, ймовірно, модулюється не зміною їх кількості, а за рахунок інших механізмів (доступністю лігандів та/або активністю внутрішньоклітинних адаптерних білків).

Для визначення прогностичної цінності досліджуваних генів було проведено аналіз 5-річної

безрецидивної виживаності (recurrence-free survival, RFS) серед пацієток з РМЗ. Криві Каплана-Мейєра (рис. 4) продемонстрували парадоксальний протективний ефект високої експресії компонентів інсулінової осі. Отримані результати підтвердили наявність достовірної асоціації між рівнями експресії мРНК генів *IGF1R* та *INSR* і показниками виживаності. Так, пацієнти з високим рівнем експресії *IGF1R* продемонстрували значно кращі показники виживаності порівняно з групою низької експресії ($\text{HR} = 0,64$; $p = 2,9 \times 10^{-15}$). Показник 5-річної безрецидивної виживаності у групі з високим рівнем *IGF1R* становив 77%, тоді як у групі з низьким рівнем експресії цей показник знижувався до 67%. Аналогічні дані отримані для гену *INSR*: зниження рівня експресії мРНК асоціювалося з погіршенням прогнозу ($\text{HR} = 0,78$; $p = 1,8 \times 10^{-5}$). Показники 5-річної виживаності склали 75% для групи високої експресії проти 70% для групи низької експресії.

Даний феномен пояснюється тим, що високий рівень експресії генів інсулінового сигналіngu (особливо *IGF1R*) може виступати додатковим маркером високодиференційованих, гормон-залежних пухлин, які за своєю природою є менш агресивними та чутливими до гормонотерапії. Натомість, втрата експресії *IGF1R/INSR* корелює з процесами дедиференціювання, переходом до агресивного базального фенотипу та погіршенням прогнозу. Слід відмітити, що незважаючи на асоціацію високих рівнів *IGF1R/INSR* з кращим прогнозом на ранніх етапах, наявність МетС та спорідненої з ним гіперінсулінемії, може нівелювати цей ефект. Надмірна активація навіть нормальної кількості рецепторів у гормон-залежних пухлинах здатна стимулювати пізні рецидиви та розвиток вторинної резистентності, що робить цих пацієток групою прихованого ризику, яка потребує ретельного контролю.

Узагальнюючи отримані результати біоінформатичного аналізу, можна констатувати, що ре-

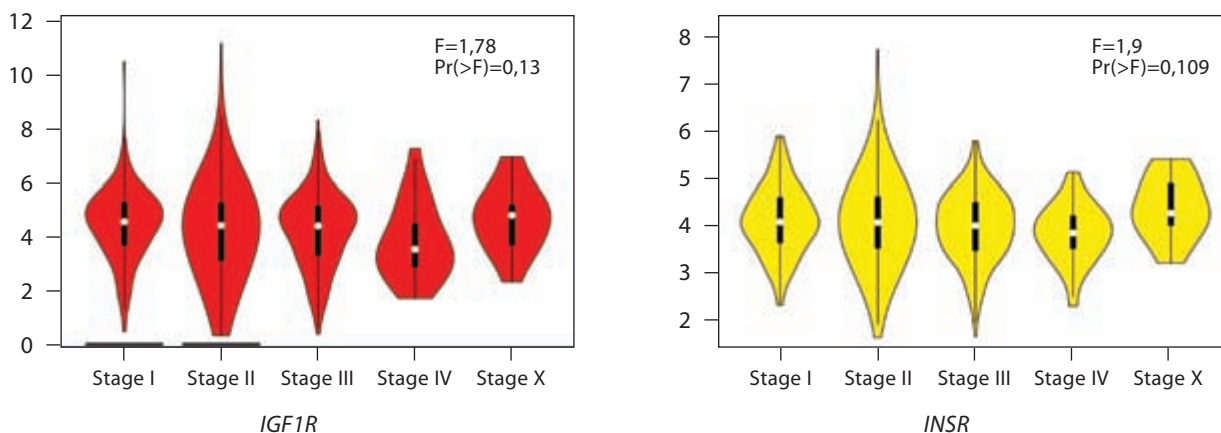


Рис. 3. Порівняльний аналіз рівнів експресії мРНК генів *IGF1R* та *INSR* між трансформованою (червоний колір) та нормальною (сірий колір) тканинами молочної залози за даними GEPIA2

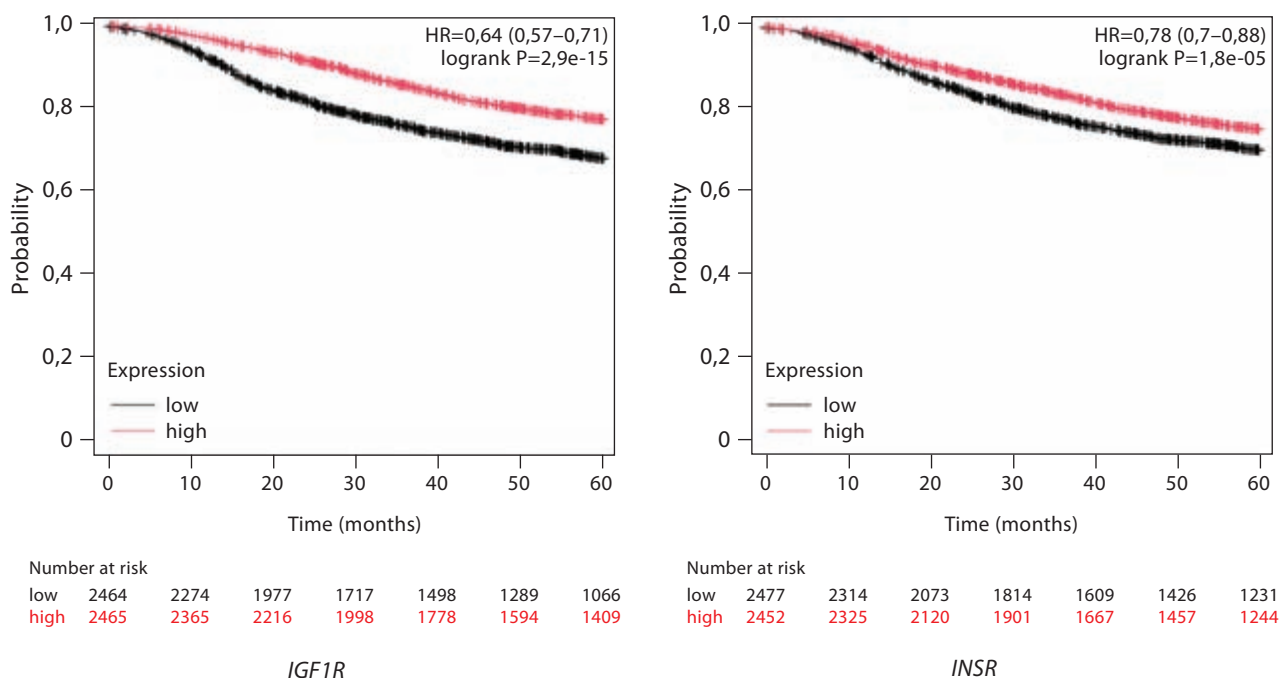


Рис. 4. Аналіз 5-річної безрецидивної виживаності хворих в залежності від рівня експресії мРНК генів *IGF1R* та *INSR* в тканині PM3

цепторна ланка інсулінової осі (*IGF1R/INSR*) є важливим компонентом біології PM3, роль якого суттєво варіює залежно від молекулярного контексту пухлини. Встановлено, що злоякісна трансформація супроводжується селективною гіперекспресією мРНК *IGF1R*, що є характерною ознакою гормон-залежних фенотипів, тоді як експресія *INSR* залишається стабільною.

Таким чином, рецепторний апарат трансформованих клітин потребує подальших досліджень, спрямовуючи увагу на вивчення кореляції транскрипційного профілю пухлини та наявності клініко-лабораторних ознаками МетС, для більш точної оцінки їхнього сукупного впливу на розвиток та агресивність PM3.

ВИСНОВКИ

1. Доведено, що розвиток PM3 асоціюється з достовірно вищою ($p < 0,05$) експресією гену *IGF1R* у пухлинній тканині порівняно з нормою, тоді як рівень мРНК *INSR* не зазнає значущих змін, що вказує на різні механізми залучення цих рецепторів до канцерогенезу.

2. Виявлено чітку асоціацію високої експресії *IGF1R* з люмінальним А та Б підтипами пухлин. Натомість, агресивні фенотипи (HER2-позитивний та базальний) характеризуються зниженням транскрипційної активності *IGF1R*, що свідчить про втрату залежності пухлини від сигналів диференціювання в процесі прогресії.

3. Встановлено, що збережена висока експресія *IGF1R* та *INSR* є маркером сприятливого прогнозу 5-річної безрецидивної виживаності. Дане спосте-

реження відображає зв'язок рецепторів зі ступенем диференціювання пухлини, проте підкреслює небезпеку метаболічних порушень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Obeidat AA, Ahmad MN, Ghabashi MA, *et al.* Developmental trends of metabolic syndrome in the past two decades: a narrative review. *J Clin Med* 2025; **14** (7): 2402. <https://doi.org/10.3390/jcm14072402>.
- Akter S, Akhter H, Chaudhury HS, *et al.* Dietary carbohydrates: pathogenesis and potential therapeutic targets to obesity-associated metabolic syndrome. *BioFactors* 2022; **48** (5): 1036–59. <https://doi.org/10.1002/biof.1876>.
- Lin PH, Laliotis G. The present and future of clinical management in metastatic breast cancer. *J Clin Med* 2022; **11** (19): 5891. <https://doi.org/10.3390/jcm11195891>.
- Dong S, Wang Z, Shen K, Chen X. Metabolic syndrome and breast cancer: prevalence, treatment response, and prognosis. *Front Oncol* 2021; **11**: 629–66. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.629666>.
- De Santi M, Annibaldi G, Marano G, *et al.* Association between metabolic syndrome, insulin resistance, and IGF-1 in breast cancer survivors of DIANA-5 study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; **149** (11): 8639–48. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04755-6>.
- Nussinov R, Yavuz BR, Jang H. Molecular principles underlying aggressive cancers. *Sig Transduct Target Ther* 2025; **10** (42). <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02129-7>.
- Le TKC, Dao XD, Nguyen DV, *et al.* Insulin signaling and its application. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; **14**: 1226655. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1226655>.
- Abedi-Gaballu F, Kamal Kazemi E, Salehzadeh SA, *et al.* Metabolic Pathways in Breast Cancer Reprogramming: An Insight to Non-Coding RNAs. *Cells* 2022; **11** (19): 2973. <https://doi.org/10.3390/cells11192973>.
- Saltiel AR. Insulin signaling in health and disease. *J Clin Invest* 2021; **131** (1): e142241. <https://doi.org/10.1172/JCI142241>.

10. Nagao H, Cai W, Wewer Albrechtsen NJ, *et al.* Distinct signaling by insulin and IGF-1 receptors and their extra- and intracellular domains. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021; **118** (17): e2019474118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2019474118>.
11. Kim J. *In silico* analysis of differentially expressed genesets in metastatic breast cancer identifies potential prognostic biomarkers. *World J Surg Oncol* 2021; 19 (1): 188. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02301-7>.
12. Buchynska L, Glushchenko N, Yurchenko N. Bioinformatic analysis of molecular features of endometrial and breast cancer associated with ESR1. *Oncology* 2023; **25** (4): 269–76. <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.04.269>.

BIOINFORMATIC ANALYSIS OF THE EXPRESSION FEATURES OF THE INSULIN SIGNALING PATHWAY GENES IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

A.D. Neborets^{1,2}

¹ R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine,

² State Non-Commercial Enterprise "National Institute of Cancer", Kyiv, Ukraine

Summary. Metabolic syndrome (MetS) is a significant risk factor for the development and prognosis of breast cancer (BC), however, the molecular mechanisms of this influence need to be clarified, in particular the role of insulin axis receptors. **Aim:** to perform a bioinformatic analysis of the expression features and determine the functional relationships of insulin signaling pathway genes (INSR and IGF1R) in patients with BC. **Object and methods:** mRNA expression analysis was performed using the GEPIA2 web platform based on TCGA and GTEx data. Prognostic significance was assessed using the Kaplan-Meier Plotter resource. **Results:** it was found that the development of breast cancer is accompanied by

significant overexpression of IGF1R, which is associated with luminal (A and B) tumor subtypes, while the level of INSR expression remains stable. It was found that a high level of gene expression of both receptors correlates with better results of relapse-free survival, which may act as an additional prognostic marker of breast cancer. **Conclusions:** mRNA expression of IGF1R and INSR genes is of great importance in the development and progression of breast cancer. Despite their protective role in the early stages, the presence of metabolic disorders can modulate their activity, which must be taken into account when implementing a personalized approach to breast cancer treatment.

Keywords: breast cancer, metabolic syndrome, insulin signaling pathway, IGF1R, INSR, bioinformatic analysis.

Адреса для листування:

Неборець А.Д.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: anastassiya20@gmail.com

Одержано: 03.12.2025

Рекомендовано до друку: 22.12.2025

Підписано до друку: 02.02.2026