

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-305

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ЛАНДШАФТ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ: СОЗДАНИЕ БИОКОЛЛЕКЦИИ И СЕКВЕНИРОВАНИЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ОНКОЛОГИИ^{*}

THE MOLECULAR LANDSCAPE OF SOLID TUMORS: CREATION OF BIOCOLLECTION AND NEXT GENERATION SEQUENCING FOR PERSONALIZED ONCOLOGY

А. А. Баландина¹, М. Ю. Донников¹, А. В. Морозкина¹, А. А. Аксарин², В. Е. Видуто²

¹Сургутский государственный университет

²Сургутская окружная клиническая больница

A.A. Balandina¹, M.Yu. Donnikov¹, A.V. Morozkina¹, A.A. Aksarin², V.E. Viduto²

¹Surgut State University

²Surgut Regional Clinical Hospital

✉ limonakae@mail.ru

Аннотация

Использование технологии NGS для обнаружения значимых генетических изменений в опухоли дает возможность получить полную картину молекулярных характеристик новообразования, что позволяет создать действенную терапевтическую стратегию. Нами представлен спектр патогенных вариантов, обнаруженных в образцах тканей солидных опухолей пациентов ХМАО-Югры, проходивших диагностику и лечение в Сургутской окружной клинической больнице в 2023–2024 гг.

Abstract

The use of NGS technology for detecting significant genetic alterations in tumors allows for a comprehensive understanding of the molecular characteristics of the neoplasm, enabling the development of an effective therapeutic strategy. We present a spectrum of pathogenic variants identified in tissue samples from solid tumors of patients from the Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra, who underwent diagnosis and treatment at the Surgut Regional Clinical Hospital in 2023–2024.

Персонализированный подход в онкологии способствует достижению благоприятного исхода заболевания, значительно меняя тактику лечения онкологических пациентов. Современные исследования идентифицировали около 140 генов, мутации в которых могут инициировать или поддерживать онкогенез. В среднем злокачественная опухоль содержит 2–8 таких «драйверных» мутаций, тогда как остальные изменения не влияют на пролиферативную активность клеток. Драйверные гены объединены в 12 ключевых сигнальных путей, контролирующих три фундаментальных процесса: определение клеточной дифференцировки, регуляцию апоптоза, стабильность генома. Изучение этих механизмов и корреляция влияния генотипического разнообразия мутаций в солидных опухолях остается приоритетным направлением персонализированной онкологии для разработки стратегий, направленных на снижение заболеваемости и улучшение выживаемости пациентов.

Целью работы являлось создание биоколлекции с образцами тканей солидных опухолей на базе лаборатории «Биобанк Югры» при Сургутском университете, а также изучение молекулярно-генетического ландшафта и прогностической значимости патогенных вариантов (мутаций), выявленных с применением технологии NGS. Мутации выявлялись методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) с использованием набора «HELICON Атлас Плюс» (ОнкоАтлас, Россия) на секвенаторе DNBSEQ G50RS (MGI, КНР). Анализ данных и интерпретация результатов выполнены с помощью ПО Solo AVES (ОнкоАтлас, Россия).

Результаты

В биоколлекцию вошли образцы солидных опухолей (блоки FFPE и замороженные свежие фрагменты), полученные от 44 пациентов в возрасте 35–83 года с диагнозами (МКБ-10): колоректальный рак (C18.2-9, C19, C20) — 26 образцов, рак легкого (C34.1-2) — 3 обр., меланома (C43.5-7) — 8 обр., рак щитовидной железы (C73) — 4 обр. Список выявленных мутаций представлен в таблице.

* Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда научно-технологического развития Югры в рамках научного проекта № 2023-574-05.

Характеристика и частота выявленных мутаций

HGVS (cDNA)	HGVS белок	dbSNP (rs)	Тип	Клин. знач.	Кол-во	COSMIC ID
<i>NRAS</i>						
c.34G>T	p.G12C	rs121913529	Миссенс	P	2	562
c.34G>A	p.G12S	rs121913530		P	2	563
c.35G>A	p.G12D	rs121913529		P	2	564
c.37G>C	p.G13R	rs121913531		P	1	569
c.38G>A	p.G13D	rs112445441		P	2	573
c.181C>A	p.Q61K	rs121434595		P	1	580
c.182A>T	p.Q61L	rs121434596		P	1	583
c.182A>G	p.Q61R	rs11554290		P	1	584
<i>KRAS</i>						
c.35G>A	p.G12D	rs121913529	Миссенс	P	2	521
c.35G>C	p.G12A	rs121913530		P	1	522
c.34G>C	p.G12R	rs587781822		P	1	518
c.35G>T	p.G12V	rs121913529		P	1	520
c.34G>A	p.G12S	rs121913534		P	2	517
c.34G>T	p.G12C	rs121913529		P	2	516
c.38G>A	p.G13D	rs112445441		P	2	532
<i>EGFR</i>						
c.2235_2249del	p.E746_A750del	rs121913421	inframe del	P	1	6223
c.2240T>C	p.L747S		Миссенс	P	1	26704
c.2573T>G	p.L858R	rs121434568		P	2	6224
c.2573_2574del insGT	p.L858R	rs1057519848		P	1	12429
<i>BRAF</i>						
c.1799T>A	V600E	rs113488022	Миссенс	P	16	

Примечание: P — патогенный вариант; del — делеция.

Из 44 образцов методом NGS были выявлены клинически значимые варианты, при этом наиболее часто мутировали гены *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EGFR*. Диагностическая эффективность при основных типах опухолей была следующей: рак ободочной кишки (47,7 %) — 19 случаев (C18.7 — 6 случаев), меланома кожи (18,2 %) — 8 случаев, рак прямой кишки (11,4 %) — 5 случаев, рак легкого (11,4 %) — 5 случаев, рак щитовидной железы (9,1 %) — 4 случая, неуточненный рак (2,3 %) — 1 случай.

Понимание механизма мутаций в зависимости от вида и локализации дает ценные прогностические данные для подбора наиболее эффективного препарата таргетной терапии. Было выявлено 12 пациентов с мутациями в *KRAS* и 11 в *NRAS*, которые опосредуют резистентность пациентов к ингибиторам *EGFR*, делая нецелесообразным использование цетуксимаба и панитумумаба. Вследствие того, что опухоли с мутациями в *EGFR* чувствительны к ингибиторам *EGFR*, 5 пациентов могут получать терапию препаратами гефитиниб, эрлотиниб, осимертиниб. Для 16 пациентов с мутацией в *BRAF* эффективными станут препараты-мишени ингибиторов *BRAF* — дабрафениб и vemурафениб.

Таким образом, использование точных диагностических методов позволяет перейти на региональном уровне к персонализированной медицине, основанной на доказательствах и индивидуальных генетических особенностях каждого клинического случая, что способствует улучшению диагностики и прогноза заболевания для пациентов с солидными опухолями.