



ЛАБОРАТОРИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Юр.адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д. 50\12, стр. 1

+7 (495) 660-83-77
+7 800-333-45-38
callcenter@genomed.ru
www.genomed.ru

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

по результатам молекулярно-генетического исследования

Номер договора:

Дата забора материала:

Пациент:

Дата поступления материала в лабораторию:

Дата рождения:

Пол:

Дата готовности исследования:

Диагноз:

Вид биоматериала:

Вид исследования: Онкокарта, 60 генов (+BRCA1, BRCA2, PALB2)

Метод исследования: Секвенирование нового поколения (NGS)

Мутации, обнаруженные в ткани опухоли

1 класс - мутации с сильной клинической значимостью в отношении выбора лекарственных опций

Положение (hg19)	Ген	Положение в кДНК	Замена АК	Частота аллеля*	Идентификатор dbSNP ^[1]	Идентификатор COSMIC ^[2]	Покрытие
не выявлено							

2 класс – мутации с потенциальной клинической значимостью в отношении выбора лекарственных опций

Положение (hg19)	Ген	Положение в кДНК	Замена АК	Частота аллеля*	Идентификатор dbSNP ^[1]	Идентификатор COSMIC ^[2]	Покрытие
не выявлено							

3 класс – мутации с неизвестным клиническим значением в отношении выбора лекарственных опций

Положение (hg19)	Ген	Положение в кДНК	Замена АК	Частота аллеля*	Идентификатор dbSNP ^[1]	Идентификатор COSMIC ^[2]	Покрытие
chr13:48942695 AC>A	RB1	c.1084delC	p.Asp363fs	38,7 %	-	-	4700
chr17:7577099 C>T	TP53	c.722G>A	p.Arg241Lys	46,5 %	rs121912660	COSM10728	6725

*Доля мутантного аллеля в образце

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Выявлено 2 мутации:

1. Мутация в гене *RB1* (p.D363fs), приводящая к сдвигу рамки считывания начиная с 363 кодона. Ген *RB1* кодирует белок ретинобластомы (Rb), который является опухолевым супрессором с критической ролью во

многих клеточных процессах, наиболее хорошо охарактеризована его роль как негативного регулятора клеточного цикла. Белок Rb также стабилизирует конститутивный гетерохроматин для поддержания общей структуры хроматина. Дефекты в гене *RB1* являются причиной детской ретинобластомы, рака мочевого пузыря и остеогенной саркомы, мутации также встречаются при многих опухолях, таких как аденокарцинома легких, глиобластома и других. Мутации и делеции *RB1* достаточно часто встречаются при лейомиосаркомах, как в матке, так и в мягких тканях [3-5]. Было показано, что ингибиторы Аврора киназ проявляют селективную чувствительность в Rb-null клеточных линиях в сравнении с клетками, имеющими Rb дикого типа. В клинических исследованиях по изучению ингибитора киназы Аврора A MLN8237 (Alisertib) были продемонстрированы обещающие результаты для рака яичников, рака груди и некоторых других нозологий [4]. Мутация не описана в базах данных геномных вариантов ClinVar и VarSome. В исследованиях изучался потенциал ингибиторов CDK4/6 как противоопухолевых препаратов широкого спектра действия, но на данный момент эффективность не подтверждена масштабными клиническими испытаниями [6]. По совокупности данных мутацию следует рассматривать как мутацию с неизвестным клиническим значением.

2. Мутация в гене *TP53* (p.R241K), представляющая собой ранее описанную точечную однонуклеотидную замену, приводящую к замене аминокислоты в кодируемом белке (мутация типа миссенс). Ген *TP53* кодирует белок p53, выполняющий роль как онкосупрессора опухоли так и онкогена. Участвует в остановке клеточного цикла и апоптозе, и является наиболее часто мутирующим геном в злокачественных опухолях. Герминальные мутации в гене *TP53* приводят к наследственному опухолевому синдрому, синдрому Ли-Фраумени. Соматические мутации встречаются почти при всех типах рака, и могут быть связаны с химиорезистентностью. Мутация описана как вероятно патогенная в базе данных геномных вариантов ClinVar, а также в специализированной базе данных мутаций в гене *TP53* [7,8]. Вариант отсутствует в популяционных БД (EXAC, GNOMAD). По совокупности данных мутацию следует рассматривать как мутацию с неизвестным клиническим значением.

ОПИСАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Список генов, включенных в анализ: *ABL1, AKT1, ALK, APC, ATM, BRAF, BRCA1, BRCA2, CDH1, CDKN2A, CSF1R, CTNNB1, DDR2, DNMT3A, EGFR, ERBB2, ERBB4, EZH2, FBXW7, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT3, FOXL2, GNA11, GNAQ, GNAS, HNF1A, HRAS, IDH1, IDH2, JAK2, JAK3, KDR, KIT, KRAS, MAP2K1, MET, MLH1, MPL, MSH6, NOTCH1, NPM1, NRAS, PALB2, PDGFRA, PIK3CA, PTEN, PTPN11, RB1, RET, SMAD4, SMARCB1, SMO, SRC, STK11, TP53, TSC1, TSC2, VHL*.

Список таргетных участков гена, включенных в анализ, может быть предоставлен по запросу. Ограничения методики: метод позволяет выявлять наличие мутаций в таргетных участках генов, включенных в диагностическую панель; метод не гарантирует обнаружения мутаций за границами таргетных участков. Метод также не предназначен для оценки уровня метилирования, выявления хромосомных перестроек, полиплоидии.

ССЫЛКИ НА ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ И ЛИТЕРАТУРУ

- 1) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>
- 2) <http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
- 3) Abeshouse A, Adebamowo C, Adebamowo SN, Akbani R, Akeredolu T, Ally A, et al. Comprehensive and integrated genomic characterization of adult soft tissue sarcomas. *Cell*. 2017;171(4):950–965. PMID:29100075
- 4) Dall GV, Hamilton A, Ratnayake G, Scott C, Barker H. Interrogating the Genomic Landscape of Uterine Leiomyosarcoma: A Potential for Patient Benefit. *Cancers (Basel)*. 2022 Mar 18;14(6):1561. doi: 10.3390/cancers14061561. PMID:35326717
- 5) Choi J, Manzano A, Dong W et al. Integrated mutational landscape analysis of uterine leiomyosarcomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Apr 13;118(15):e2025182118. doi: 10.1073/pnas.2025182118. PMID:33876771
- 6) Du, Q., Guo, X., Wang, M. et al. The application and prospect of CDK4/6 inhibitors in malignant solid tumors. *J Hematol Oncol* 13, 41 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00880-8>
- 7) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/376657/>
- 8) <https://tp53.isb-cgc.org/>

Клинический интерпретатор:

Врач-генетик: