



ЗАКЛЮЧЕНИЕ
по результатам молекулярно-генетического исследования
(Комплексное геномное профилирование опухоли Ugene)

Номер договора:**Пациент:****Дата забора материала****Дата рождения:****Дата поступления материала в лабораторию:****Пол:****Дата готовности исследования:****Диагноз:****Вид биоматериала:** Парафиновый блок с биоматериалом

Мутации, обнаруженные в опухоли

1 класс - мутации с сильной клинической значимостью

Положение (hg19)	Генотип	Ген	Положение вкДНК	Замена АК	Транскрипт	Частота аллеля*	Покрытие
Не выявлено							

2 класс – мутации с потенциальной клинической значимостью

Положение (hg19)	Генотип	Ген	Положение вкДНК	Замена АК	Транскрипт	Частота аллеля*	Покрытие
Не выявлено							

3 класс – мутации с неизвестным клиническим значением

Положение (hg19)	Генотип	Ген	Положение вкДНК	Замена АК	Транскрипт	Частота аллеля*	Покрытие
17:7578405	C/T	TP53	c.524G>A	p.R175H	NM_000546.5	21,11%	1904

*Доля мутантного аллеля в образце

Результат исследования опухолевой мутационной нагрузки

(TMB) и микросателлитной нестабильности (MSI)

- 1) TMB score – 2,74 (низкий уровень опухолевой мутационной нагрузки).
- 2) MSI score - 0.0899 (не обнаружена микросателлитная нестабильность)

TMB представляет собой общее количество соматических мутаций в определенных областях генома опухоли. TMB - число мутаций на 1 мегабазу (Мб) генома (1 миллион пар нуклеотидов). В нескольких ретроспективных исследованиях, проведенных при различных типах рака, исследовалась гипотеза о корреляции между высоким TMB и лучшим ответом на ингибиторы иммунных контрольных точек [1-6]. Высокий уровень TMB в солидных опухолях может быть ассоциирован с более высокой чувствительностью к иммунотерапии, включая ингибиторы PD-L1 [7-9] и PD-1 [7-10]. В исследовании KEYNOTE 158 отмечалось значительное повышение общей частоты ответа на иммунотерапию пембролизумабом у пациентов с TMB ≥ 10 мут/Мб по сравнению с пациентами с TMB < 10 с различными солидными злокачественными опухолями [11].

Микросателлитная нестабильность (MSI) — это состояние опухоли, при котором формируется чрезмерное количество мутаций в области микросателлитных последовательностей ДНК и которое обусловлено дефицитом механизма репарации неспаренных оснований (MMR) ДНК в опухоли. Вероятность ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек ниволумаб и пембролизумаб значительно выше у пациентов с микросателлитной нестабильностью (MSI-H) по сравнению с пациентами с микросателлитно стабильными опухолями (MSS) [12-16]. Данный образец характеризуется микросателлитной стабильностью (MSS).

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Выявлена 1 мутация с неизвестным клиническим значением в отношении выбора лекарственных опций:

1. *TP53* p.R175H. Ген 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 злокачественной опухоли. Герминальные мутации гена *TP53* приводят к наследственному опухолевому синдрому, синдрому Ли-Фраумени. А соматические мутации встречаются почти при всех типах рака и могут быть связаны с химиорезистентностью. При раке желудка мутации в гене *TP53* являются достаточно частым событием, согласно базе данных TCGA, они детектируются в 36,4-55% случаев [17]. Отсутствует зарегистрированная терапия, воздействующая на опухоли с мутацией *TP53*. Проводится клиническое исследование 2 фазы по применению берзосертиба и иринотекана у пациентов с прогрессирующим, метастатическим или нерезектабельным раком желудка и раком пищевода-желудочного перехода, и мутациями в гене *TP53* (NCT03641313) [18].

Мутация p.R175H является ранее описанной мутацией с заменой одного нуклеотида, приводящей к замене аминокислоты в кодируемом белке. Мутация описана в базе данных геномных вариантов ClinVar как патогенная и присутствует в базе данных мутаций *TP53* в разделе опухолевых вариантов [19, 20].

Примечание: в опухоли пациента выявлено несколько вариантов, значимость которых неизвестна. Эти варианты могут не быть адекватно описаны в научной литературе на момент выпуска данного отчёта и/или геномный контекст этих мутаций делает их значимость неясной.

SMARCA4 p.Q115H, *PREX2* p.R577*

ОПИСАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тест Ugene представляет собой комплексное геномное профилирование ДНК опухоли и включает в себя исследование 484 генов. Исследование позволяет обнаруживать точечные мутации, инсерции, делеции, амплификации и транслокации в опухолевой ткани. Тест также предназначен для диагностики микросателлитной нестабильности (MSI), опухолевой мутационной нагрузки (TMB).

Среднее покрытие таргетных участков для данного образца составило 1978.17х.

Версия сборки генома hg19, GRCh37 Genome Reference Consortium Human Reference 37, <https://genome.ucsc.edu/>.

Клиническая интерпретация обнаруженных мутаций осуществляется в соответствии с обширной собственной базой данных Геномед Онко, а также общедоступными ресурсами GeneCards, CKB, OncoKB, COSMIC, ClinVar PMC, Drugs@FDA, информационным порталом о лекарствах (NIH), Selleck, PharmGKB, DGIdb, DRUGBANK, Drugs.com, ClinicalTrials.gov, ICTRP, ChiCTR, KEGG и Cell Signaling.

Классификация вариантов проводится в соответствии с руководствами по интерпретации клинически значимых герминальных и соматических мутаций при солидных опухолях, выявленных методом секвенирования следующего поколения (NGS):

1. Гордиев М.Г., Бровкина О.И., Еникеев Р.Ф., Никитин А.Г., Сакаева Д.Д. Руководство по интерпретации клинически значимых соматических мутаций при солидных опухолях, выявленных методом секвенирования следующего поколения (NGS), с целью их клинического использования.
2. M.M. Li et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists, J.Mol. Diagn., vol. 19, no. 1, pp. 4–23, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.jmoldx. 2016.10.002.
3. О.П. Рыжкова et al., Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2), Медицинская генетика, 2019. <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/642> (accessed Sep. 13, 2020).

Список генов, для которых проводится исследование всей экзонной последовательности для диагностики однонуклеотидных замен (SNP), небольших инсерций и делеций, крупных амплификации и делеции (CNV):

ABCB1 ABCC2 ABCC4 ABCG2 ABL1 ABL2 ABRAXAS1 ACVR1B ADGRA2 AKT1 AKT2 AKT3 ALK ALOX12B AMER1 APC APCDD1 AR ARAF ARFRP1 ARID1A ARID1B ARID2 ASXL1 ATM ATR ATRX AURKA AURKB AXIN1 AXIN2 AXL BACH1 BAP1 BARD1 BCL2 BCL2A1 BCL2L1 BCL2L2 BCL6 BCOR BCORL1 BCR BLM BMPR1A BRAF BRCA1 BRCA2 BRD4 BRIP1 BTG1 BTG2 BTK C8orf34 CALR CARD11 CASP8 CBFB CBL CCND1 CCND2 CCND3 CCNE1 CD22 CD274 CD70 CD74 CD79A CD79B CDC73 CDH1 CDH2 CDH20 CDH5 CDK12 CDK4 CDK6 CDK8 CDKN1A CDKN1B CDKN2A CDKN2B CDKN2C CEBPA CFTR CHD2 CHD4 CHEK1 CHEK2 CHUK CIC CRBN CREBBP CRKL CRLF2 CSF1R CSF3R CTCF CTNNA1 CTNNB1 CUL3 CUL4A CUL4B CXCR4 CYLD CYP17A1 CYP1B1 CYP2C19 CYP2C8 CYP2D6 CYP3A4 CYP3A5 DAXX DDR1 DDR2 DICER1 DIS3 DNMT3A DOT1L DPYD EED EGFR EMSY EP300 EPCAM EPHA3 EPHA5 EPHA6 EPHA7 EPHB1 EPHB4 EPHB6 ERBB2 ERBB3 ERBB4 ERCC1 ERCC2 ERCC3 ERCC4 ERG ERFF1 ESR1 ESR2 ETV1

ETV4 ETV5 ETV6 EWSR1 EZH2 EZR FAM46C FANCA FANCC FANCD2 FANCE FANCF FANCG FANCI FANCL FANCM FAS FAT1 FAT3 FBXW7 FCGR3A FGF10 FGF12 FGF14 FGF19 FGF23 FGF3 FGF4 FGF6 FGF7 FGFR1 FGFR2 FGFR3 FGFR4 FH FLCN FLT1 FLT3 FLT4 FOXL2 FOXP1 FRS2 FUBP1 GABRA6 GALNT12 GATA1 GATA2 GATA3 GATA4 GATA6 GEN1 GID4 GLI1 GNA11 GNA13 GNAQ GNAS GREM1 GRIN2A GRM3 GSK3B GSTP1 H3F3A HDAC1 HDAC2 HFE HGF HLA-A HLA-B HLA-C HNF1A HOXB13 HRAS HSD3B1 HSP90AA1 ID3 IDH1 IDH2 IDO1 IDO2 IGF1 IGF1R IGF2 IGF2R IKBKE IKZF1 IL7R INHBA INPP4B INSR IRF2 IRF4 IRS2 ITPA JAK1 JAK2 JAK3 JUN KAT6A KDM5A KDM5C KDM6A KDR KEAP1 KEL KIT KLHL6 KMT2A KMT2C KMT2D KRAS LMO1 LRP1B LRP2 LRP6 LTK LYN LZTR1 MAF MAGI2 MAN1B1 MAP2K1 MAP2K2 MAP2K4 MAP3K1 MAP3K13 MAPK1 MAX MC1R MCL1 MDM2 MDM4 MED12 MEF2B MEN1 MERTK MET MITF MKNK1 MKNK2 MLH1 MLH3 MPL MRE11 MSH2 MSH3 MSH6 MST1R MTAP MTHFR MTOR MUTYH MYB MYC MYCL MYCN MYD88 NBN NCOR1 NF1 NF2 NFE2L2 NFKBIA NKX2-1 NOTCH1 NOTCH2 NOTCH3 NOTCH4 NPM1 NQO1 NRAS NRP2 NSD1 NSD2 NSD3 NT5C2 NTHL1 NTRK1 NTRK2 NTRK3 NUDT1 NUP93 NUTM1 P2RY8 PAK3 PAK5 PALB2 PARP1 PARP2 PARP3 PARP4 PAX5 PBRM1 PDCD1 PDCD1LG2 PDGFRA PDGFRB PDK1 PHLPP2 PIK3C2B PIK3C2G PIK3C3 PIK3CA PIK3CB PIK3CG PIK3R1 PIK3R2 PIM1 PLCG2 PMS2 PNRC1 POLD1 POLE PPARG PPM1D PPP2R1A PPP2R2A PRDM1 PREX2 PRKAR1A PRKCI PRKDC PRKN PRSS1 PRSS8 PTCH1 PTCH2 PTEN PTPN11 PTPRD PTPRO QKI RAC1 RAD21 RAD50 RAD51 RAD51B RAD51C RAD51D RAD52 RAD54L RAF1 RANBP2 RARA RB1 RBM10 REL RET RICTOR RNF43 ROS1 RPA1 RPTOR RSPO2 RUNX1 RUNX1T1 SDC4 SDHA SDHAF2 SDHB SDHC SDHD SETD2 SF3B1 SGK1 SH2B3 SLC19A1 SLC22A2 SLC34A2 SLC01B3 SLIT2 SMAD2 SMAD3 SMAD4 SMARCA4 SMARCB1 SMARCD1 SMO SNCAIP SOCS1 SOD2 SOX10 SOX2 SOX9 SPEN SPINK1 SPOP SPTA1 SRC STAG2 STAT3 STAT4 STK11 SUFU SULT1A1 SYK TAF1 TBX3 TDO2 TEK TERC TERT TET2 TGFB2 TIPARP TMEM127 TMPRSS2 TNF TNFAIP3 TNFRSF14 TNKS TNKS2 TOP1 TOP2A TP53 TP53BP1 TPMT TRRAP TSC1 TSC2 TSHR TYMS TYRO3 U2AF1 UGT1A1 UMPS VEGFA VHL WISP3 WRN WT1 XPC XPO1 XRCC1 XRCC2 XRCC3 ZBTB2 ZNF217 ZNF703 ZNRF3

Гены, с участием которых могут быть диагностированы транслокации и фьюжн гены:

ALK BCL2 BCR BRAF BRCA1 BRCA2 BRD4 CD74 EGFR ERBB2 ETV1 ETV4 ETV5 ETV6 EWSR1 EZR FGFR1 FGFR2 FGFR3 IDH1 IDH2 KIT KMT2A MET MSH2 MYB MYC NOTCH2 NTRK1 NTRK2 NTRK3 NUTM1 PDGFRA RAF1 RARA RET ROS1 RSPO2 SDC4 SLC34A2 TERC TERT TMPRSS2

ССЫЛКИ НА ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ И ЛИТЕРАТУРУ

1. Goodman AM, et al. Mol Cancer Ther (2017). PMID: 28835386
2. Snyder A, et al. N Engl J Med (2014). PMID: 25409260
3. Rizvi NA, et al. Science (2015). PMID: 25765070
4. Richard C, et al. Clin Cancer Res (2019). PMID: 30154227
5. Kim JY, et al. Cancers (Basel) (2019) PMID 31731749
6. Wu Y, et al. Front Oncol (2019). PMID: 31750249
7. Samstein RM, et al. Nat. Genet (2019). PMID: 30643254
8. Goodman AM, et al. Mol. Cancer Ther (2017). PMID: 28835386
9. Goodman AM, et al. Cancer Immunol Res (2019). PMID: 31405947

10. Cristescu R, et al. Science (2018). PMID: 30309915
11. Marabelle A, et al. Lancet Oncol. (2020). PMID: 32919526
12. Gatalica Z, et al. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. (2014). PMID: 25392179
13. Kroemer G, et al. Oncoimmunology (2015). PMID: 26140250
14. Lal N, et al. Oncoimmunology (2015). PMID: 25949894
15. Le DT, et al. N. Engl. J. Med. (2015). PMID: 26028255
16. Murphy SJ, et al. Dig. Dis. Sci. (2007). PMID: 17410430
17. Lin Y, et al. Tumor Biol. (2015). PMID: 32571252
18. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03641313>
19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/12374/>
20. <https://tp53.isb-cgc.org/>

Врач-генетик, к.м.н.: