



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:

Пациент:

Дата забора материала:

Дата рождения:

Дата поступления материала в лабораторию:

Пол:

Диагноз:

Дата готовности исследования:

Вид биоматериала:

Вид исследования: Тест ОнкоКарта

Метод исследования: Секвенирование нового поколения (NGS)

Результат исследования:

Мутации, обнаруженные в ткани опухоли

1. Варианты, являющиеся наиболее вероятной причиной заболевания

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

2. Варианты, имеющие значимые признаки патогенности

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

3. Варианты, имеющие как признаки патогенности, так и непатогенности

Положение (hg19)	Ген	Положение в кДНК	Замена АК	Частота аллеля*	Идентификатор dbSNP[1]	Идентификатор COSMIC[2]	Покрытие
chr17:7577565T>C	TP53	c.599A>G	p.Asn200Ser	29,86%	rs1057519999	<u>COSM44094</u>	3439
chr15:66729095GGAGATC>G	MAP2K1	c.304_309delGATC	p.Glu102_Ile103del	22,23%	-	-	949

*Доля мутантного аллеля в образце

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Выявлены 2 мутации с неизвестным клиническим значением в отношении выбора лекарственных опций:

1. *TP53* p.N200S. 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. Мутации *TP53* встречаются с частотой до 75% при колоректальном раке. Отсутствует зарегистрированная терапия, воздействующая на опухоли с мутацией *TP53*.

Мутация p.N200S представляет собой ранее описанную мутацию типа миссенс, мутация описана в базе данных геномных вариантов ClinVar как вероятно патогенная [3,4].

2. *MAP2K1* p.E102_I103del. Ген *MAP2K1* (также называемый MEK1) кодирует активируемую сигнальным белком митогеном протеинкиназу 1 (MKK1 или MEK1). MEK1 фосфорилирует белки ERK1/2 сигнального пути RAS-RAF-MAP, критически важного сигнального пути для процессов деления и дифференцировки клеток [5]. Мутации в гене *MAP2K1* могут оказывать влияние на чувствительность опухолевых клеток к ингибиторам MEK [6-10].

В исследовании II фазы (NCT03087071) оценивали безопасность и эффективность повторного назначения панитумумаба с или без траметиниба у пациентов с IV стадией колоректального рака. У пациентов без приобретенных мутаций *RAS/RAF/MAP2K1* (группа A) ORR (общий показатель ответа) составил 20% (6/30) (95% ДИ, 0,07–0,37), DCR (показатель контроля заболевания) 67% (20/30) (95% ДИ, 0,45–0,81), а медианы PFS (выживаемость без прогрессирования) и OS (общая выживаемость) составили 4,1 мес. и 11,2 мес. соответственно. Медиана DOR (продолжительность ответа) составила 5,5 мес. 22 пациента перешли на добавление траметиниба во время прогрессирования без какого-либо ответа. Напротив, у пациентов с приобретенными *RAS/RAF/MAP2K1* MTs (группа B) не было ответов, с DCR 63% (12/19) (95% ДИ, 0,36–0,81) и медианной PFS и OS 2,1 мес. и 5,9 мес. соответственно. Комбинация панитумумаба и траметиниба (группа B) не привела к значительному улучшению состояния пациентов с приобретенными мутациями *RAS/BRAF/MAP2K1* [12].

Мутация в гене *MAP2K1* (p.E102_I103del) представляет собой делецию шести нуклеотидов без сдвига рамки считывания (inframe deletion). Согласно базе данных COSMIC, мутация выявлена в опухолевой ткани у пациентов с различными новообразованиями [13]. По совокупности данных, в контексте рака толстой кишки, данную мутацию следует считать мутацией 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) <https://wwwhttp://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
- 3) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/376637/>
- 4) <https://tp53.cancer.gov/>
- 5) Burgermeister E, et al. Mol. Cell. Biol. (2007) PMID: 17101779
- 6) Diamond EL, et al. Cancer Discov (2016) PMID: 26566875
- 7) Grisham RN, et al. J. Clin. Oncol. (2015) PMID: 26324360
- 8) Gounder MM, et al. N. Engl. J. Med. (2018) PMID: 29768143
- 9) Hanrahan AJ, et al. Cancer Res (2020) PMID: 32641410
- 10) Dirven I et al., Front Med. (2024) PMID: 39314226
- 11) <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03087071?cond=MAP2K1%20Gene%20Mutation&term=Colorectal%20Cancer&rank=1>
- 12) Parseghian CM et al., J. Clin. Oncol. (2022), DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3520
- 13) <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/mutation/overview?id=109812185>

Старший молекулярный биолог (направление онкогенетика):

Врач-генетик