

УДК 575.224.2

МУТАЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВЕ ПОЛНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ ЭКЗОМА**И.Р. Гилязова, А.Т. Мустафин, Г.Б. Кунсбаева, М.А. Бермишева, В.Н. Павлов, А.А. Измайлов, Э.К. Хуснутдинова***Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфа; Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Уфа, Россия*

Рак предстательной железы (РПЖ) считается одной из самых серьезных медицинских проблем среди мужского населения. Результаты молекулярно-генетических исследований РПЖ существенно изменили понимание механизмов развития данного заболевания. Исследования последних лет, посвященные оценке мутационного профиля при первичном РПЖ, показали наличие рекуррентных мутаций в генах FOXA1, SPOB, TP53, и PTEN [1]. Несмотря на значительные достижения в исследованиях онкологических заболеваний, их ранняя диагностика и лечение, установление новых маркеров, обладающих высокой точностью и специфичностью, способных предсказать агрессивность опухоли и прогноз течения заболевания у пациента, по-прежнему являются актуальной проблемой. Секвенирование следующего поколения зарекомендовало себя как мощный и высокоэффективный метод поиска мутаций. В данной работе проведено секвенирование полного экзоста восьми пациентов с аденокарциномой предстательной железы. У каждого пациента с их информированного согласия были взяты образцы периферической крови, нормальной ткани и опухолевой ткани предстательной железы. Учитывая наличие внутриопухолевой гетерогенности для анализа были отобраны образцы опухолевой ткани из трех районов каждой опухоли и прилежащие к ним образцы нормальной ткани, полученные после операции радикальной простатэктомии. В исследование включены ткани опухолей, содержащие не менее 75% опухолевых клеток. Селекцию специфичных фрагментов ДНК проводили с помощью системы SureSelect с последующим параллельным секвенированием полученных библиотек по технологии Illumina на приборе HiSeq 2000. Все последовательности (прочтения) выровнены на референсный геном с использованием программного пакета Burrows-Wheeler Alignment (BWA) [2]. После многоэтапной биоинформатической обработки выявлены наиболее значимые герминальные и соматические мутации у пациентов с раком предстательной железы. В среднем каждый образец содержал более 300 патогенных мутаций. Наиболее патогенные мутации у пациентов с раком предстательной железы выявлены в генах MUC16, ASPN, RP1L1, MTCH2, ATXN3, MUC6, SKA3 и др. Кроме того, у пациентов с РПЖ обнаружены герминальные мутации в генах ATM, BRCA1, BRCA2, MSH6, NBN, PMS2P3, RAD51C, EXO5, поддерживающих целостность ДНК, которые не были выявлены в дальнейшем в когорте здоровых индивидов. Наследственные дефекты в генах репарации ДНК являются ключевыми механизмами в возникновении злокачественных опухолей. Обнаружение мутаций в генах, отвечающих за целостность генома, позволяет выявить индивидов и семьи с предрасположенностью к онкологическим заболеваниям и способных отвечать на конкретную терапию [3]. В целом полученные в результате исследования данные по спектру герминальных и соматических мутаций будут иметь важное значение для понимания молекулярных механизмов патогенеза рака предстательной железы и способствовать разработке новых подходов к терапии заболевания.

Ключевые слова: рак предстательной железы, полное экзомное секвенирование, соматические мутации, герминальные мутации.

Литература

1. Barbieri CE, Baca SC, Lawrence MS et al. Exome sequencing identifies recurrent SPOB, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. *Nat Genet.*2012;44:685–689.
2. Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows–Wheeler transform. *Bioinformatics.*2009;25(14):1754–1760.
3. Jeggo PA, Pearl LH, Carr AM. DNA repair, genome stability and cancer: a historical perspective. *Nat Rev Cancer.*2016;16:35–42.