

УДК 616-006.699

ТАРГЕТНОЕ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**В.Д. Якушина¹, Т.Ф. Авдеева², Т.П. Казубская^{3,4}, Т.Т. Кондратьева^{3,4}, Л.В. Лернер⁴, А.В. Лавров^{1,5}**¹Медико-генетический научный центр; ²Московская городская клиническая больница им. В.М. Буянова;³Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина МЗ РФ; ⁴ООО «ПреМед»; ⁵Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

Разработана таргетная панель для определения методом высокопроизводительного секвенирования мутаций, имеющих диагностическое и прогностическое значение при раке щитовидной железы (РЩЖ). Разработанная панель включает точковые мутации в 25 генах (более 450 мутаций), CNVs (22q-del, 9q21.3-q32 del, 1q gain) и генные перестройки (25 типов).

Чувствительность разработанной панели, определенная *in silico* с помощью cBioPortal на 399 образцах папиллярного РЩЖ и 117 образцах низкокодифференцированного и анапластического рака составила 88% и 94%, соответственно. Чувствительность, оцененная аналогичным способом для доступных в настоящее время тестов, ограниченных мутациями *BRAF* p.V600E, *KRAS/NRAS/HRAS* (в 12 и 61 кодонах), *CCDC6-RET*, *NCOA4-RET*, *PAX-PPARG*, составила 77% и 72%. Частота мутации *BRAF* p.V600E, не превышала 58% при папиллярном и 37% при низкокодифференцированном и анапластическом РЩЖ.

Тестирование панели выполнено на клеточных линиях SW620, MCF7, HT29, K562, образцах нормальной ткани ЩЖ (11 образцов) и РЩЖ (14 образцов папиллярного, 1 образец фолликулярного). В клеточных линиях определены таргетные варианты, соответствующие данным Cancer Cell Line Encyclopedia: *APC* p.Q1338* и *KRAS* p.G12V – в SW620; *PIK3CA* p.E545K – в MCF7. Минимальная определяемая доля мутантного аллеля составила 1-3%. В образцах РЩЖ определены мутации в генах *BRAF*, *KRAS* и *IDH1*; генные перестройки *PAX8-PPARG*, *ETV6-NTRK3*, *NCOA4-RET*; CNVs 22q-del и 9q-del. Распространенность мутации *BRAF* p.V600E составила 33%.

Результаты, свидетельствуют о низкой диагностической значимости существующих тестов, ограниченных мутациями *BRAF*, *KRAS/NRAS/HRAS* *RET/PTC1,3*, *PAX-PPARG*. Высокопроизводительное секвенирование с помощью разработанной панели позволяет одновременно анализировать расширенный спектр драйверных мутаций, в том числе недавно описанные генные перестройки и CNV, а также вторичные мутации, имеющие прогностическое значение.

Исследование выполняется за счет средств Научно-клинического центра «ПреМед – европейские технологии» при финансовой поддержке ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (№ 442ГС2/9119 с-1-09-1-Н2.7.0116 (2009 год), с-2-00181 (2015 год), СЗ-40846 (2018 год)).

Ключевые слова: высокопроизводительное секвенирование, диагностическая панель, рак щитовидной железы.

Литература

1. Agrawal N. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma / N. Agrawal, R. Akbani, B.A. Aksoy, et al. // Cell. – 2014. – Vol. 159, №3. – P. 676-690. doi:10.1016/j.cell.2014.09.050.
2. Cerami E. The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data / E. Cerami, J. Gao, U. Dogrusoz, et al. // Cancer discovery. – 2012. Vol. 2, № 5. – P. 401-404. doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0095.
3. Gao J. Integrative Analysis of Complex Cancer Genomics and Clinical Profiles Using the cBioPortal / J. Gao, B.A. Aksoy, U. Dogrusoz, et al. // Science signaling. – 2013. Vol. 6, № 269. – P. 11. doi:10.1126/scisignal.2004088.